



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

клиническая практика

2023

Том 14 №2

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК



JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE

Volume 14 Issue 2

<https://journals.eco-vector.com/clinpractice>

Главный редактор: Троицкий А.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-2143-8696

Зам. главного редактора: Баклаушев В.П., д.м.н., доцент (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-1039-4245

Научный редактор: Смирнов А.В., к.м.н., доцент (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-3897-8306

Редакционная коллегия:

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

Акимкин В.Г., д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-4228-9044

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

Ахпашев А.А., к.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2938-5173

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

Белоусов В.В., д.б.н., чл.-корр. РАН (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-6637-8098

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

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

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

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

Девиченский В.М., д.б.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-4642-2295

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., чл.-корр. РАН (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-3385-2632

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

Иванова Г.Е., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-3180-5525

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

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

Копецкий И.С., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-4723-6067

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

Лазко Ф.Л., д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-5292-7930

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

Мамошин А.В., д.м.н., проф. (Орел, Россия)
ORCID: 0000-0002-1799-6778

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

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

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: 000-0002-8551-0661

Решетов И.В., д.м.н., проф., академик РАН (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

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

Хайтов М.Р., д.м.н., чл.-корр. РАН (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-4961-9640

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 (Шопрон, 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. 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 ссылки на ав-

торов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

Учредитель — ФНЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России.

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

Издатель ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулочек, д. 3, литера А, 1Н
E-mail: info@eco-vector.com; WEB: <https://eco-vector.com>

Подписка

Подписка на печатную версию через интернет:

• www.journals.eco-vector.com

• www.akc.ru

Подписной индекс: Э83336

Сдано в набор 19.05.2023.

Подписано в печать 28.06.2023.

Вышло в свет 07.07.2023.

Тираж 1300 экз.

Цена свободная.

Отпечатано в ООО «Типография Фурсова». 196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, 69. Тел.: (812) 646-33-77

Фото на обложке: слева: зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии АПО ФНЦ ФМБА России д.м.н. Т.В. Клыпа проводит консилиум в Центре лечения боли, справа: зав. НХО-2 к.м.н. О.В. Дуров в операционной.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- И.А. Хамнагадаев, И.А. Ковалев, И.А. Булавина, М.Л. Коков, А.С. Зотов, А.В. Троицкий, И.И. Хамнагадаев, М.А. Школьникова, Л.С. Коков**
 ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЭТАПНОГО ПОДХОДА К ИНТЕРВЕНЦИОННОМУ ЛЕЧЕНИЮ СОПУТСТВУЮЩИХ ФИБРИЛЛЯЦИИ И ТИПИЧНОГО ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 5
- В.Р. Станкевич, А.В. Смирнов, А.И. Злобин, Д.Н. Панченков, Е.С. Данилина, Ю.В. Иванов**
 ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ ГАСТРОШУНТИРОВАНИЯ ПО РУ 19
- Л.Е. Фомина, И.И. Ярмола, В.И. Барский, А.В. Аникин, У.В. Углова**
 МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТОВ У ДЕТЕЙ 28
- А.А. Рогожина, О.Н. Иванова, Л.О. Минушкина, В.А. Бражник, Е.А. Зубова, Л.А. Иванова, Д.А. Затейщиков**
 ЛИПОПРОТЕИН (А) КАК МАРКЕР НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С РАННЕЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА 36
- М.А. Хаж Хмаиди, Ф.Л. Лазко, А.П. Призов, Н.В. Загородний, Е.А. Беляк, А.А. Ахпашев, М.Ф. Лазко, А.В. Кузнецов, Г.А. Страшинский**
 СРЕДНЕСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ЗАДНЕЛАТЕРАЛЬНОЙ РОТАЦИОННОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА 44

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- С.И. Толстая, Г.Е. Иванова, О.В. Дуров, И.А. Лавров, В.П. Баклаушев, В.В. Белопасов**
 РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ТРАВМОЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ (АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ И ЗАРУБЕЖНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ) 54
- С.Г. Щербак, А.М. Сарана, Д.А. Вологжанин, А.С. Голота, А.А. Рудь, Т.А. Камилова**
 БИОМАРКЕРЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО СЕПСИСА. ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИХ ПУБЛИКАЦИЙ 66
- М.А. Горохов, Н.В. Загородний, В.И. Кузьмин, Т.Г. Шарамко**
 ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПРИ КОКСАРТРОЗЕ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ 79

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Е.А. Беляк, Д.Л. Пасхин, Ф.Л. Лазко, А.П. Призов, С.А. Асратян, Н.В. Загородний**
 РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО НЕВРОЛИЗА СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 88
- А.К. Пересада, Н.В. Дупик, Д.П. Дундуа, А.Г. Кедрова, С.В. Королев, Р.С. Чайкин**
 ПРИМЕНЕНИЕ КВАДРОТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ) 96
- Е.П. Голубинская, Т.П. Макалиш, М.А. Кальфа, О.В. Остапенко, Е.А. Савчук, Е.Ю. Зяблицкая, П.Е. Максимова**
 МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА CADASIL: РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 105
- О.В. Ульянова, Н.А. Ермоленко, А.А. Дудина, В.В. Белинская, Т.И. Дутова, А.В. Куликов, Н.П. Головина, Е.О. Кулешова, А.В. Кусливая**
 АУТОИММУННЫЙ ANTI-NMDA-РЕЦЕПТОРНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ НА ФОНЕ COVID-19: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 112
- О.Н. Антропова, И.В. Осипова, С.Б. Силкина, Л.А. Образцова**
 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫЗВАННОЙ ПРИЁМОМ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ 120

journal of clinical practice

ISSN 2618-8627 (Online)

ISSN 2220-3095 (Print)

Vol 14, N 2 (2023)

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., Assistant Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-1039-4245

Scientific Editor: Smirnov A.V., M.D., Ph.D. (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-3897-8306

Editorial Board:

Akimkin V.G., Full member of Russian Academy of Sciences, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-4228-9044

Akhpashev A.A., M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-2938-5173

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

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

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

Belousov V.V., Corresponding Member of the RAS, Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-6637-8098

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

Devichenskiy V.M., Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-4642-2295

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., Corresponding Member of the 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

Ivanova G.E., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-3180-5525

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

Khaitov M.R., Corresponding Member of the RAS, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-4961-9640

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

Kopetskiy I.S., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-4723-6067

Lazko F.L., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-5292-7930

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, Ph.D., Professor (Sopron, Hungary)
ORCID: 0000-0001-7299-2692

Mamoshin A.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Orel, Russia)
ORCID: 0000-0002-1799-6778

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

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

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

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

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

Wang Guowen, Ph.D., M.D. (Tianjin, China)
ORCID: 0000-0001-6549-1144

Xin Wang, Ph.D. (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, Ph.D., M.D. (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, Corresponding Member of the RAS (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 STUDY ARTICLES

I.A. Khamnagadaev, I.A. Kovalev, I.A. Bulavina, M.L. Kokov, A.S. Zotov, A.V. Troitskiy, I.I. Khamnagadaev, M.A. Shkolnikova, L.S. Kokov EFFICACY OF TWO-STAGE APPROACH FOR INTERVENTIONAL TREATMENT OF COEXISTENT ATRIAL FIBRILLATION AND TYPICAL ATRIAL FLUTTER FOR SINUS RHYTHM MAINTENANCE IN LONG-TERM: A PROSPECTIVE CONTROLLED CLINICAL TRIAL	5
V.R. Stankevich, A.V. Smirnov, A.I. Zlobin, D.N. Panchenkov, E.S. Danilina, Yu.V. Ivanov FEATURES OF THERAPEUTIC TACTICS FOR THE FAILURE OF GASTROINTESTINAL ANASTOMOSIS IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY AFTER ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS	19
L.E. Fomina, I.I. Yarmola, V.I. Barskiy, A.V. Anikin, U.V. Uglova MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF MYOCARDITIS IN CHILDREN	28
A.A. Rogozhina, O.N. Ivanova, L.O. Minushkina, V.A. Brazhnik, E.A. Zubova, L.A. Ivanova, D.A. Zateyshchikov LIPOPROTEIN (a) AS A MARKER OF HEREDITARY LIPID METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH EARLY MANIFESTATION OF CORONARY ARTERY DISEASE	36
M.A. Haj Hmadi, F.L. Lazko, A.P. Prizov, N.V. Zagorodniy, E.A. Belyak, A.A. Akhpashev, M.F. Lazko, A.V. Kuznetsov, G.A. Strashinskiy MID-TERM RESULTS OF THE TREATMENT OF ACUTE POSTERO-LATERAL ROTATIONAL INSTABILITY OF THE ELBOW JOINT	44
REVIEWS	
S.I. Tolstaya, G.E. Ivanova, O.V. Durov, I.A. Lavrov, V.P. Baklaushev, V.V. Belopasov REHABILITATION OF SPINAL PATIENTS WITH DISEASES AND INJURY OF THE CERVICAL SPINE IN THE EARLY AND LATE POSTOPERATIVE PERIOD (ANALYSIS OF RUSSIAN AND FOREIGN RECOMMENDATIONS)	54
S.G. Shcherbak, A.M. Sarana, D.A. Vologzhanin, A.S. Golota, A.A. Rud', T.A. Kamilova BIOMARKERS FOR SURGICAL SEPSIS. A REVIEW OF FOREIGN SCIENTIFIC AND MEDICAL PUBLICATIONS	66
M.A. Gorokhov, N.V. Zagorodniy, V.I. Kuzmin, T.G. Sharamko POSSIBILITIES OF TREATMENT BY RADIOFREQUENCY DENERVATION IN COXARTHROSIS OF VARIOUS STAGES	79
CASE REPORTS	
E.A. Belyak, D.L. Pashkin, F.L. Lazko, A.P. Prizov, S.A. Asratyan, N.V. Zagorodniy A RARE COMPLICATION AFTER ENDOSCOPIC NEUROLYSIS OF THE SCIATIC NERVE: A CLINICAL CASE	88
A.K. Peresada, N.V. Dupik, D.P. Dundua, A.G. Kedrova, S.V. Korolev, R.S. Chaikin THE USE OF QUADROTHERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE IN CANCER PATIENTS (CASE SERIES)	96
E.P. Golubinskaya, T.P. Makalish, M.A. Kalfa, O.V. Ostapenko, E.A. Savchuk, E.Yu. Zyablitskaya, P.E. Maksimova MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS OF CADASIL: A RARE CLINICAL CASE	105
O.V. Ulyanova, N.A. Ermolenko, A.A. Dudina, V.V. Belinskaya, T.I. Dutova, A.V. Kulikov, N.P. Golovina, E.O. Kuleshova, A.V. Kuslivaya AUTOIMMUNE ANTI-NMDA RECEPTOR ENCEPHALITIS ON THE BACKGROUND OF COVID-19: A CLINICAL CASE	112
O.N. Antropova, I.V. Osipova, S.B. Silkina, L.A. Obraztsova A CLINICAL CASE OF DRUG-INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION CAUSED BY GLYCYRRHIZIC ACID	120

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЭТАПНОГО ПОДХОДА К ИНТЕРВЕНЦИОННОМУ ЛЕЧЕНИЮ СОПУТСТВУЮЩИХ ФИБРИЛЛЯЦИИ И ТИПИЧНОГО ТРЕПЕТАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.А. Хамнагадаев^{1,2}, И.А. Ковалев², И.А. Булавина³, М.Л. Коков⁴, А.С. Зотов⁵, А.В. Троицкий⁵, И.И. Хамнагадаев⁶, М.А. Школьникова², Л.С. Коков^{7,8}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Городская клиническая больница имени В.М. Буянова, Москва, Российская Федерация

⁴ Российский государственный аграрный университет — Московская сельскохозяйственная академия имени К.А. Тимирязева, Москва, Российская Федерация

⁵ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

⁶ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

⁷ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

⁸ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Оптимизация подходов к интервенционному лечению сопутствующих фибрилляции предсердий (ФП) и типичного трепетания предсердий (ТП) является одной из важных проблем современной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. При этом результаты лечения данной патологии остаются неудовлетворительными. В настоящее время стратегия интервенционного лечения сопутствующих ФП и типичного ТП не регламентирована, а выбор варианта лечения основан на предпочтениях хирурга и сложившейся практике в медицинской организации: катетерная изоляция лёгочных вен (ИЛВ) в сочетании с радиочастотной абляцией (РЧА) кавотрикуспидального перешейка (КТП), изолированное интервенционное лечение одного из нарушений ритма сердца или их двухэтапное устранение. Работы, которые оценивают отдалённые результаты двухэтапного лечения ФП и типичного ТП как единого процесса, в настоящее время не представлены. **Цель исследования** — оценить эффективность длительного удержания синусового ритма при двухэтапном подходе к интервенционному лечению сопутствующих ФП и типичного ТП. **Методы.** Пациенты ($n=34$) с ФП и типичным ТП в возрасте 41–82 лет (11 женщин) распределены на две группы (1:1). Группа 1 («Одноэтапный подход»; $n=17$): ИЛВ+РЧА КТП во время одной операции. Группа 2 («Двухэтапный подход»; $n=17$): «Первый этап» — РЧА КТП (группа 2.1), «Второй этап» — ИЛВ в случае рецидива ФП после РЧА КТП (группа 2.2). Первичная конечная точка: развитие любой предсердной тахикардии в период наблюдения. В группе 1 событие учитывалось после одномоментной ИЛВ и РЧА КТП. В группе 2 событие учитывалось после завершения второго этапа интервенционного лечения. Вторичная конечная точка: развитие любой предсердной тахикардии в группах 1 и 2 в период времени после завершения первого этапа интервенционного лечения (РЧА КТП) в группе 2. Первичная и вторичная конечные точки оценивались по окончанию «слепого периода» (3 месяца после операции). **Результаты.** У всех пациентов, достигших первичную и вторичную конечную точку, диагностировалась только ФП. Типичное ТП и другие предсердные нарушения ритма сердца не зарегистрированы ни в одном случае. В группе 1 первичную конечную точку достигли 8 (47,06%) пациентов, в группе 2 — 1 (5,88%). При анализе кривых выживаемости выявлено, что вероятность длительного удержания синусового ритма статистически значимо выше в группе 2 («Двухэтапный подход») по сравнению с группой «Одноэтапный подход» (94,12 и 52,94% соответственно; $p=0,001$). При оценке вторичной конечной точки статистически значимых различий между группами 1 и 2 не выявлено ($p=0,671$). В группе 1 вторичную конечную точку достигли 3 (17,65%) пациента, в группе 2 — 4 (23,53%). При оценке продолжительности операции и времени

рентгеноскопии выявлены статистически значимые различия: данные временные характеристики больше в группе 1 по сравнению с группой 2.1 ($p < 0,001$) и в группе 2.2 по сравнению с группой 2.1 (продолжительность операции — $p < 0,001$; время рентгеноскопии — $p = 0,013$). Данные параметры статистически значимо не отличались в группах 1 и 2.2 ($p = 0,374$ и $p = 0,028$ соответственно). **Заключение.** Двухэтапный подход к интервенционному лечению сопутствующих ФП и типичного ТП обеспечивает более эффективное удержание синусового ритма по сравнению с одноэтапным подходом (94,12 и 52,94% соответственно; $p = 0,001$). Изолированная РЧА КТП при сопутствующих ФП и типичном ТП ассоциирована с рецидивом ФП в 23,53% случаев и характеризуется меньшей продолжительностью вмешательства и рентгеноскопии по сравнению с подходом, при котором одновременно выполняется ИЛВ и РЧА КТП ($p < 0,001$).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; типичное трепетание предсердий; радиочастотная катетерная абляция; кавотрикуспидальный перешеек; изоляция лёгочных вен.

Для цитирования: Хамнагадаев И.А., Ковалев И.А., Булавина И.А., Коков М.Л., Зотов А.С., Троицкий А.В., Хамнагадаев И.И., Школьникова М.А., Коков Л.С. Отдалённые результаты двухэтапного подхода к интервенционному лечению сопутствующих фибрилляции и типичного трепетания предсердий: проспективное контролируемое клиническое исследование. *Клиническая практика.* 2023;14(2):5–18. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114930>

Поступила 19.12.2022

Принята 21.02.2023

Опубликована 08.06.2023

EFFICACY OF TWO-STAGE APPROACH FOR INTERVENTIONAL TREATMENT OF COEXISTENT ATRIAL FIBRILLATION AND TYPICAL ATRIAL FLUTTER FOR SINUS RHYTHM MAINTENANCE IN LONG-TERM: A PROSPECTIVE CONTROLLED CLINICAL TRIAL

I.A. Khamnagadaev^{1,2}, I.A. Kovalev², I.A. Bulavina³, M.L. Kokov⁴, A.S. Zotov⁵, A.V. Troitskiy⁵, I.I. Khamnagadaev⁶, M.A. Shkolnikova², L.S. Kokov^{7,8}

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

³ Moscow City Clinical Hospital in honor of V.M. Buyanov, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian State Agrarian University — Moscow Timiryazev Agricultural Academy, Moscow, Russian Federation

⁵ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

⁶ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁷ Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

⁸ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

Background: Atrial fibrillation (AF) and coexistent typical atrial flutter (AFL) interventional treatment strategy remains unresolved in cardiology and cardiovascular surgery. Results of this approach remain suboptimal. There are several approaches to the interventional treatment of patients with coexistent AF and AFL: simultaneous pulmonary vein isolation (PVI) and cavotricuspid isthmus (CTI) radiofrequency catheter ablation (RFCA), PVI or CTI RFCA only and two-stage approach. To our knowledge, cumulative efficacy of two-stage approach has not been previously reported. **The aim.** This study aimed to evaluate the efficacy of two-stage approach for interventional treatment of coexistent AF and AFL for sinus rhythm maintenance in long-term. **Methods:** Patients (pts) ($n = 34$) with AF and AFL aged 41–82 years (11 women) were divided into two groups (1:1): «One-stage Approach» (group 1; $n = 17$): PVI+CTI RFCA and «Two-stage approach» (group 2; $n = 17$): first stage — CTI RFCA (group 2.1); second stage — PVI in case of AF recurrence after RFCA (group 2.2). Primary endpoint (PEP) was defined as any recurrent atrial tachyarrhythmia at the end of follow-up; group 2 events have been considered after PVI. Secondary

endpoint (SEP) — recurrent any atrial tachyarrhythmia in groups 1 and 2 after CTI RFCA in group 2. PEP and SEP were evaluated at the end of the «blind period» (3 months after procedure). **Results:** Registered recurrent atrial tachyarrhythmia in pts who reached PEP or SEP was AF. AFL has not been detected in any cases. PEP was noted in 8 (47.06%) pts in group 1 and 1 (5.88%) pts in group 2. Further, SEP was observed in 3 pts (17.65%) in group 1 and in 4 (23.53%) pts in group 2 ($p=0.671$). The probability of long-term maintenance of sinus rhythm was significantly higher in «Two-stage approach» than in «One-stage approach» (94.12% and 52.94%, respectively, $p=0.001$). Significant differences in procedure length and fluoroscopy time have been found. Those were longer in group 1 compared to group 2.1 ($p < 0.001$) and in group 2.2 compared to group 2.1 (procedure duration — $p < 0.001$; fluoroscopy time — $p=0.013$). No differences were noted in length of procedure and fluoroscopy time between groups 1 and 2.2 ($p=0.374$ and $p=0.028$, respectively). **Conclusion:** The «two-stage approach» for interventional treatment of coexistent AF and AFL results in better long-term arrhythmia-free survival than «one-stage approach» (94.12% and 52.94%, respectively, $p=0.001$). CTI RFCA alone in pts with coexistent AF and AFL cause 23.53% AF recurrence rate and associated with shorter procedure duration and fluoroscopy time compared to simultaneous PVI and CTI RFCA ($p < 0.001$).

Keywords: atrial fibrillation; typical atrial flutter; radiofrequency catheter ablation; cavotricuspid isthmus; pulmonary vein isolation.

For citation: Khamnagadaev IA, Kovalev IA, Bulavina IA, Kokov ML, Zotov AS, Troitskiy AV, Khamnagadaev II, Shkolnikova MA, Kokov LS. Efficacy of Two-Stage Approach for Interventional Treatment of Coexistent Atrial Fibrillation and Typical Atrial Flutter for Sinus Rhythm Maintenance in Long-Term: A Prospective Controlled Clinical Trial. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):5–18. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114930>

Submitted 19.12.2022

Revised 21.02.2023

Published 08.06.2023

Список сокращений

ААТ — антиаритмическая терапия

ИЛВ — изоляция лёгочных вен

КТП — кавотрикуспидальный перешеек

РЧА — радиочастотная абляция

ТП — трепетание предсердий

ФП — фибрилляция предсердий

ЭКГ — электрокардиограмма

ОБОСНОВАНИЕ

Оптимизация подходов к интервенционному лечению фибрилляции предсердий (ФП) является одной из важных проблем современной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии в связи с неудовлетворительными результатами лечения и социально-экономической значимостью проблемы. Эффективность лечения может снижаться в связи с наличием сопутствующих нарушений ритма сердца. Известно, что типичное трепетание предсердий (ТП) диагностируется в 35% случаев у больных с ФП [1–5]. По мнению разных авторов, высокая частота встречаемости типичного ТП у больных с ФП может объясняться единством патогенетических процессов данных нарушений ритма сердца [2, 3], при этом наличие типичного ТП рассматривается как

предиктор рецидивирования ФП после восстановления синусового ритма [2, 3].

Основные методы хирургического лечения ФП и типичного ТП представлены катетерными технологиями — радиочастотной или криобаллонной изоляцией лёгочных вен (ИЛВ). При лечении типичного ТП радиочастотная абляция (РЧА) кавотрикуспидального перешейка (КТП) является первой линией терапии (класс I, уровень доказательства B). Данному подходу в большинстве случаев отдаётся предпочтение перед длительным приёмом антиаритмических препаратов [6, 7].

В серии фундаментальных работ J. Cox с соавт. [8] сформулировали гипотезу патогенеза ФП, согласно которой ТП является одним из возможных механизмов поддержания ФП. В случае выбора тактики

«контроль ритма» и отбора пациента на интервенционное лечение ФП с сопутствующим типичным ТП всегда встаёт вопрос о тактике хирургического лечения двух нарушений ритма сердца. Литературные данные по этому вопросу неоднозначны. С одной стороны, авторы отмечают, что после РЧА КТП в связи с типичным ТП в течение года у пациентов могут отмечаться пароксизмы ФП [9–12]. Ряд исследователей отмечает, что дополнительная профилактическая ИЛВ у пациентов, страдающих лишь типичным ТП, может снизить вероятность развития ФП в отдалённом периоде [13].

Представление о единстве патогенетических процессов ФП и типичного ТП также нашло отражение в ряде работ, авторы которых приходят к заключению, что если типичное ТП было зарегистрировано до интервенционного лечения ФП или выявлено во время операции, целесообразно рассмотреть возможность выполнения РЧА КТП в рамках процедуры катетерной ИЛВ [14, 15]. Стремление минимизировать травматичность операции, сократить её время, снизить риски и уменьшить финансово-экономическое бремя ФП диктует необходимость критичного подхода к выполнению необоснованных вмешательств при интервенционном лечении ФП. Так, L. Gula и соавт. [16] приводят в своей работе данные о том, что одномоментное интервенционное лечение ФП и типичного ТП ассоциировано с более высоким риском осложнений и увеличением стоимости операции по сравнению с этапным устранением нарушений ритма сердца.

Таким образом, в настоящее время применяются три основных подхода: изолированное интервенционное лечение одного из сопутствующих нарушений ритма сердца; одномоментное интервенционное лечение ФП и типичного ТП; этапное интервенционное лечение сопутствующих нарушений ритма сердца.

Частота ранних рецидивов типичного ТП после изолированного интервенционного лечения ФП у рассматриваемой категории пациентов достигает 24% [17]. Интервенционное лечение, направленное лишь на устранение типичного ТП методом РЧА КТП, ассоциировано с частотой рецидива ФП в 50% случаев [18–21], при этом отмечается, что при выполнении ИЛВ и РЧА КТП во время одной процедуры вероятность рецидива ФП может достигать 50% [17, 22–25]. В связи с этим подходы к интервенционному лечению сопутствующих ФП и типичного ТП до сих пор не регламентированы, а выбор варианта лечения основан на предпочте-

ниях хирурга и сложившейся практике в медицинской организации. Работы, которые описывают отдалённые результаты двухэтапного лечения ФП и ТП как единого процесса, в настоящее время не представлены.

Цель исследования — оценить эффективность длительного удержания синусового ритма при двухэтапном подходе к интервенционному лечению сопутствующих ФП и типичного ТП.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Многоцентровое контролируемое проспективное клиническое исследование. Проведён анализ результатов интервенционного лечения сопутствующих ФП и типичного ТП у 34 пациентов в возрасте 41–82 лет. Медиана возраста составила 65,5 лет, нижний квартиль — 61 год, верхний квартиль — 70 лет. Пациентов женского пола было 11 (32,35%), мужского — 23 (67,65%).

Пациенты распределены на две группы 1:1 (каждый второй пациент распределялся в группу 2; рис. 1).

Группа 1 («Одноэтапный подход»; $n=17$): пациенты с ФП и типичным ТП, которым выполнена РЧА КТП в сочетании с радиочастотной катетерной ИЛВ.

Группа 2 («Двухэтапный подход»; $n=17$): пациенты с ФП и типичным ТП, которым лечение выполнялось в два этапа:

- группа 2.1 («Первый этап»): интервенционное лечение типичного ТП методом РЧА КТП;
- группа 2.2 («Второй этап»): катетерная ИЛВ, которую выполняют в случае рецидива ФП после РЧА КТП.

Антиаритмическая терапия назначалась после завершения вмешательства на 3 месяца, в течение которых возникновение предсердных тахикардий не расценивалось как рецидивирование заболевания — «слепой период». Во время «слепого периода» пациентам назначали антиаритмическую терапию, которую они получали до оперативного вмешательства. Рецидивом ФП и типичного ТП считали наличие зарегистрированных соответствующих нарушений ритма сердца длительностью более 30 сек на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя в 12 стандартных отведениях или при 24-часовом мониторинге ЭКГ. Рецидивы ФП и типичного ТП учитывались по окончании «слепого периода» после отмены антиаритмической терапии.

Для проверки рабочих гипотез проведён расчёт объёма выборки при помощи калькулятора, разме-

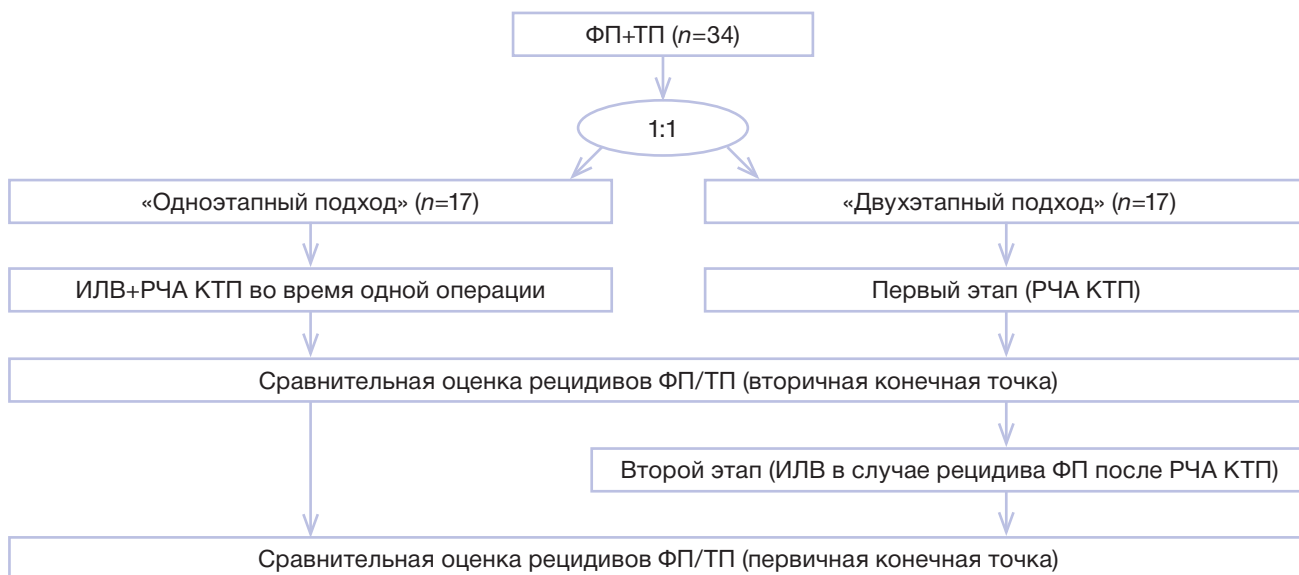


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание. ФП — фибрилляция предсердий; ТП — типичное трепетание предсердий; РЧА — радиочастотная абляция; ИЛВ — изоляция лёгочных вен; КТП — кавотрикуспидальный перешеек; n — количество пациентов.

Fig. 1. Study design.

Note: ФП — atrial fibrillation; ТП — typical atrial flutter; РЧА — radiofrequency catheter ablation; ИЛВ — pulmonary vein isolation; КТП — cavotricuspid isthmus; n — number of patients.

щённого в среде интернет (<https://sealedenvelope.com/power/binary-superiority/>) [26]. Работа калькулятора основана на формулах:

$$n = f(\alpha/2, \beta) \times [p_1 \times (100 - p_1) + p_2 \times (100 - p_2)] / (p_2 - p_1)^2, \quad (1)$$

где p_1 — процент «успеха» в контрольной группе (принято как 0,5); p_2 — процент «успеха» в экспериментальной группе (принято как 0,9);

$$f(\alpha, \beta) = [\Phi^{-1}(\alpha) + \Phi^{-1}(\beta)]^2, \quad (2)$$

где Φ^{-1} — кумулятивная функция распределения стандартизированного нормального отклонения; α — пороговый уровень статистической значимости (принят как 0,05); β — вероятность ошибочного неотклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий (принята как 0,2).

Обоснование выбора значений p_1 и p_2 :

- частота рецидива ФП после катетерной ИЛВ с одномоментной РЧА КТП может достигать 50% [19, 21, 22, 27], в связи с чем p_1 принято как 0,5;
- несмотря на успешное устранение типичного ТП, вероятность развития пароксизмов ФП после РЧА КТП достигает 50% (первый этап интервенционного лечения) [18, 19, 27];

- следовательно, после первого этапа интервенционного лечения (РЧА КТП) в половине случаев может потребоваться катетерная ИЛВ, при этом эффективность удержания синусового ритма после катетерной ИЛВ у пациентов с изолированной ФП может достигать 91,3% [28];
- следовательно, из 50% пациентов, у которых может ожидать рецидив ФП после первого этапа интервенционного лечения (РЧА КТП), менее чем у 10% пациентов ожидается рецидив ФП после выполнения второго этапа интервенционного лечения (ИЛВ). Таким образом, кумулятивная ожидаемая эффективность «Двухэтапного подхода» составляет не менее 90%;
- исходя из вышеизложенного, клинически значимым повышением эффективности лечения в случае применения «Двухэтапного подхода» принято увеличение эффективности интервенционного лечения с 50 до 90%. В связи с этим p_2 принято как 0,9.

Таким образом, для достижения мощности исследования 80% при уровне значимости 5% объём наблюдений в каждой группе должен составлять по 17 пациентов в каждой группе.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст пациента старше 18 лет; наличие клинически значимой пароксиз-

мальной и персистирующей ФП (EHRA $\geq 2a$); наличие сопутствующего типичного ТП.

Критерии невключения: постоянная форма ФП; фракция выброса левого желудочка менее 50%; тяжёлая экстракардиальная патология; тромбоз полостей сердца; врождённые и приобретённые пороки сердца, кардиомиопатии; ранее перенесённые операции на открытом сердце; наличие противопоказаний к введению рентгеноконтрастных средств.

Критерии исключения: установленная в ходе исследования непереносимость применяемых лекарственных препаратов; выявление в процессе исследования заболевания в острой стадии, а также их декомпенсации, если требуется проведение соответствующих лечебно-диагностических мероприятий, препятствующих продолжению исследования; нежелание пациента продолжать участвовать в исследовании.

Условия проведения

В период с 2019 по 2022 год оперативные вмешательства выполнялись на базах ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы» (2019–2020 гг.) и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (2020–2022 гг.). Возможное систематическое смещение компенсировалось тем, что оперативные вмешательства выполнялись одним оператором по одной методике с использованием одного и того же оборудования.

Продолжительность исследования

Запланированная продолжительность исследования в два года увеличилась до трёх лет в связи с пандемией COVID-19. В ходе исследования оценивались промежуточные результаты: сравнивалась частота рецидива ФП в группах 1 (ИЛВ) и 2.1 (выполнен первый этап лечения — РЧА КТП).

Описание медицинского вмешательства

С целью медикаментозного удержания синусового ритма применялись антиаритмические препараты классов IC (лаппаконитина гидробромид) и III (соталол). При выполнении вмешательства использовалась система электроанатомического картирования Carto (Biosense Webster, США) с применением навигационного катетера SmartTouch (Biosense Webster, США). Для верификации двунаправленного блока проведения в области КТП

и антральной части лёгочных вен применялись многополюсные катетеры с построением трёхмерной реконструкции соответствующей камеры сердца. Изолированная РЧА КТП выполнялась под местной анестезией. При выполнении ИЛВ проводили эндотрахеальный наркоз. При выполнении оперативных вмешательства применялся единый протокол [29]:

Подготовительный этап оперативного вмешательства (выполняется во всех случаях):

- пункция и канюляция магистральных сосудов выполняется с использованием ультразвуковой навигации;
- пунктируют и канюлируют по проводнику правую внутреннюю яремную и правую бедренную вену;
- устанавливают интродьюсеры 6F, в правые отделы сердца проводят диагностические электроды и устанавливают в коронарный синус и правый желудочек; выполняют внутрисердечное электрофизиологическое исследование.

Основной этап операции при выполнении РЧА КТП:

- выполняют трёхмерную реконструкцию правого предсердия; выполняют линейную абляцию КТП (40 Вт, индекс абляции 400);
- верифицируют двунаправленный блок проведения в области КТП.

Основной этап операции при выполнении ИЛВ:

- под транспищеводным или внутрисердечным ультразвуковым контролем в области овальной ямки выполняют транссептальную катетеризацию левого предсердия;
- начинают системную гепаринизацию с поддержанием активированного времени свёртывания 300–400 сек;
- на фоне частой желудочковой стимуляции выполняют контрастирование левого предсердия и лёгочных вен;
- проводят трёхмерную реконструкцию левого предсердия;
- выполняют построение биполярной карты левого предсердия;
- в антральной части левого предсердия выполняют серию линейных аппликаций радиочастотной энергии: 30 Вт — передняя стенка (индекс абляции 400), 25 Вт — задняя стенка левого предсердия (индекс абляции 350);
- верифицируют двунаправленный блок проведения в дистальных отделах лёгочных вен;
- гепарин инактивируют раствором протамина сульфата.

Завершающий этап оперативного вмешательства (выполняется во всех случаях):

- если на фоне РЧА тахикардия не купировалась, то выполняют электрическую кардиоверсию;
- проводят деканюляцию центральных вен с последующим проведением мануальной компрессии сосудистых доступов и наложением давящей повязки;
- проводят рентгенографический и эхокардиографический контроль с целью исключения гемоперикарда и гемопневмоторакса.

Исходы исследования

Конечные точки исследования

Первичная конечная точка: развитие любой предсердной тахикардии в период наблюдения после завершения всех этапов интервенционного лечения по окончании «слепого периода». В группе 1 событие учитывалось после выполнения одномоментного интервенционного лечения (ИЛВ+РЧА КТП), в группе 2 — после завершения второго этапа интервенционного лечения (ИЛВ в случае рецидива ФП после РЧА КТП).

Вторичная конечная точка: развитие любой предсердной тахикардии в группах 1 и 2 в период времени после выполнения первого этапа интервенционного лечения (РЧА КТП) в группе 2.

Анализ в подгруппах

Сравнительная оценка продолжительности оперативного вмешательства и времени рентгеноскопии выполнена в группах 1 (ИЛВ+РЧА КТП), 2.1 (РЧА КТП) и 2.2 (ИЛВ).

Методы регистрации исходов

Для регистрации исходов применяли клинико-анамнестический метод и инструментальные методы исследования, которые были представлены ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях и 24-часовым мониторингом ЭКГ.

Этическая экспертиза

Работа выполнена в рамках исследования «Персонализированный подход к интервенционному лечению фибрилляции предсердий», одобренного локальным этическим комитетом Института Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохра-

нения Российской Федерации (Протокол N 7 от 10.09.2019). Ранее результаты настоящей работы не публиковались.

Статистический анализ

Статистическая обработка выполнялась при помощи программы Statistica 13 (StatSoft). Количественные признаки представлены в виде Min–Max (Me, IQR), где Min — минимальное, Max — максимальное значение; Me — медиана, IQR — интерквартильный размах (25–75%Q). При статистических расчётах применялись непараметрические критерии. Расчёт статистической значимости различий непрерывных признаков проводился по методу Манна–Уитни. Для проверки гипотез о независимости номинальных признаков использовались таблицы сопряжённости с оценкой критерия Хи-квадрат Пирсона (Pearson χ^2) с вычислением числа степеней свободы (df). Если хотя бы в одной ячейке таблиц сопряжённости ожидаемое явление было меньше 5, то для анализа использовался метод максимального правдоподобия (M-L χ^2). В случае анализа двупольных таблиц использовался точный критерий Фишера (F-test). Для оценки взаимосвязи признаков, измеренных в номинальной шкале, использовался коэффициент ранговой корреляции (r). Для исследования силы связи между номинальными признаками использовался коэффициент Cramer's V и коэффициент сопряжённости. При оценке функции выживаемости по методу Каплана–Мейера для проверки статистических гипотез использовался F-критерий Кокса.

При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, если вероятность ошибочно её отвергнуть не превышала 5%. Вычисление объёма выборки проводилось при помощи калькулятора, размещённого в интернет-среде [26].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Установлено, что группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и массе тела. При анализе формы течения ФП и выраженности её клинических проявлений, а также классов применяемых антиаритмических препаратов статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика пациентов /
Patient's baseline characteristics

Показатель	Группа 1 (ИЛВ+РЧА КТП во время одной операции) n=17	Группа 2 (первый этап — РЧА КТП, второй — ИЛВ в случае рецидива ФП) n=17	p
Возраст, лет; Min–Max: Me (Q1; Q3)	50–74: 66 (62; 69)	41–82: 65 (61; 72)	0,796
Пол, n (%)	Женский — 4 (23,53) Мужской — 13 (76,47)	Женский — 7 (41,18) Мужской — 10 (58,82)	0,269
Длительность заболевания, мес Min–Max: Me (Q1; Q3)	1–120: 36 (12; 56)	2–96: 18 (8; 60)	0,605
Дефицит массы тела, n (%)	0 (0)	0 (0)	0,319*
Нормальная масса тела, n (%)	1 (5,88)	3 (17,65)	
Избыточная масса тела, n (%)	3 (17,65)	5 (29,41)	
Ожирение	13 (76,47)	9 (52,94)	
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	15 (88,23)	12 (70,59)	0,197*
Персистирующая форма ФП, n (%)	2 (11,77)	5 (29,41)	
Продолжительность ААТ, мес Min–Max: Me (Q1; Q3)	1–120: 36 (12; 56)	2–96: 17 (7; 36)	0,352
ААТ IC (лаппаконитина гидробромид)	3 (17,65)	1 (5,88)	0,277*
ААТ III (соталол)	14 (82,35)	16 (94,12)	
Артериальная гипертензия, n (%)	14 (82,35)	16 (94,12)	0,27737
Сахарный диабет, n (%)	3 (17,65)	7 (41,18)	0,12809
Шкала CHA2DS2-VASc >1, n (%)	14 (82,35)	15 (88,24)	0,62722
EHRA ≥3, n (%)	10 (58,82)	11 (64,71)	0,16729
Наличие ишемической болезни сердца, n (%)	2 (11,77)	3 (17,65)	0,62722
Наличие хронической сердечной недостаточности, n (%)	2 (11,77)	8 (47,06)	0,02048
Наличие хронической обструктивной болезни лёгких, n (%)	2 (11,77)	1 (5,88)	0,54188

Примечание. * Уровень значимости вычислялся с использованием таблиц сопряженности; p — вероятность ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий; n — число пациентов (абс.); Me — медиана: Q1 — первый (нижний) квартиль, Q3 — третий (верхний) квартиль, Min–Max — минимальное–максимальное значение. ФП — фибрилляция предсердий; EHRA (European Heart Rhythm Association) — индекс для оценки симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий; CHA2DS2-VASc Score — шкала для оценки риска тромбоемболических осложнений; ИЛВ — изоляция лёгочных вен; РЧА — радиочастотная катетерная абляция; КТП — кавотрикуспидальный перешеек; ААТ — антиаритмическая терапия.

Note: * The significance level was calculated using contingency tables; p — probability of rejecting a true null hypothesis; n — number of patients; Me — median: Q1 — first (lower) quartile, Q3 — third (upper) quartile, Min — minimum value, Max — maximum value. ФП — atrial fibrillation; EHRA (European Heart Rhythm Association) — Scale of Atrial Fibrillation related Symptoms; CHA2DS2-VASc Score — a scale for assessing the risk of thromboembolic complications; ИЛВ — pulmonary vein isolation; РЧА — radiofrequency catheter ablation; КТП — cavotricuspid isthmus; ААТ — antiarrhythmic therapy.

Основные результаты исследования

Период наблюдения всех пациентов, включённых в исследование, колебался в интервале 175–730 (Me=730, IQR: 730–730) дней. При оценке первичной конечной точки выявлено, что в группе 1 её достигли 8 (47,06%) пациентов, что статистически значимо

(p=0,020) превышает данное событие в группе 2, в которой оно было отмечено у 1 (5,88%) пациента (табл. 2).

Таким образом, частота удержания синусового ритма при «Одноэтапном подходе» составила 52,94%, при «Двухэтапном» — 94,12%. У всех паци-

Таблица 2 / Table 2

Сравнительная оценка результатов интервенционного лечения /
Interventional treatment results in two groups

Показатель	Группа 1 (ИЛВ+РЧА КТП во время одной операции) <i>n</i> =17	Группа 2 (первый этап — РЧА КТП, второй — ИЛВ в случае рецидива ФП) <i>n</i> =17	<i>p</i>
Рецидив ФП в интервале 3–6 мес после операции, <i>n</i> (%) [*]	1 (5,88)	3 (17,65)	0,595
Рецидив ФП в интервале 6–12 мес после операции, <i>n</i> (%) [*]	3 (17,65)	4 (23,53)	0,671
Рецидивы ФП в интервале 12–24 мес после операции, <i>n</i> (%) ^{**}	4 (25,53)	1 (5,88)	0,333
Рецидив ФП в интервале 3–24 мес после операции, <i>n</i> (%) ^{**}	8 (47,06)	1 (5,88)	0,020
Осложнения, <i>n</i>	2	0	-

Примечание. * В группе 2 учитывались рецидивы ФП после выполнения первого этапа интервенционного лечения: РЧА КТП (Вторичная конечная точка); ** в группе 2 учитывались рецидивы ФП после выполнения второго этапа интервенционного лечения: ИЛВ в случае рецидива ФП после РЧА КТП (Первичная конечная точка); *p* — вероятность ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий; *n* — число пациентов (абс.). ФП — фибрилляция предсердий; ИЛВ — изоляция лёгочных вен; РЧА — радиочастотная катетерная абляция; КТП — кавотрикуспидальный перешеек.

Note: * AF recurrence in group 2 after first stage: CTI RFCA (secondary endpoint); ** AF recurrence in group 2 after second stage: PVI in case of AF recurrence after CTI RFCA (primary endpoint); *p* — probability of rejecting a true null hypothesis; *n* — number of patients. ФП — atrial fibrillation; ИЛВ — pulmonary vein isolation; РЧА — radiofrequency catheter ablation; КТП — cavotricuspid isthmus.

ентов, достигших первичную конечную точку, диагностирована ФП. Типичное ТП и другие нарушения ритма сердца не зарегистрированы. При анализе кривых выживаемости выявлено, что вероятность длительного удержания синусового ритма статистически значимо выше при «Двухэтапном подходе» (группа 2: первый этап — РЧА КТП, второй этап —

ИЛВ в случае рецидива ФП) по сравнению с «Одноэтапным подходом» (группа 1: ИЛВ+РЧА КТП во время одной операции) — 94,12 и 52,94% соответственно ($p=0,001$); рис. 2.

При оценке вторичной конечной точки статистически значимых различий между группами 1 и 2 не выявлено ($p=0,671$). В группе 1 её достигли

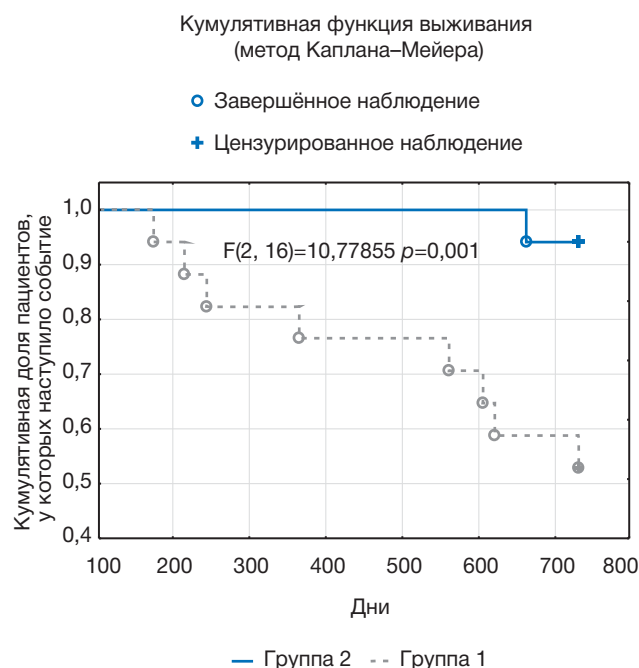


Рис. 2. Сравнительная оценка длительного удержания синусового ритма в группах 1 ($n=17$) и 2 ($n=17$): вероятность рецидива ФП статистически значимо выше при «Одноэтапном подходе» (ИЛВ+РЧА КТП во время одной операции) по сравнению с «Двухэтапным подходом» (первый этап — РЧА КТП, второй этап — ИЛВ в случае рецидива ФП).

Примечание. *p* — вероятность ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий; *n* — число пациентов (абс.). ФП — фибрилляция предсердий; ИЛВ — изоляция лёгочных вен; РЧА — радиочастотная абляция; КТП — кавотрикуспидальный перешеек.

Fig. 2. Long-term sinus rhythm maintenance comparative assessment in groups 1 ($n=17$) and 2 ($n=17$): the probability AF recurrence in “One-stage approach” (PVI+CTI RFCA during the one procedure) is significantly higher than in “Two-stage approach” (First stage — CTI RFCA; Second stage — PVI in AF recurrence patients).

Note: *p* — probability of rejecting a true null hypothesis; *n* — number of patients. ФП — atrial fibrillation; ИЛВ — pulmonary vein isolation; РЧА — radiofrequency catheter ablation; КТП — cavotricuspid isthmus.

3 (17,65%) пациента, в группе 2 — 4 (23,53%). У всех пациентов, достигших вторичную конечную точку, диагностирована ФП. Типичное ТП и другие нарушения ритма сердца не зарегистрированы.

Дополнительные результаты исследования

Продолжительность вмешательства в исследуемых группах: в группе 1 (ИЛВ+РЧА КТП): 40–110 мин (Me=60, IQR: 50–67); в группе 2.1 (РЧА КТП): 15–45 мин (Me=18, IQR: 15–20); в группе 2.2 (ИЛВ в случае рецидива ФП после РЧА КТП): 52–120 мин (Me=65, IQR: 54–110).

Время рентгенографии в исследуемых группах: в группе 1 (ИЛВ+РЧА КТП): 8–30 мин (Me=20, IQR: 16–24); в группе 2.1 (РЧА КТП): 5–25 мин (Me=7, IQR: 6–9); в группе 2.2 (ИЛВ в случае рецидива ФП после РЧА КТП): 6–30 мин (Me=12, IQR: 9–15).

Проведена сравнительная оценка продолжительности вмешательства и времени рентгенографии в исследуемых группах (рис. 3, 4). Выявлено,

но, что данные временные характеристики были больше в группе 1 (ИЛВ+РЧА КТП) по сравнению с группой 2.1 (РЧА КТП) ($p < 0,001$) и в группе 2.2 (ИЛВ в случае рецидива ФП после РЧА КТП) по сравнению с группой 2.1 (РЧА КТП) (продолжительность операции — $p < 0,001$; время рентгенографии — $p = 0,013$). Данные параметры статистически значимо не отличались в группах 1 (ИЛВ+РЧА КТП) и 2.2 (ИЛВ в случае рецидива ФП после РЧА КТП) ($p = 0,374$ и $p = 0,028$ соответственно).

Нежелательные явления

При анализе выявлено, что неблагоприятные события отмечались только в группе 1: развитие пульсирующей гематомы (устранена путём мануальной компрессии в течение суток наблюдения); тампонада сердца на фоне гемоперикарда во время операции у 1 пациента (потребовалось дренирование перикарда, проведение гемостатической терапии на фоне инактивации гепарина).

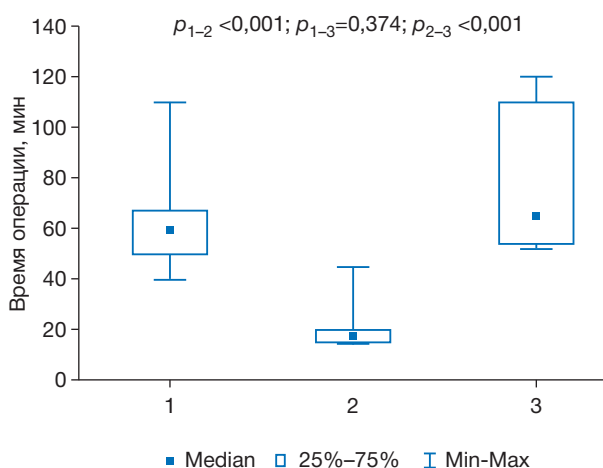


Рис. 3. Сравнительная оценка продолжительности операции в исследуемых группах: $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,374$; $p_{2-3} < 0,001$ ($n = 34$).

Примечание. p — вероятность ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий; n — число пациентов (абс.). 1 — ИЛВ+РЧА КТП во время одной операции (группа 1); 2 — РЧА КТП: «Первый этап» интервенционного лечения (группа 2.1); 3 — ИЛВ в случае рецидива ФП после РЧА КТП: «Второй этап» интервенционного лечения (группа 2.2). ИЛВ — изоляция лёгочных вен; РЧА — радиочастотная абляция; КТП — кавотрикуспидальный перешеек.

Fig. 3. Comparative assessment of the procedure duration in groups: $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,374$; $p_{2-3} < 0,001$ ($n = 34$).

Note: p — probability of rejecting a true null hypothesis; n — number of patients. 1 — PVI+CTI RFCA during the one procedure (group 1); 2 — CTI RFCA: first stage (group 2.1); 3 — PVI: second stage (group 2.2). IЛВ — pulmonary vein isolation; РЧА — radiofrequency catheter ablation; КТП — cavotricuspid isthmus.

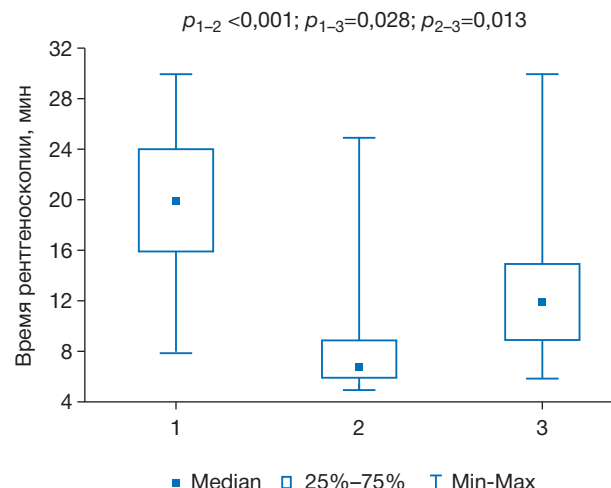


Рис. 4. Сравнительная оценка времени рентгенографии в исследуемых группах: $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,028$; $p_{2-3} = 0,013$ ($n = 34$).

Примечание. p — вероятность ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий; n — число пациентов (абс.). 1 — ИЛВ+РЧА КТП во время одной операции (группа 1); 2 — РЧА КТП: «Первый этап» интервенционного лечения (группа 2); 3 — «Второй этап» интервенционного лечения (группа 2). ИЛВ — изоляция лёгочных вен; РЧА — радиочастотная абляция; КТП — кавотрикуспидальный перешеек.

Fig. 4. Fluoroscopy time comparative assessment in groups: $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,028$; $p_{2-3} = 0,013$ ($n = 34$).

Note: p — probability of rejecting a true null hypothesis; n — number of patients. 1 — PVI+CTI RFCA during the one procedure (group 1); 2 — CTI RFCA: first stage (group 2); 3 — PVI: second stage (group 2). IЛВ — pulmonary vein isolation; РЧА — radiofrequency catheter ablation; КТП — cavotricuspid isthmus.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования позволяют оценить эффективность длительного удержания синусового ритма при «Двухэтапном подходе» к интервенционному лечению ФП: первый этап — РЧА КТП; второй этап — ИЛВ в случае рецидива ФП после РЧА КТП (группа 2). «Двухэтапный подход» сравнивался с альтернативной стратегией: ИЛВ и РЧА КТП во время одной операции (группа 1). При анализе отдалённых результатов выявлено, что «Двухэтапный подход» позволяет эффективнее обеспечить длительное удержание синусового ритма по сравнению с «Одноэтапным подходом» ($p < 0,001$).

В отличие от ранее проведённых исследований, в настоящей работе разделённое на два этапа интервенционное лечение ФП и типичного ТП у пациента расценивалось единым процессом с оценкой кумулятивной эффективности после завершения второго этапа интервенционного лечения. Ранее проведённые работы по интервенционному лечению ФП у пациентов при наличии типичного ТП были направлены на решение таких задач, как оценка частоты возникновения ФП после РЧА КТП у пациентов без анамнестических указаний на ФП [30]; сравнительная оценка эффективности двух подходов при наличии у пациентов ФП и типичного ТП (ИЛВ в сочетании с РЧА КТП по сравнению с изолированной РЧА КТП) [16, 25]. В ряде работ проведена оценка целесообразности профилактического выполнения РЧА КТП у пациентов с ФП без наличия анамнестических указаний на типичное ТП. Установлено, что частота возникновения ФП после изолированной РЧА КТП может достигать 50% [18, 25]. Аналогичные данные получены в нашем исследовании при оценке частоты рецидива ФП в группе 2 после первого этапа интервенционного лечения: после выполнения РЧА КТП рецидив ФП отмечен в 23,53% случаев, что превышает таковое значение в группе 1, в которой частота рецидивов ФП составила 17,65% ($p=0,671$). Несмотря на отсутствие статистической значимости различий, полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования APPROVAL, авторы которого пришли к заключению, что ИЛВ в сочетании с РЧА КТП во время одной операции эффективней обеспечивает длительное удержание синусового ритма по сравнению с изолированной РЧА КТП: после отмены антиаритмической терапии отмечалось длительное удержание синусового ритма (64 и 19% случаев соответственно; $p < 0,001$) [25]. В отличие от настоящей работы, в исследовании APPROVAL

кумулятивная эффективность длительного удержания синусового ритма после второго этапа интервенционного лечения не оценивалась.

В ходе нашей работы отмечено, что продолжительность вмешательства и время рентгеноскопии были статистически значимо выше ($p < 0,001$) в группе 1 (ИЛВ+РЧА КТП) по сравнению с группой 2.1 (РЧА КТП). Приведённые результаты подтверждают данные ранее проведённых исследований. Так, в исследованиях REDUCE-AF [30] и PReVENT AF [18] авторы пришли к заключению, что одномоментное выполнение РЧА КТП и ИЛВ ассоциировано с увеличением продолжительности вмешательства и времени рентгеноскопии по сравнению с подходом, направленным на изолированное лечение типичного ТП (РЧА КТП). При этом как в нашей работе, так и в ряде других исследований доказано, что при наличии у пациента ФП и типичного ТП выполнение РЧА КТП может обеспечить длительное удержание синусового ритма после отмены антиаритмической терапии [25]. По данным L. Gula и соавт. [16], «Одноэтапный подход» (ИЛВ+РЧА КТП) по сравнению с «Двухэтапным подходом» (РЧА КТП — первый этап; ИЛВ — второй этап в случае рецидива ФП) ассоциирован с более высоким риском осложнений, а также ведёт к значительному увеличению финансовых затрат. Авторы пришли к заключению, что оснований для включения «Одноэтапного подхода» (ИЛВ+РЧА КТП) в рутинную клиническую практику недостаточно с учётом повышенного риска осложнений и финансовых затрат. В нашем исследовании осложнения отмечены только в группе 1 (ИЛВ+РЧА КТП), при этом небольшое количество данных неблагоприятных событий не позволяет провести сравнительную оценку исследуемых групп по данному признаку.

Настоящая работа дополняет исследование L. Gula и соавт. [16], так как позволяет оценить кумулятивную эффективность «Двухэтапного подхода» (РЧА КТП — первый этап; ИЛВ — второй этап в случае рецидива ФП), статистически значимо превышающую эффективность длительного удержания синусового ритма при «Одноэтапном подходе» (ИЛВ+РЧА КТП) — 94,12 и 52,94% соответственно ($p=0,001$). Объяснение высокой кумулятивной эффективности «Двухэтапного подхода» (РЧА КТП — первый этап; ИЛВ — второй этап в случае рецидива ФП) основывается на фундаментальных работах J. Cox [8, 31], в которых ТП расценивается как возможный механизм индукции и поддержания ФП. Следуя этой парадигме, можно прийти к заключению, что устранение типичного ТП в определённом

количестве случаев должно обеспечить длительное удержание синусового ритма, что подтверждается как настоящим, так и ранее проведенными исследованиями [25].

Таким образом, в случае «Двухэтапного подхода» (РЧА КТП — первый этап; ИЛВ — второй этап в случае рецидива ФП) ИЛВ не выполняется тем пациентам, у которых данная процедура не будет способствовать длительному удержанию синусового ритма. Важно отметить, что РЧА КТП является эффективным способом хирургического лечения типичного ТП с низким процентом рецидивов [32]. В нашем исследовании рецидив типичного ТП не отмечен ни в одном случае, при этом необоснованное выполнение ИЛВ может приводить к развитию инцизионных тахикардий. Так, авторы исследования Triple A пришли к заключению, что причиной рецидива ФП являлась несостоятельность абляционной линии в антральной части лёгочных вен [33]. Данное обстоятельство, по их мнению, также может объяснять большую частоту рецидивов ФП у пациентов, которым было выполнено ИЛВ и РЧА КТП во время одной операции (группа 1). Следуя парадигме, при которой типичное ТП может являться триггером или механизмом поддержания ФП, выполнение ИЛВ на первом этапе лечения данной категории пациентов, по мнению авторов настоящего исследования, нецелесообразно.

Ограничения исследования

Ограничения настоящего исследования, которые могли повлиять на результаты: в случае рецидива ФП после ИЛВ по этическим соображениям не проводилось внутрисердечное электрофизиологическое исследование; пациентам не выполнялась имплантация петлевых регистраторов, применение которых могло бы объективизировать развитие рецидивов предсердных тахикардий в послеоперационном периоде; для электрической ИЛВ от миокарда предсердий применялся только метод радиочастотной абляции, сравнение с криобаллонной абляцией не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Двухэтапный подход» (РЧА КТП — первый этап; ИЛВ — второй этап в случае рецидива ФП) обеспечивает более эффективное удержание синусового ритма по сравнению с «Одноэтапным подходом» (ИЛВ+РЧА КТП во время одной операции) — 94,12 и 52,94% соответственно ($p=0,001$).

Изолированное выполнение РЧА КТП при наличии сопутствующих ФП и типичного ТП ассо-

циировано с рецидивом ФП в 23,53% случаев и характеризуется меньшей продолжительностью вмешательства и рентгеноскопии по сравнению с подходом, при котором одновременно выполняется ИЛВ и РЧА КТП ($p < 0,001$).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *И.А. Хамнагадаев* — руководство исследованием, выполнение оперативных вмешательств, написание текста статьи; *И.А. Ковалев, И.И. Хамнагадаев* — поисково-аналитическая работа, написание статьи; *И.А. Булавина* — статистическая обработка материала, участие в лечении пациентов, написание текста статьи, *М.Л. Коков* — подготовка иллюстраций, написание текста статьи, *А.С. Зотов* — отбор пациентов, написание текста статьи, *А.В. Троицкий, М.А. Школьникова, Л.С. Коков* — планирование исследования, 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).

Authors' contribution. *I.A. Khamnagadaev* — participation in the operation, processing and discussion of the results of the study, writing the manuscript; *I.A. Kovalev, I.I. Khamnagadaev* — search and analytical work, writing the manuscript; *I.A. Bulavina* — statistical processing of the material, participation in the treatment of patients, writing the text of the article; *M.L. Kokov* — preparation of illustrations, writing the manuscript; *A.S. Zotov* — selection of patients, writing the manuscript; *A.V. Troitsky, M.A. Shkolnikova, L.S. Kokov* — research planning, discussion of research results. 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. The authors declare that there is no conflict of interests.

Благодарности. Авторы выражают признательность доктору медицинских наук, профессору кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного постдипломного образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, профессору кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Ребровой Ольге Юрьевне за консультативную поддержку по вопросам дизайна исследования, вычисления объёма выборки и описания результатов статистической обработки данных.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Endocrinology of the Institute of Higher and Additional Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution National Research Center for Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the Faculty of Biomedical Science of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education of the Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation Rebrova Olga Yurievna for consulting support on the design of the study, calculation of the sample size and description of the results of statistical data processing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Celikyurt U, Knecht S, Kuehne M, et al. Incidence of new-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation for atrial flutter. *Europace*. 2017;19(11):1776–1780. doi: 10.1093/europace/euw343
- Bertaglia E, Bonso A, Zoppo F, et al. Different clinical courses and predictors of atrial fibrillation occurrence after transisthmic ablation in patients with preablation lone atrial flutter, coexistent atrial fibrillation, and drug induced atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(11):1507–1512. doi: 10.1111/j.1540-8159.2004.00668.x
- Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, et al. Class IC antiarrhythmic drug induced atrial flutter: Electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long term outcome after right atrial isthmus ablation. *Heart*. 2001;85(4):424–429. doi: 10.1136/heart.85.4.424
- Enriquez A, Sarrias A, Villuendas R, et al. New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: identification of advanced interatrial block is key. *Europace*. 2015;17(8):1289–1293. doi: 10.1093/europace/euu379
- Krisai P, Roten L, Zeljkovic I, et al. Prospective evaluation of a standardized screening for atrial fibrillation after ablation of cavotricuspid isthmus dependent atrial flutter. *J Clin Med*. 2021;10(19):4453. doi: 10.3390/jcm10194453
- Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: executive summary: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2016;133(14):e471–e505. doi: 10.1161/CIR.0000000000000310
- Bastani H, Drea N, Insulander P, et al. Cryothermal vs radiofrequency ablation as atrial flutter therapy: A randomized comparison. *Europace*. 2013;15(3):420–428. doi: 10.1093/europace/eus261
- Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation: II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 1991;101(3):406–426.
- Chinitz JS, Gerstenfeld EP, Marchlinsky FE, et al. Atrial fibrillation is common after ablation of isolated atrial flutter during long-term follow-up. *Heart Rhythm*. 2007;4(8):1029–1033. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.04.002
- Mittal S, Pokushalov E, Romanov A, et al. Long-term ECG monitoring using an implantable loop recorder for the detection of atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation in patients with atrial flutter. *Heart Rhythm*. 2013;10(11):1598–1604. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.07.044
- Ellis K, Wazni O, Marrouche N, et al. Incidence of atrial fibrillation post-cavotricuspid isthmus ablation in patients with typical atrial flutter: Left-atrial size as an independent predictor of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(8):799–802. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00885.x
- Luria DM, Hodge DO, Monahan KH, et al. Effect of radiofrequency ablation of atrial flutter on the natural history of subsequent atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(11):1145–1150. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01206.x
- Romanov A, Pokushalov E, Bayramova S, et al. Prophylactic pulmonary vein isolation during isthmus ablation for atrial flutter: Three-year outcomes of the PREVENT AF I study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(6):872–878. doi: 10.1111/jce.13485
- Schmieder S, Ndrepepe G, Dong J, et al. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2003;24(10):956–962. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00846-1
- Bandini A, Golia P, Caroli E, et al. Atrial fibrillation after typical atrial flutter ablation: A long-term follow-up. *J Cardiovasc Med*. 2011;12(2):110–115. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283403301
- Gula LJ, Scanes AC, Klein GJ, et al. Atrial flutter and atrial fibrillation ablation: Sequential or combined? A cost-benefit and risk analysis of primary prevention pulmonary vein ablation. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1441–1448. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.02.018
- Wazni O, Marrouche NF, Martin DO, et al. Randomized study comparing combined pulmonary vein-left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein-left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:2479–2483. doi: 10.1161/01.CIR.0000101684.88679.AB
- Steinberg JS, Romanov A, Musat D, et al. Prophylactic pulmonary vein isolation during isthmus ablation for atrial flutter: The PREVENT AF Study I. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):1567–1572. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.05.011
- Bianco I, Silva GO, Forno AR, et al. Risk of atrial fibrillation after ablation of cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter: Is combined ablation of atrial fibrillation worthwhile? *Arquivos Brasileiros Cardiologia*. 2020;114:775–782. doi: 10.36660/abc.20190238
- Laurent V, Fauchier L, Pierre B, et al. Incidence and predictive factors of atrial fibrillation after ablation of typical atrial flutter. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;24:119–125. doi: 10.1007/s10840-008-9323-1
- Brembilla-Perrot B, Girerd N, Sellal JM, et al. Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation: Impact of AF history, gender, and antiarrhythmic drug medication. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:813–820. doi: 10.1111/jce.12413
- Pontoppidan J, Nielsen JC, Poulsen SH, et al. Prophylactic cavotricuspid isthmus block during atrial fibrillation ablation in patients without atrial flutter: A randomised controlled trial. *Heart*. 2009;95(12):994–999. doi: 10.1136/hrt.2008.153965

23. Koerber SM, Turagam MK, Gautam S, et al. Prophylactic pulmonary vein isolation during cavotricuspid isthmus ablation for atrial flutter: A meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(5):493–498. doi: 10.1111/pace.13637
24. Mesquita J, Ferreira AM, Cavaco D, et al. Impact of prophylactic cavotricuspid isthmus ablation in atrial fibrillation recurrence after a first pulmonary vein isolation procedure. *Int J Cardiol.* 2018;259:82–87. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.025
25. Mohanty S, Mohanty P, di Biase L, et al. Results from a single-blind, randomized study comparing the impact of different ablation approaches on long-term procedure outcome in coexistent atrial fibrillation and flutter (APPROVAL). *Circulation.* 2013;127(18):1853–1860. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001855
26. Sealed Envelope Ltd. 2012. Power calculator for binary outcome superiority trial [Accessed Sat Feb 18 2023]. Режим доступа: <https://sealedenvelope.com/power/binary-superiority/>. Дата обращения: 18.02.2023.
27. Pérez FJ, Schubert CM, Parvec B, et al. Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: A meta-analysis. *Circulation Arrhythmia Electrophysiol.* 2009;2(4):393–401. doi: 10.1161/CIRCEP.109.871665
28. Taghji P, El Haddad M, Philips T, et al. Evaluation of a strategy aiming to enclose the pulmonary veins with contiguous and optimized radiofrequency lesions in paroxysmal atrial fibrillation: A pilot study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(1):99–108. doi: 10.1016/j.jacep.2017.06.023
29. Zotov A.C., Xamнагадаев И.А., Сахаров Э.Р., и др. Первый опыт применения гибридного подхода при хирургическом лечении фибрилляции предсердий // *Клиническая практика.* 2022. Т. 13, № 4. С. 38–50. [Zotov AS, Xamnagadaev IA, Sakharov ER, et al. The first experience of using a hybrid approach in the surgical treatment of atrial fibrillation. *J Clin Pract.* 2022;13(4):38–50. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract116052
30. Mohanty S, Natale A, Mohanty P, et al. Pulmonary vein isolation to reduce future risk of atrial fibrillation in patients undergoing typical flutter ablation: Results from a randomized pilot study (REDUCE AF). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(8):819–825. doi: 10.1111/jce.12688
31. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. I. Summary of the current concepts of the mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thoracic Cardiovascular Surg.* 1991;101(3):402–405.
32. Dechering DG, Gonska BD, Brachmann J, et al. Efficacy and complications of cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter ablation in patients with and without structural heart disease: Results from the German Ablation Registry. *J Int Cardiac Electrophysiol.* 2021;61(1):55–62. doi: 10.1007/s10840-020-00769-z
33. Schneider R, Lauschke J, Tischer T, et al. Pulmonary vein triggers play an important role in the initiation of atrial flutter: Initial results from the prospective randomized Atrial Fibrillation Ablation in Atrial Flutter (Triple A) trial. *Heart Rhythm.* 2015;12(5):865–871. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.01.040

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Булавина Ирина Андреевна;

адрес: Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6267-3724>;

eLibrary SPIN: 1275-2773; e-mail: doctoroirb@yandex.ru

Соавторы:

Зотов Александр Сергеевич, к.м.н.;

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

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

Хамнагадаев Игорь Алексеевич, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9247-4523>;

eLibrary SPIN: 6338-4990; e-mail: i@khamnagadaev.ru

Ковалёв Игорь Александрович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8195-5682>;

eLibrary SPIN: 5024-6323; e-mail: igor.kovalev64@mail.ru

Коков Михаил Леонидович;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4766-5213>;

e-mail: mikhaikokov@gmail.com

Троицкий Александр Витальевич, д.м.н.;

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

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

Хамнагадаев Игорь Иосифович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8541-0364>;

eLibrary SPIN: 6883-5175; e-mail: khamnaga@yandex.ru

Школьникова Мария Александровна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-0186>;

eLibrary SPIN: 9051-7107; e-mail: Arrithmolog@gmail.com

Коков Леонид Сергеевич, д.м.н., профессор,

академик РАН;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3167-3692>;

eLibrary SPIN: 1655-5794; e-mail: lskokov@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Irina A. Bulavina;

address: 26 Bakinskaya street, 115516 Moscow, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6267-3724>;

eLibrary SPIN: 1275-2773; e-mail: doctoroirb@yandex.ru

Co-authors:

Aleksandr S. Zotov, MD, PhD;

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

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

Igor A. Xamnagadaev, MD, PhD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9247-4523>;

eLibrary SPIN: 6338-4990; e-mail: i@khamnagadaev.ru

Igor A. Kovalev, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8195-5682>;

eLibrary SPIN: 5024-6323; e-mail: igor.kovalev64@mail.ru

Mikhail L. Kokov;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4766-5213>;

e-mail: mikhaikokov@gmail.com

Aleksandr V. Troitskiy, Dr. Sci. (Med.);

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

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

Igor I. Xamnagadaev, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8541-0364>;

eLibrary SPIN: 6883-5175; e-mail: khamnaga@yandex.ru

Maria A. Shkolnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-0186>;

eLibrary SPIN: 9051-7107; e-mail: Arrithmolog@gmail.com

Leonid S. Kokov, Dr. Sci. (Med.), Professor,

Academician of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3167-3692>;

eLibrary SPIN: 1655-5794; e-mail: lskokov@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ ГАСТРОШУНТИРОВАНИЯ ПО РУ

В.Р. Станкевич¹, А.В. Смирнов¹, А.И. Злобин^{1,2}, Д.Н. Панченков^{1,2}, Е.С. Данилина¹,
Ю.В. Иванов^{1,2}

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Гастрошунтирование по методу Ру является основным видом бариатрической операции. Наиболее грозным и тяжело протекающим осложнением у пациентов с морбидным ожирением после гастрошунтирования остаётся несостоятельность гастроэнтероанастомоза. **Цель исследования** — изучить возможности улучшения результатов лечения пациентов с ожирением при возникновении несостоятельности гастроэнтероанастомоза после операции гастрошунтирования с помощью применения новых минимально инвазивных методов. **Методы.** Представлено ретроспективное когортное описательное исследование, включившее всех пациентов с картиной несостоятельности гастроэнтероанастомоза после гастрошунтирования, получавших лечение в отделении хирургии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в 2019–2022 годах. Всего за этот период выполнено 445 операций гастрошунтирования, у 7 (1,6%) пациентов в послеоперационном периоде развилась несостоятельность гастроэнтероанастомоза. **Результаты.** Представлены результаты лечения несостоятельности гастроэнтероанастомоза при операциях гастрошунтирования у пациентов с морбидным ожирением. Отмечена сложность ранней диагностики несостоятельности гастроэнтероанастомоза у данной категории пациентов. Все сомнения в диагностике несостоятельности анастомоза должны завершаться ревизионной лапароскопией с интраоперационной эзофагогастроскопией. Применение минимально инвазивных методик (хирургических, эндоскопических), лекарственной терапии, адекватной нутритивной поддержки является неотъемлемым принципом современной тактики ведения пациентов с несостоятельностью анастомозов. **Заключение.** Использование эндоскопической внутрипросветной вакуумной аспирационной системы в лечении несостоятельности гастроэнтероанастомоза позволяет избежать распространения воспаления в брюшной полости, ускорить репаративный процесс в зоне несостоятельности и в большинстве случаев избежать программируемых санаций, значительно улучшив тем самым результаты лечения.

Ключевые слова: морбидное ожирение; несостоятельность гастроэнтероанастомоза; гастрошунтирование по Ру; эндоскопическая внутрипросветная вакуумная аспирационная система; минимально инвазивные методы.

Для цитирования: Станкевич В.Р., Смирнов А.В., Злобин А.И., Панченков Д.Н., Данилина Е.С., Иванов Ю.В. Особенности лечебной тактики при несостоятельности желудочно-кишечного анастомоза у пациентов с морбидным ожирением после гастрошунтирования по Ру. Клиническая практика. 2023;14(2):19–27. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract117516>

Поступила 14.12.2022

Принята 27.03.2023

Опубликована 30.06.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Первые десятилетия XXI века отмечены бурным развитием бариатрической хирургии, о чём свидетельствует неуклонный рост числа операций при ожирении как в России, так и в мире. Одной из наи-

более часто выполняемых бариатрических операций является гастрошунтирование с анастомозом по Ру. На сегодняшний день данное оперативное вмешательство является золотым стандартом хирургического лечения ожирения [1–3].

FEATURES OF THERAPEUTIC TACTICS FOR THE FAILURE OF GASTROINTESTINAL ANASTOMOSIS IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY AFTER ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS

V.R. Stankevich¹, A.V. Smirnov¹, A.I. Zlobin^{1, 2}, D.N. Panchenkov^{1, 2}, E.S. Danilina¹, Yu.V. Ivanov^{1, 2}

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

Background: Roux-en-Y gastric bypass is the main type of bariatric surgery. The most formidable and severe complication in morbid obesity patients after gastric bypass is gastrojejunostomy leak. **Aim:** to study the possibilities of improving treatment outcomes of obese patients during gastrojejunostomy leak after gastric bypass surgery using new minimally invasive methods. **Methods:** This retrospective cohort descriptive study included all patients with gastrojejunostomy leak after gastric bypass treated in the Department of Surgery of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Practical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia in 2019–2022. In total, 445 gastric bypasses were performed during this period, and seven patients (1.6%) developed HEA failure in the postoperative period. **Results:** The results of treatment of gastroenteroanastomotic leaks during gastric bypass in patients with morbid obesity are presented. The early diagnosis of gastroenteroanastomosis failure in this category of patients was difficult. All doubts in the diagnosis of anastomotic failure should be completed by revision laparoscopy with intraoperative esophagogastrosocopy. Minimally invasive techniques (surgical, endoscopic), drug therapy, and adequate nutritional support are crucial for managing patients with anastomotic leaks. **Conclusion:** The use of an endoscopic intraluminal vacuum aspiration system in the treatment of gastroenteroanastomotic insufficiency avoids the spread of inflammation in the abdominal cavity, accelerates the reparative process in the area of insufficiency, and, in most cases, avoids programmed sanitation, significantly improving the treatment results.

Keywords: morbid obesity; gastroenteroanastomosis failure; gastric bypass surgery; endoscopic intraluminal vacuum aspiration system; minimally invasive methods.

For citation: Stankevich VR, Smirnov AV, Zlobin AI, Panchenkov DN, Danilina ES, Ivanov YuV. Features of Therapeutic Tactics for the Failure of Gastrointestinal Anastomosis in Patients with Morbid Obesity after Roux-En-Y Gastric Bypass. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):19–27. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract117516>

Submitted 14.12.2022

Revised 27.03.2023

Published 30.06.2023

Как и при любой операции, после гастрощунтирования могут наблюдаться различные послеоперационные осложнения. Одним из наиболее грозных и тяжело протекающих осложнений у пациентов с морбидным ожирением после гастрощунтирования является несостоятельность гастроэнтероанастомоза (ГЭА), возникающая, по данным разных авторов, в 1–3% случаев [1]. Несостоятельность ГЭА является второй по частоте причиной послеоперационной летальности у бариатрических пациентов, уступая лишь тромбоземболическим осложнениям [2].

В настоящее время предложено большое количество методов и способов лечения несостоятельности ГЭА, но практически все они отно-

сятся к области так называемой традиционной абдоминальной хирургии, в частности осложнений после стандартных резекций желудка и формирования обходных ГЭА по поводу доброкачественных и злокачественных новообразований желудка и двенадцатиперстной кишки. Хорошо известно, что клиническая картина несостоятельности ГЭА, её своевременная диагностика, лечебная тактика и прогноз значительно отличаются у пациентов с морбидным ожирением и больных с нормальным индексом массы тела и имеют свои особенности.

Высокая послеоперационная летальность (6–17%) при несостоятельности ГЭА, длительный и дорогостоящий период лечения и реабилитации придаёт данной проблеме большую актуальность

и социально-экономическую значимость [4, 5]. Активный поиск современных и эффективных способов лечения несостоятельности ГЭА у пациентов с ожирением после операции гастрошунтирования является одним из дискуссионных вопросов в бариатрической хирургии.

Цель исследования — изучить возможности улучшения результатов лечения пациентов с ожирением при возникновении несостоятельности ГЭА после операции гастрошунтирования с помощью применения новых минимально инвазивных методов.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: в исследование включены все пациенты ($n=7$), у которых за 2019–2022 годы в послеоперационном периоде после гастрошунтирования развилась несостоятельность ГЭА.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе хирургического отделения ФНКЦ ФМБА России в 2019–2022 годах.

Описание медицинского вмешательства

Всего за обозначенный период (2019–2022 гг.) в отделении хирургии ФНКЦ ФМБА России выполнено 445 операций гастрошунтирования по Ру больным морбидным ожирением. Все операции выполнены лапароскопическим доступом с использованием пяти портов. В 7 (1,6%) наблюдениях в послеоперационном периоде возникла несостоятельность ГЭА.

Описание стандартной техники гастрошунтирования в ФНКЦ ФМБА России. Первым этапом выполняли формирование «малого» желудка объёмом до 80 мл. Вторым этапом выделяли алиментарную (длиной 100–150 см) и билиопанкреатическую (70–150 см) петлю тонкой кишки. С алиментарной петлей тонкой кишки накладывали впередиободочный ГЭА с «малым» желудком. С билиопанкреатической петлей накладывали энтеро-энтероанастомоз бок в бок. В ходе операции использовали сшивающе-режущие аппараты с ротикюляционным механизмом. Высота скобок сшивающих кассет при формировании «малого» желудка и ГЭА 3,5 мм. Ширина ГЭА

составляла в среднем 1,2 см, для этой цели использовали калибровочный зонд 36 Fr. Технологическое отверстие ГЭА ушивали двухрядным швом полифиламентной рассасывающейся нитью 3/0. Операцию всегда заканчивали проведением воздушной пробы, которая в 100% случаев была отрицательной.

Исходы исследования

Основным исходом, благодаря оценке которого достигается цель исследования, были избраны случаи развития жизнеугрожающих состояний и смерти (степени хирургических осложнений IV и V по классификации Clavien–Dindo, 2004).

Этическая экспертиза

Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (Протокол № 9 от 25.10.2022).

Статистический анализ

В описательной части исследования результаты представлены в виде непараметрических данных с указанием медианного значения. В связи с малым объёмом выборки статистический анализ не применялся.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Медиана возраста больных с несостоятельностью ГЭА составил 51,3 (от 42 до 58) года; мужчин было 5 (71%), женщин — 2 (29%). Индекс массы тела пациентов колебался от 44 до 57 кг/м² (медиана 51,6). Сахарным диабетом 2-го типа страдали 6 (86%) больных. Курильщиками со стажем в данной группе были 4 (57%) пациента (с их слов, при подготовке к операции количество выкуриваемых сигарет в день снизилось вдвое). Медианный койко-день у пациентов с несостоятельностью ГЭА составил 28 (16–52) койко-дней. Медианная продолжительность операции гастрошунтирования в группе пациентов с несостоятельностью ГЭА составила 217 (160–282) минут.

Всем пациентам с несостоятельностью ГЭА бариатрическая операция выполнялась впервые. Перед операцией гастрошунтирования всем больным было рекомендовано снизить вес на 15% от избытка массы тела, придерживаясь белковой диеты, которая была подробно разъяснена за 2 недели до операции. Однако пациенты, у которых развилась несостоятельность ГЭА, смогли снизить вес перед операцией в среднем лишь на 5,6%.

Основные результаты исследования

Сроки выявления несостоятельности ГЭА составили 2–4 суток после гастрошунтирования по Ру. Основными симптомами несостоятельности ГЭА были следующие: в 100% случаев тахикардия свыше 100 уд./мин, одышка, чувство нехватки воздуха и десатурация ($SpO_2 < 92\%$); в 43% ($n=3$) — субфебрильная температура тела; в 57% ($n=4$) — температура тела $>38^\circ\text{C}$; в 71% ($n=5$) — боль в эпигастрии, левой половине грудной клетки; у всех больных (100%) отмечались лейкоцитоз выше $16 \times 10^9/\text{л}$ и повышение уровня С-реактивного белка более чем в 6 раз относительно нормы. У 1 пациента на этапе диагностики не выявлено перитонеальных симптомов. Поступление нехарактерного (пенистого) отделяемого по страховочному дренажу из брюшной полости отмечено в 43% ($n=3$) случаев.

Для диагностики несостоятельности ГЭА использованы следующие инструментальные методы: ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости на предмет выявления свободной жидкости; рентгеноскопия с водорастворимым контрастом; компьютерная томография (КТ) с внутривенным и пероральным контрастированием; эзофагогастроскопия; ревизионная релапароскопия. При УЗИ свободная жидкость в брюшной полости выявлена лишь у 1 (14%) пациента. Несостоятельность ГЭА диагностирована в 71% ($n=5$) случаев методом рентгеноскопии с водорастворимым контрастом, в 86% ($n=6$) — методом КТ с внутривенным и пероральным контрастированием, в 86% ($n=6$) — с помощью эзофагогастроскопии. Ревизионная релапароскопия при неподтверждённых инструментальными исследованиями признаках несостоятельности ГЭА выполнена в 1 (14%) случае. Размер выявленного дефекта в 43% ($n=3$) случаев составил до 1 см, ещё в 43% ($n=3$) — 1–2 см и в 14% ($n=1$) — более 2 см.

При лечении всех пациентов с диагностированной несостоятельностью ГЭА использовался комплексный подход, состоящий из хирургического и эндоскопического этапов.

Основными задачами хирургического этапа являлись попытка ушивания дефекта области ГЭА, санация и дренирование данной зоны; наложение гастростомы на «большой» («отключённый») желудок в связи с необходимостью обеспечения длительного энтерального питания; ревизия брюшной полости на предмет отсутствия иной острой интраабдоминальной патологии; взятие посева для проведения адекватной антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

Основные задачи эндоскопического этапа: ревизия области несостоятельности ГЭА со стороны слизистой оболочки органа; подведение к зоне дефекта на тонком назоинтестинальном зонде губки для лечения несостоятельности с помощью вакуумной аспирационной системы путём создания отрицательного внутрипросветного давления.

В 100% случаев ревизионные вмешательства выполнены лапароскопическим доступом и не потребовали конверсии.

При ревизионной операции выявленный дефект ушивали на зонде 36 Fr двухрядным швом полифиламентной рассасывающейся нитью 3/0. После ушивания зоны несостоятельности выполнялась ревизия области ГЭА гибким эндоскопом с проведением воздушной пробы, которая в 100% случаев была отрицательной. Ретроспективный анализ показал, что ни одна попытка ушивания дефекта анастомоза не увенчалась успехом. Спустя 1–3 суток отмечалась повторная несостоятельность того же дефекта, что подтверждалось КТ-исследованием с пероральным контрастированием либо эзофагогастроскопией. Этот факт указывает на необходимость предполагать и предвидеть именно такой исход ревизионной операции, а именно формирование свища области ГЭА, и в обязательном порядке выполнять последующие этапы хирургического вмешательства.

Зона ГЭА дренируется двумя двухпросветными дренажами не менее 24 Fr, которые располагаются под и над анастомозом. Промывные каналы дренажей могут быть использованы для налаживания аспирационно-промывной системы. Дополнительные дренажи могут быть установлены в брюшной полости при уже развившемся перитоните. Дренажи удаляются лишь при отсутствии отделяемого по ним, отсутствии «затёков» контрастного препарата при КТ брюшной полости с пероральным контрастированием после начала перорального приёма чистых жидкостей. В наших наблюдениях это происходило на 16–50-е сутки после операции, непосредственно перед выпиской.

С целью обеспечения энтерального питания пациента во всех случаях накладывали гастростому на «большой» («отключённый») желудок. Наложение гастростомы, в отличие от еюностомы, не требует повторного хирургического реконструктивного вмешательства с наложением дополнительного анастомоза. Преимущество гастростомы перед назоинтестинальным капилляром для кормления также бесспорно. Частые дислокации

капилляра при смене губки вакуумной аспирационной системы, малый диаметр просвета, не позволяющий в достаточном объеме кормить пациента, длительная привязка пациента к кровати в процессе питания безоговорочно свидетельствуют в пользу гастростомы в качестве оптимального способа доставки энергетических ресурсов в желудочно-кишечный тракт.

Гастростома накладывается на переднюю стенку тела «большого» желудка. В качестве гастро-

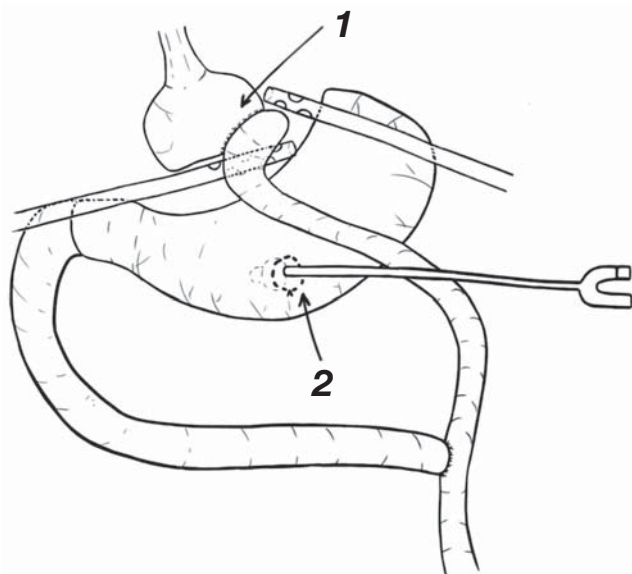


Рис. 1. Окончательный вид ревизионной релапароскопии при несостоятельности гастроэнтероанастомоза после гастрощунтирования по Ру: 1 — дренажи, подведённые к зоне несостоятельности; 2 — гастростома для питания.

Fig. 1. Final stage of the revisional relaparoscopy at gastrojejunostomy leakage after Roux-en-Y gastric bypass: 1 — drains at the leakage zone; 2 — feeding gastrostomy.



Рис. 2. Эндофото: губка на зонде установлена в области несостоятельности гастроэнтероанастомоза.

Fig. 2. Photo: A sponge on a nasogastric tube is installed in the area of gastrojejunostomy leak.

стомы обычно используем катетер Фолея 20–22 Fr, который заводится в брюшную полость через троакарную рану в левом подреберье. К стенке желудка катетер фиксируется двумя кисетными швами полифиламентной рассасывающейся нитью 2/0. После раздувания манжетки катетера передняя стенка желудка подшивается отдельными швами к париетальной брюшине передней брюшной стенки. Кроме того, катетер также фиксируется к коже (рис. 1).

Ревизионная операция заканчивается эндоскопическим этапом — внутриспросветной установкой губки вакуумной аспирационной системы. Площадь смоделированной губки должна быть чуть больше размера дефекта ГЭА. Губка фиксируется вокруг тонкого назогастрального зонда несколькими капроновыми нитями. С помощью гастроскопа к зоне ушитой несостоятельности ГЭА под визуальным контролем подводится зонд с губкой (рис. 2, 3). После извлечения гастроскопа зонд фиксируется к носу.

Использование вакуумной аспирационной системы позволяет эффективно удалять слюну и желудочный секрет из области несостоятельности ГЭА, сохраняя относительную сухость в области дефекта, тем самым уменьшая попадание содержимого желудка в свободную брюшную полость. Замена губки производится 1 раз в 3–4 дня до полного заживления свища. В наших наблюдениях губка удалялась на 15–48-е сутки после операции. До полного заживления свища потребовалось от 5 до 13 замен губки. Заживление свища диагностировалось при полном прекращении поступления отделяемого по страховочным дренажам, а так-

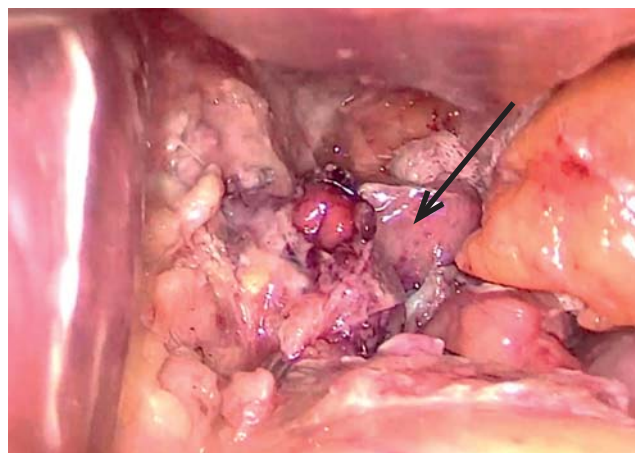


Рис. 3. Зона несостоятельности области гастроэнтероанастомоза при ревизионной релапароскопии (стрелка).

Fig. 3. Zone of gastrojejunostomy leak during revision relaparoscopy (arrow).

же отсутствию «затёков» при пероральном приёме водорастворимого контрастного вещества при КТ брюшной полости.

Все пациенты после ревизионной операции находились в реанимационном отделении в течение 2–28 суток, где проводилась комплексная интенсивная терапия, направленная на стабилизацию витальных функций пациента.

Использованная тактика лечения при возникновении несостоятельности ГЭА оказалась эффективной и позволила избежать летальных исходов. Все 7 пациентов выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап под наблюдение хирурга.

Нежелательные явления

Следует отметить, что 1 пациенту потребовалось чрескожное дренирование поддиафрагмального абсцесса, который сформировался на 18-е сутки после ревизионной операции. Ещё у 1 пациента сформировался желудочно-плевральный свищ слева, осложнённый эмпиемой плевры на 10-е сутки после операции, что дополнительно потребовало санационной видеоторакокопии, дренирования левой плевральной полости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частыми причинами несостоятельности ГЭА после операции гастрощунтирования являются слабость степлерной линии либо шва анастомоза на фоне повышенного давления внутри сформированного малого желудка, а также ишемия тканей в области ГЭА. Все возможные причины несостоятельности анастомоза условно можно разделить на три большие группы: анатомо-физиологические, пациентозависимые и причины технического характера. В первой группе наиболее часто встречается ишемия тканей в области ГЭА, вероятность развития которой невозможно предугадать на этапе хирургического вмешательства. Например, натяжение тканей в области ГЭА, которое возникает при вертикализации пациента в послеоперационном периоде. К группе пациентозависимых причин относят несоблюдение послеоперационного режима питания, курение. В третью группу входят аппарат- и операторзависимые причины, чаще возникающие на этапе освоения методики. Как правило, несостоятельность ГЭА редко обусловлена какой-то одной причиной, в большинстве случаев это несколько факторов, приводящих к катастрофе.

Согласно данным литературы, риск возникновения несостоятельности в области ГЭА выше у пациентов с супероожирением (индекс массы тела >50 кг/м²), в возрасте старше 60 лет, с сахарным диабетом 2-го типа, у лиц мужского пола, курильщиков, а также у повторно прооперированных [1, 2].

Диагностика несостоятельности ГЭА у пациентов с морбидным ожирением непроста. Клинические проявления перитонита можно увидеть лишь в запущенных случаях, что связано с эпидуральной анальгезией в послеоперационном периоде, а также высоким болевым порогом у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. По данным ряда авторов, первыми клиническими признаками несостоятельности являются тахикардия более 100 уд./мин, одышка и десатурация в покое и при малейшем напряжении (попытка встать), гипертермия, икота, боль в эпигастрии и за грудиной. Среди наиболее часто встречаемых лабораторных признаков несостоятельности анастомоза — сохраняющиеся в течение суток высокие показатели маркеров воспаления: С-реактивный белок, лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг [1, 2].

Учитывая небольшой объём жидкой пищи, который пациент может принять в первые несколько суток после операции, а также конституциональные особенности бариатрического пациента, УЗИ становится практически неинформативным из-за невозможности достоверного определения свободной жидкости в брюшной полости. Согласно литературным данным, проводимая рутинно рентгеноскопия желудка с пероральным водорастворимым контрастом обладает чувствительностью всего в 52–69% наблюдений, а КТ с пероральным контрастированием — лишь в 66–92% [2]. Даже при диагностической лапароскопии не всегда удаётся визуализировать дефект в области ГЭА, не прибегая к воздушной пробе либо пробе с метиленовым синим.

Лечение несостоятельности ГЭА в большинстве случаев включает релапароскопию или релапаротомию, санацию, дренирование брюшной полости с ушиванием зоны дефекта ГЭА [3]. В некоторых случаях авторы рекомендуют выполнять резекцию ГЭА с формированием нового соустья, а иногда гастрэктомии [3]. Крайне редко — при микронесостоятельности ГЭА и формировании внутрибрюшного абсцесса — прибегают лишь к чрескожному дренированию гнояника под ультразвуковым контролем либо КТ. При лечении несостоятельности в области ГЭА используются также эндо-

скопические методики, такие как установка внутрисветовых стентов, клипирование дефектов [4, 5]. Однако миграция стентов, не всегда полное обеспечение герметизма области несостоятельности и возможные осложнения при длительном их нахождении в просвете желудочно-кишечного тракта вплоть до перфорации пищевода не находят повсеместного применения при данном осложнении гастрошунтирования [6]. Зачастую при лечении несостоятельности в области ГЭА и перитонита прибегают к повторным санационным вмешательствам. При санационных вмешательствах открытым доступом риск неблагоприятного исхода значительно возрастает в связи с высоким риском нагноения обширного массива мягких тканей в области лапаротомного доступа, невозможностью адекватной активизации пациента и обеспечения необходимой оксигенации из-за выраженности ожирения и развивающейся дыхательной недостаточности. Летальность в группе пациентов, прооперированных открытым (лапаротомным) доступом, увеличивается с 0,1–0,3 до 10–15% [2, 3]. Средняя продолжительность пребывания в стационаре пациентов с несостоятельностью ГЭА колеблется в пределах 12–28 койко-дней.

Ещё одна проблема при лечении пациентов с несостоятельностью ГЭА при гастрошунтировании по Ру — осуществление энтерального питания из-за необходимости исключения зоны дефекта из пассажа пищи. Решением может стать как полный отказ от энтерального питания с переходом на парентеральный тип кормления, так и выведение еюностомы, гастростомы или эндоскопическое заведение за зону анастомоза назоинтестинального капилляра [3].

Важным компонентом лечения несостоятельности ГЭА является местное лечение дефекта в зоне анастомоза. В последние годы в абдоминальной хирургии широкое распространение получило лечение перитонита с помощью вакуумной аспирационной системы путём создания отрицательного давления при сформированной лапаростоме [7, 8]. Однако, как показали практические результаты, возможно и топическое применение данной методики при подведении губки к области несостоятельности анастомоза эндоскопическим способом [8, 9]. Использование вакуумной аспирационной системы позволяет добиться следующих результатов:

- удаление избыточного раневого отделяемого, в том числе веществ, замедляющих заживление раны (слияна, желудочное отделяемое) [10, 11];

- сохранение влажной раневой среды, стимулирующей ангиогенез, усиливающей фибринолиз и способствующей функционированию факторов роста [10, 11];
- ускоренное снижение бактериальной обсеменённости тканей раны;
- снижение локального интерстициального отёка тканей, снижение межклеточного давления, усиление местного лимфообращения и транскапиллярного транспорта, что увеличивает скорость формирования грануляционной ткани [12];
- усиление местного кровообращения;
- деформация тканевого ложа за счёт локального отрицательного давления (это вызывает деформацию клеток вакуумируемых тканей и стимулирует миграцию и пролиферацию клеток) [12];
- уменьшение площади раны;
- формирование новых сосудов и дальнейшее улучшение качества грануляционной ткани за счёт раневой гипоксии вследствие снижения парциального давления кислорода в ране [12];
- сокращение затрат (губка вакуумной аспирационной системы устанавливается на срок от 3 до 5 суток, обеспечивая адекватное дренирование области несостоятельности анастомоза) [11];
- профилактика внутрибольничных инфекций за счёт отсутствия необходимости в санационных релапароскопиях снижает риск контаминации раневой поверхности госпитальными штаммами микроорганизмов;
- усиление эффекта медикаментозного лечения: за счёт усиления местного крово- и лимфообращения и транскапиллярного транспорта, улучшения перфузии раневого ложа происходит повышение концентрации в тканях раны вводимых парентерально лекарственных средств, что также повышает общую эффективность лечения [12].

Преимущество использованной лечебной тактики заключается в комплексном лечении несостоятельности ГЭА, локализации и отграничении воспалительного процесса, предупреждении развития перитонита и полиорганной недостаточности, а также местном лечении раневого дефекта с использованием эндоскопических минимально инвазивных методик. Этот подход позволяет избежать открытых санаций брюшной полости, что, несомненно, влияет на исход несостоятельности ГЭА. Данная методика не препятствует ранней активизации пациента из-за отсутствия лапаротомной раны и позволяет минимизировать риски

тромбоэмболических и лёгочных осложнений, как это случается у малоподвижных пациентов в ходе санационных релапаротомий. Методика позволяет уже в первые сутки после ревизионной операции использовать энтеральное питание через установленную гастростому.

Используя данный комплекс лечебных мероприятий с применением минимально инвазивных методик, удалось избежать летальных исходов в группе бариатрических пациентов с несостоятельностью ГЭА после лапароскопических операций гастрошунтирования.

Ограничения исследования

Объём выборки нашего исследования недостаточен для формирования убедительных выводов. Выявление достаточного количества случаев несостоятельности ГЭА требует крайне длительного периода наблюдений с учётом низкого риска развития этого осложнения. Для настоящего исследования характерны все ошибки, присущие малым когортным ретроспективным исследованиям (ошибка отбора, ошибка последующего наблюдения и информационная ошибка).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из представленных материалов исследования, следует обратить внимание на сложность ранней диагностики несостоятельности ГЭА у пациентов с морбидным ожирением. К сожалению, в настоящее время отсутствует 100% метод инструментальной и лабораторной диагностики этого осложнения. При подозрении на несостоятельность ГЭА следует прибегать ко всем имеющимся в клинике возможностям и методам инструментальной диагностики. Любое сомнение в сторону несостоятельности ГЭА должно завершаться диагностической лапароскопией с интраоперационной эзофагогастроскопией. Раннее выявление несостоятельности анастомоза и активная хирургическая тактика позволят успешно лечить данное грозное осложнение с применением минимально инвазивных методик, что немаловажно для пациентов с суперожирением.

Комплексное лечение несостоятельности ГЭА после лапароскопической операции гастрошунтирования по Ру, а именно использование минимально инвазивных методик (хирургических, эндоскопических), лекарственной терапии, адекватной нутритивной поддержки, является неотъемлемым принципом современной тактики ведения паци-

ентов с несостоятельностью анастомозов. Использование эндоскопической внутрипросветной вакуумной аспирационной системы в лечении несостоятельности ГЭА позволит избежать распространения воспалительного процесса в брюшной полости, ускорить репаративный процесс в зоне несостоятельности и в большинстве случаев избежать программируемых санаций, значительно улучшив тем самым результаты лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *В.Р. Станкевич* — выполнение хирургических операций у пациентов, написание текста статьи; *А.В. Смирнов* — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *А.И. Злобин, Д.Н. Панченков, Е.С. Данилина* — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *Ю.В. Иванов* — 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).

Authors' contribution. *V.R. Stankevich* — performing surgical operations on patients, writing the text of the article; *A.V. Smirnov* — processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; *A.I. Zlobin, D.N. Panchenkov, E.S. Danilina* — search and analytical work, discussion of research results, writing the text of the article; *Yu.V. Ivanov* — 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. 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

- Borraez-Segura B, Orozco-Hernández JP, Anduquia-Garay F, et al. Increase in C-reactive protein as early predictor of anastomotic leakage in abdominal surgery. *Cir Cir.* 2022;90(6):759–764. doi: 10.24875/CIRU.21000597
- Mocanu V, Dang J, Ladak F, et al. Predictors and outcomes of leak after Roux-en-Y gastric bypass: An analysis of the MBSAQIP data registry. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15(3):396–403. doi: 10.1016/j.soard.2019.01.012
- Spyropoulos C, Argentou MI, Petsas T, et al. Management of gastrointestinal leaks after surgery for clinically severe obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(5):609–615. doi: 10.1016/j.soard.2011.04.222
- Blackmon SH, Santora R, Schwarz P, et al. Utility of removable esophageal covered self-expanding metal stents for leak and fistula management. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(3):931–936. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.10.061
- Scavone G, Caltabiano G, Ini C, et al. Radiological stent placement of post sleeve gastrectomy leak: Efficacy, imaging features and post-procedure complications. *Heliyon.* 2022;8(1):e08857. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e08857
- Hirdes MM, Vleggaar FP, van der Linde K, et al. Esophageal perforation due to removal of partially covered self-expanding metal stents placed for a benign perforation or leak. *Endoscopy.* 2011;43(2):156–159. doi: 10.1055/s-0030-1255849
- Norman G, Shi C, Goh EL, et al. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. *Cochrane Database Sys Rev.* 2020;6(6):CD009261. doi: 10.1002/14651858.CD009261.pub6
- Markus A, Henrik BJ, Benedikt R, et al. Endoscopic vacuum therapy in salvage and standalone treatment of gastric leaks after bariatric surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2022;407(3):1039–1046. doi: 10.1007/s00423-021-02365-9
- Cipolla J, Baillie DR, Steinberg SM, et al. Negative pressure wound therapy: Unusual and innovative applications. *OPUS 12 Scientist.* 2008;2(3):15–29.
- Cheng Y, Wang K, Gong J, et al. Negative pressure wound therapy for managing the open abdomen in non-trauma patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;5(5):CD013710. doi: 10.1002/14651858.CD013710.pub2
- Morell B, Murray F, Vetter D, et al. Endoscopic vacuum therapy (EVT) for early infradiaphragmal leakage after bariatric surgery-outcomes of six consecutive cases in a single institution. *Langenbecks Arch Surg.* 2019;404(1):115–121. doi: 10.1007/s00423-019-01750-9
- Scott RB, Ritter LA, Shada AL, et al. Endoluminal vacuum therapy for gastrojejunal anastomotic leaks after Roux-en-Y gastric bypass: A pilot study in a swine model. *Surg Endosc.* 2016;30(11):5147–5152. doi: 10.1007/s00464-016-4823-z

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Станкевич Владимир Романович, к.м.н.;
адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8620-8755>;
eLibrary SPIN: 5126-6092; e-mail: v-stankevich@yandex.ru

Соавторы:

Смирнов Александр Вячеславович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>;
eLibrary SPIN: 5619-1151; e-mail: alvsmirnov@mail.ru

Злобин Александр Иванович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8241-659X>;
eLibrary SPIN: 2894-5059; e-mail: sancho-83@inbox

Панченков Дмитрий Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>;
eLibrary SPIN: 4316-4651; e-mail: dnpanchenkov@mail.ru

Данилина Екатерина Станиславовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2466-3795>;
e-mail: danilina.katja@bk.ru

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

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Vladimir R. Stankevich, MD, PhD;
address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8620-8755>;
eLibrary SPIN: 5126-6092; e-mail: v-stankevich@yandex.ru

Co-authors:

Alexander V. Smirnov, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>;
eLibrary SPIN: 5619-1151; e-mail: alvsmirnov@mail.ru

Alexandr I. Zlobin, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8241-659X>;
eLibrary SPIN: 2894-5059; e-mail: sancho-83@inbox

Dmitry N. Panchenkov, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>;
eLibrary SPIN: 4316-4651; e-mail: dnpanchenkov@mail.ru

Ekaterina S. Danilina;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2466-3795>;
e-mail: danilina.katja@bk.ru

Yury V. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>;
eLibrary SPIN: 3240-4335; e-mail: ivanovkb83@yandex.ru

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТОВ У ДЕТЕЙ

Л.Е. Фомина, И.И. Ярмола, В.И. Барский, А.В. Аникин, У.В. Углова

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Необходимы систематизация, обобщение и анализ структурных изменений миокарда, возникающих у пациентов с миокардитом. Данное заболевание является редкой нозологией, поэтому среди отечественных публикаций сохраняется недостаток структурированной информации в области лучевой диагностики. **Цель исследования** — определение значимости и специфичности изменений при анализе результатов магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с миокардитами и их сопоставление с данными литературы. **Методы.** Ретроспективно обследованы 7 пациентов, включая детей в возрасте 4 и 6 лет, с верифицированным диагнозом миокардита. **Результаты.** При анализе полученных изображений выявлены наиболее распространённые изменения, такие как отёк миокарда, нарушение сократимости миокарда, повышенное накопление контрастного препарата в отсроченные фазы. Проанализированы и описаны патофизиологические механизмы возникновения структурных изменений. **Заключение.** Магнитно-резонансная томография является важнейшим неинвазивным методом диагностики миокардита, позволяющим выявить поражение сердечной мышцы, оценить степень её повреждения, дифференцировать миокардит с другими заболеваниями, а также оценить динамику при оценке эффективности терапии.

Ключевые слова: миокардит; магнитно-резонансная томография; фиброз; отёк миокарда.

Для цитирования: Фомина Л.Е., Ярмола И.И., Барский В.И., Аникин А.В., Углова У.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике миокардитов у детей. Клиническая практика. 2023;14(2): 28–35. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114816>

Поступила 23.11.2022

Принята 30.04.2023

Опубликована 30.06.2023

MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF MYOCARDITIS IN CHILDREN

L.E. Fomina, I.I. Yarmola, V.I. Barskiy, A.V. Anikin, U.V. Uglova

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Background: There is a need for the systematization, generalization and analysis of the structural changes of the myocardium, occurring in patients with myocarditis. This disease is rare; therefore, structured information in the field of radiological diagnostics is still insufficient within national publications. **Aim:** The study purpose was to determine the significance and specificity of changes observed in cardiac magnetic resonance images in patients with myocarditis, and to compare the obtained results with the literature data. **Methods:** 7 patients, including children aged 4 and 6, with a verified diagnosis of myocarditis were retrospectively examined. **Results:** The analysis of the obtained images revealed the most common changes related to myocarditis, such as myocardial edema, impaired myocardial contractility, increased delayed accumulation of the contrast agent. The pathophysiological mechanisms of the found structural changes were analyzed and described. **Conclusion:** Magnetic resonance imaging is the most important non-invasive method for diagnosing myocarditis, which allows one to identify the lesion of the heart muscle, to assess the extent of its damage, to differentiate myocarditis from other diseases, as well as to assess the dynamics when evaluating the effectiveness of therapy.

Keywords: myocarditis; magnetic resonance imaging; fibrosis; myocardial edema.

For citation: Fomina LE, Yarmola II, Barskiy VI, Anikin AV, Uglova UV. Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Myocarditis in Children. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):28–35. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114816>

Submitted 23.11.2022

Revised 30.04.2023

Published 30.06.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Миокардит — неспецифическое воспалительное заболевание миокарда, вызванное различными причинами, включая бактериальные и вирусные инфекции, токсическое и аутоиммунное поражение. Золотым стандартом в диагностике миокардитов является эндомиокардиальная биопсия, однако этот инвазивный метод имеет риски осложнений, поэтому выполняется относительно редко [1].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) играет важную роль в диагностике миокардитов, так как позволяет получить информацию об анатомии и функциональных показателях сердца одновременно. К МР-признакам миокардита относятся отёк миокарда [1], увеличение перфузионных показателей вследствие повышения сосудистой проницаемости миокарда в покое, замещение мышечных клеток рубцовой тканью (фиброз), локальные участки снижения сократимости миокарда (зоны гипо- и акинеза) [2–4].

Цели исследования. Определение значимости и специфичности изменений при анализе МРТ сердца у пациентов с миокардитами. Анализ информации из литературы, сопоставление с результатами, полученными в ходе собственных исследований. Создание систематизированного материала на русском языке, объединяющего наиболее важные и специфические признаки миокардита и исхода миокардита (фиброза миокарда) у детей и взрослых при проведении МРТ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное.

Критерии соответствия

В группу исследования включены пациенты с установленным клиническим диагнозом миокардита, со сходными клиническими и лабораторно-инструментальными показателями.

Методы регистрации исходов

МРТ проводилась на аппаратах GE Healthcare Optima 450w 1,5 T (США) с использованием одномолярного контрастного препарата Гадовист в расчёте 0,2 мл на 1 кг веса.

Двум детям раннего возраста проводилась анестезия с целью предотвращения двигательной активности, блокирования звуковых раздражителей и установки внутривенного катетера. Ис-

пользовали ингаляционную анестезию (масочная) препаратом севофлуран в дозировках 1,0–1,1 МАК (наркозный аппарат MRI Fabius фирмы Drager, Германия) под контролем пульсоксиметрии, векторкардиограммы и датчика дыхательных движений (от томографа MRI GE) с соблюдением алгоритмов мониторинга гемодинамики и дыхания.

Тремя рентгенологами независимо друг от друга проводилась ретроспективная оценка МР-исследований, разница в интерпретации находок была приведена к единому мнению.

При оценке МРТ рассматривались следующие изменения: повышение сигнала от миокарда на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ); нарушение сократимости стенок; степень интенсивности контрастирования миокарда в позднюю фазу; наличие перикардиального выпота.

Статистический анализ

Статистический анализ не проводился, ввиду малой выборки пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В условиях стационара ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в период с 2020 по 2021 год ретроспективно было обследовано 7 пациентов с миокардитами различной этиологии, клинической картиной от лёгкой до тяжёлой степени выраженности. Диапазон возраста пациентов — от 4 до 18 лет.

Основные результаты исследования

При изучении результатов наших исследований отёчные изменения миокарда выявлены в 57% случаев, сопутствующее нарушение сократимости стенок левого желудочка — в 42%. Повышенное накопление контрастного препарата в позднюю фазу обнаружено у 100% пациентов, в одном из случаев выявлено патологическое накопление контрастного препарата миокардом и прилежащим перикардом (миоперикардит).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка изменений миокарда возможна с помощью критериев Лейк-Луиза (международная рабочая группа Lake Louise Criteria — критерии озера Луизы), которые впервые были опубликованы в 2009 году. Критерии широко использовались

в клинической практике, но позже диапазон их использования снизился за счёт высокой субъективности оценки и средней диагностической чувствительности [5]. С 2018 году обновлённые критерии стали включать методы МР-картирования, которые позволяют проводить качественный анализ локальных зон изменения релаксации на T1-ВИ и T2-ВИ и оценку внеклеточного объёма жидкости, увеличивающегося при отёке миокарда [6, 7].

Однако в нашей практике нам пришлось отказаться от использования данных критериев из-за значительных расхождений результатов, полученных при учёте старых критериев Лейк-Луиза, и отсутствия программ картирования.

Отёк миокарда

Для обнаружения отёчных изменений миокарда используется импульсная последовательность, взвешенная по T2, с подавлением сигнала от жировой ткани методом инверсии-восстановления (short tau inversion recovery, STIR) [8–10].

При воспалении сердечной мышцы повышается проницаемость клеточных мембран, в результате чего происходит увеличение количества жидкости в миокарде. На МР-томограммах этот процесс отображается в виде участков отёка и повышения сигнала на T2 и STIR. Отёк миокарда может быть диффузным или очаговым (рис. 1) [11]. Необходимо учитывать, что отёчные изменения могут сочетаться с участками некроза, а при отсутствии фиброза являются обратимыми [12, 13].

Нарушение сократимости

Для оценки сократимости сердечных стенок используют кинопоследовательности CineTrueFisp, которые имеют хорошую контрастность между движущейся кровью и миокардом. Срезы выставляются перпендикулярно короткой оси сердца, что позволяет наиболее точно оценить движение миокарда на уровне всех сегментов.

Симметричное утолщение миокарда в систолу свидетельствует о нормокинезе, т.е. нормальном сокращении стенок. В случае локальных/распространённых участков повреждения миокарда отмечается асимметричное утолщение стенок в систолу, что говорит о зонах гипокинеза, отсутствие утолщения стенок — об акинезе (рис. 2). Термин «дискинез» используют в случае снижения эластической функции (сопротивляемости давлению внутри левого желудочка) и выбухания поражённой стенки кнаружи. Зоны дискинеза наиболее часто встречаются в аневризмах левого желудочка [14–16].

Хотя нарушение сократимости миокарда является вспомогательным признаком в диагностике миокардита, в ряде стран крупными медицинскими организациями проводились обширные исследования по выживаемости и ремоделированию желудочков при миокардите, в том числе с участием большой выборки детей [17, 18], у которых воспалительные изменения миокарда сочетались с дисфункцией стенок. Установлено, что более выраженная систолическая дисфункция встречается при фульминантной форме миокардита, и, несмотря на

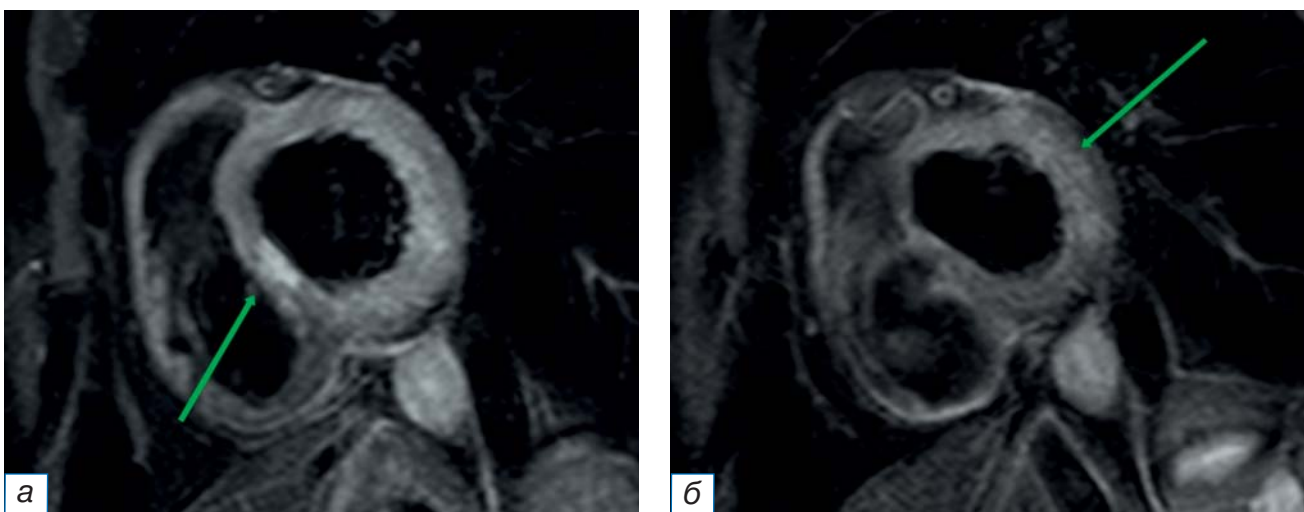


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография сердца, последовательность STIR, изображения по короткой оси сердца: а — локальный участок отёка миокарда межжелудочковой перегородки (стрелка); б — диффузная зона отёка миокарда передней и боковой стенки левого желудочка (стрелка).

Fig. 1. Cardiac magnetic resonance imaging, STIR sequence, short axis plane: а — the arrow indicates the local area of myocardial edema of the interventricular septum; б — the arrow indicates a the diffuse zone of myocardial edema of the anterior and lateral walls of the left ventricle.

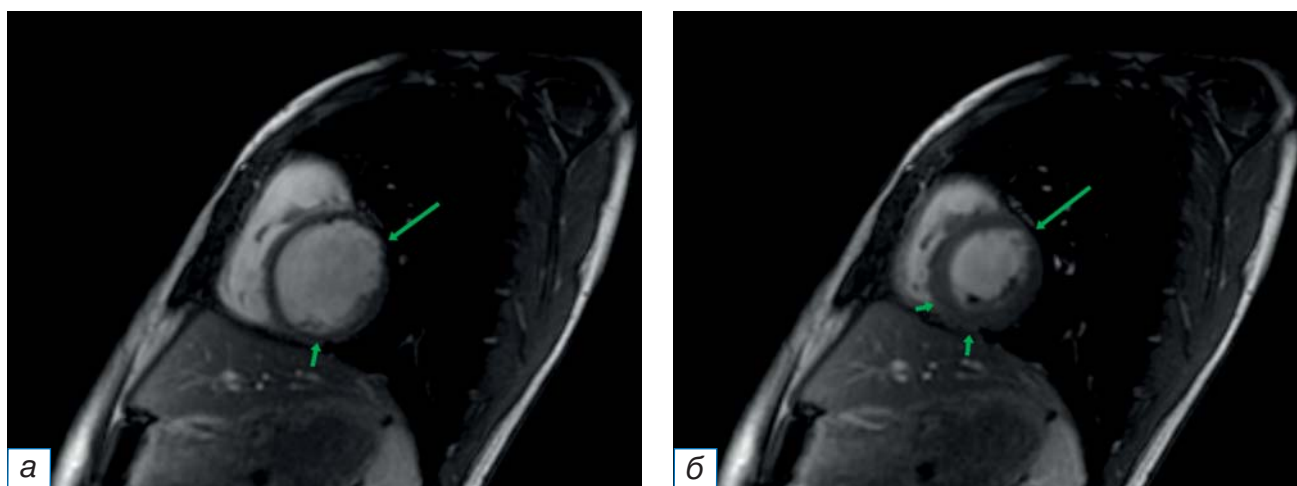


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография сердца, последовательность CineFiesta (кинорежим), изображения по короткой оси сердца: а — диастола (короткой стрелкой указана нижняя стенка левого желудочка с нормальной толщиной, длинной стрелкой — область истончения миокарда); б — систола (короткими стрелками указано утолщение во время сокращения нормального миокарда левого желудочка, длинной стрелкой — участок акинеза в поражённом миокарде).

Fig. 2. Cardiac magnetic resonance imaging, Cine Fiesta sequence, short axis plane: a — diastole, the short arrow indicates the inferior wall of the left ventricle with a normal thickness, the long arrow points to the area of myocardial thinning; б — systole, the short arrows indicate thickening during the contraction of the normal myocardium of the left ventricle, the long arrow points to the site of akinesis in the damaged myocardium.

улучшение в острой фазе в большинстве случаев, функция левого желудочка в целом остаётся ниже по сравнению с нефульминантными формами [19].

Разница интенсивности контрастирования миокарда/скелетной мышцы в раннюю фазу

При воспалении в повреждённых тканях возникает вазодилатация, вследствие чего происходит интенсивное накопление контрастного вещества в раннюю фазу контрастирования (первые минуты после введения контрастного вещества). В этот период T1-ВИ с контрастным усилением могут быть использованы для выявления отёка [20] и воспаления сердечной мышцы [21]. В сравняваемой здоровой скелетной мышце (например, в большой грудной или паравертебральной) период релаксации на T1-ВИ будет дольше по причине отсутствия воспаления.

Диагностическая ценность данного метода у пациентов с подозрением на миокардит была неоднократно доказана в исследованиях, в том числе легла в основу критериев Лейк-Луиза [22–24].

Оценка интенсивности контрастирования миокарда в позднюю фазу

В результате длительного воспаления происходит повреждение миоцитов, приводящее к некрозу тканей и дальнейшему формированию фиброза.

Для оценки миокарда на наличие участков рубцовых изменений используют последовательности инверсия–восстановление, в которых с помощью инверсионного импульса уменьшается сигнал от неповреждённого миокарда и выделяются области с повышенным накоплением контрастного препарата в виде ярких участков, соответствующих фиброзу и воспалению (рис. 3) [25]. Полученные в результате отсроченного контрастирования изображения очень важны для пациентов с клиническим подозрением на миокардит и демонстрируют характерные неишемические паттерны [26, 27].

Для хорошей дифференцировки здоровой и поражённой ткани важен правильный выбор времени инверсии (inversion time, TI), которое обеспечивает однородный низкоинтенсивный сигнал от миокарда и оптимальную контрастность между кровью и миокардом. Подбор TI осуществляется с помощью последовательности TI-scout, которая получает срезы по короткой оси на одном уровне с разными значениями TI.

При введении одномолярного контрастного вещества в расчёте 0,2 мл на 1 кг веса в интервале от 10 до 20 минут сохраняется оптимальная контрастность между здоровым и повреждённым миокардом. Микроскопические [28], животные [29] и клинические [30] исследования подтвердили роль отсроченного контрастирования в качестве золото-

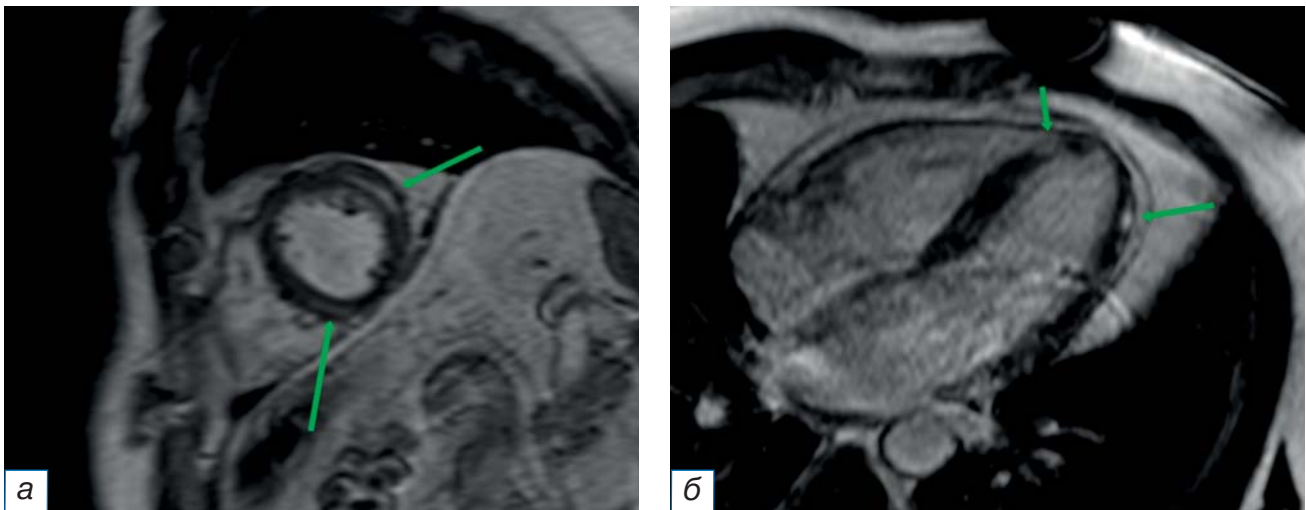


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография сердца, отсроченные серии с контрастным усилением (MDE): а — изображение по короткой оси сердца; б — четырёхкамерная проекция. Стрелками указаны интрамиокардиальные очаги накопления контрастного препарата, соответствующие воспалению.

Fig. 3. Cardiac magnetic resonance imaging, myocardium delayed enhancement series (MDE): а — short axis plane; б — 4-chamber plane. The arrows indicate intramyocardial foci of the contrast enhancement, corresponding to inflammation.

го стандарта визуализации повреждения сердечной мышцы при миокардите. У пациентов с верифицированным миокардитом отсроченное контрастирование продемонстрировало высокую чувствительность выявления повреждения миокарда [31–33].

Паттерны накопления контрастного препарата

Существуют основные паттерны накопления контрастного препарата при неишемическом типе поражения сердечной мышцы, такие как субэпикардиальный и интрамуральный (рис. 4). Но нельзя исключать наличие редких случаев, в которых накопление контрастного препарата происходит субэндокардиально, как при эозинофильном эндокардите, либо по типу обширных трансмуральных участков, где выявить доминирующий паттерн затруднительно. Дифференцировать ишемическое и неишемическое повреждение миокарда можно также с помощью совпадения зон поражения сердечной мышцы с областями кровоснабжения коронарных артерий. При неишемическом типе зоны поражения не будут соответствовать бассейнам кровоснабжения коронарных артерий.

Наличие перикардиального выпота и перикардита

Изменения сердечной стенки при миокардите могут сочетаться с поражением перикарда (такие варианты течения называют миоперикардитом; рис. 5) и проявляются в виде воспаления сердечной

сумки или выпота. Чаще всего поражаются прилежащие к изменённому миокарду участки перикарда, но встречаются случаи диффузного воспаления. Несмотря на то, что перикардиальный выпот расценивается лишь как сопутствующий признак [34, 35], некоторые исследования демонстрируют повышение чувствительности МР-оценки миокардита при его наличии [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРТ является важным неинвазивным методом диагностики миокардита. Результаты МР-исследования позволяют судить о степени повреждения миокарда, дифференцировать миокардит с другими заболеваниями, имеющими схожую клиническую картину, выявить атипичное течение миокардита с наличием осложнений (например, формирование аневризм). МРТ используется также для динамического наблюдения пациентов при оценке эффективности терапии.

Современные критерии позволяют дать объективную оценку структуры и функции миокарда, выявить наличие воспаления или фиброзных изменений. Полученные сведения об обратимости/необратимости процесса позволяют дифференцировать случаи, поддающиеся лечению.

Таким образом, рентгенолог должен уметь правильно интерпретировать полученные данные, понимать значимость выявленных изменений и возможный прогноз.

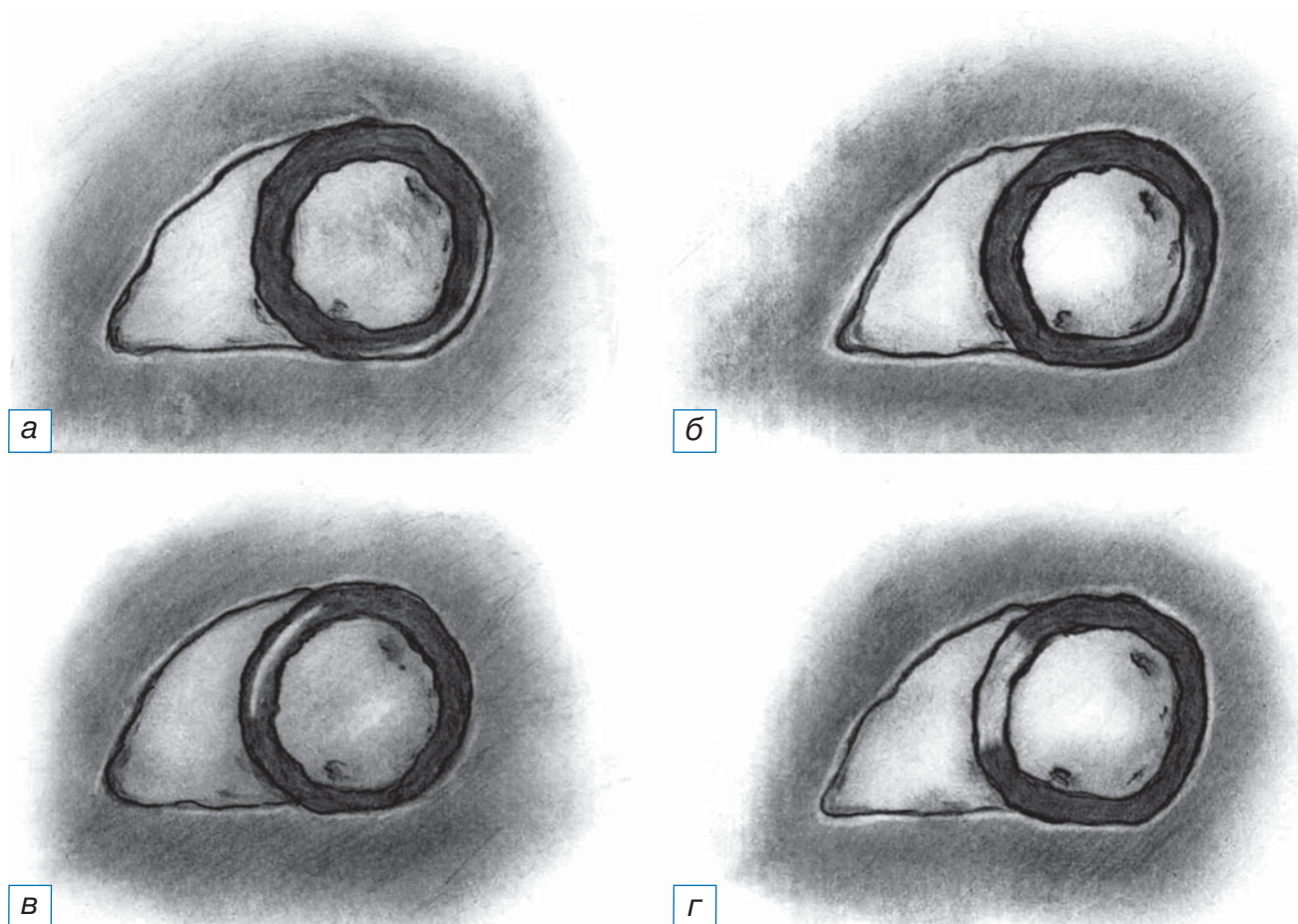


Рис. 4. Изображения по короткой оси сердца. Представлены различные паттерны накопления контрастного препарата в отсроченную фазу: а — субэпикардальный; б — субэндокардальный; в — интрамиокардиальный (интрамуральный); г — трансмуральный.

Fig. 4. A schematic picture along the short axis of the heart. Various patterns of delayed contrast enhancement are presented: а — subepicardial; б — subendocardial; в — intramyocardial (intramural); г — transmural.

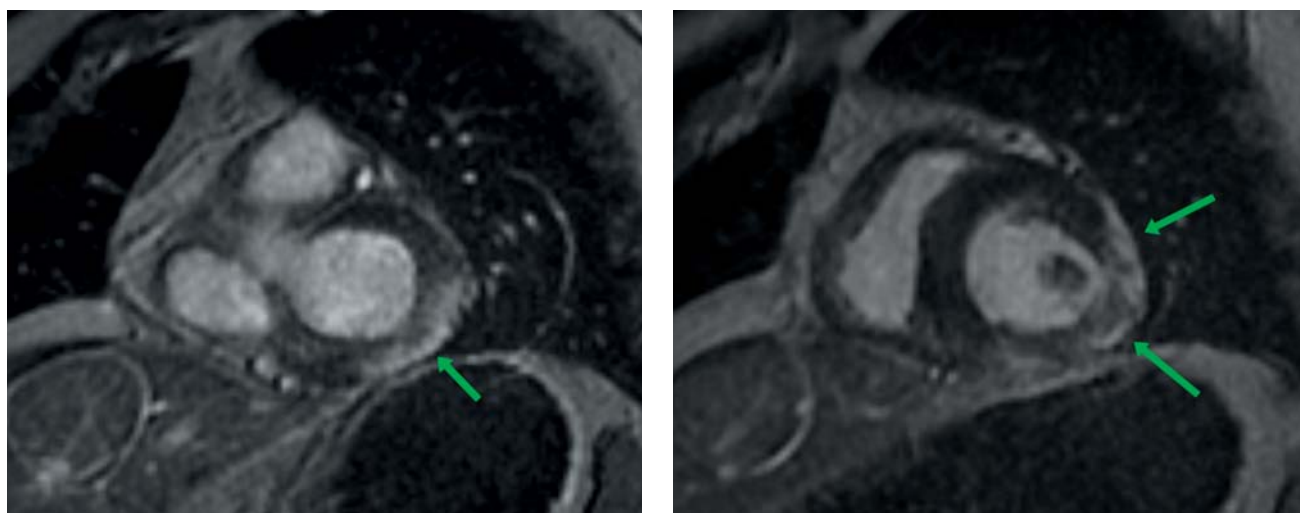


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография сердца, отсроченная серия с контрастным усилением (MDE) по короткой оси сердца. Стрелками указаны участки накопления контрастного препарата субэпикардиальными очагами и прилежащей частью перикарда.

Fig. 5. Cardiac magnetic resonance imaging, delayed contrast enhancement series (MDE), short axis plane. The arrows indicate the areas of the contrast enhancement in the subepicardial foci of the myocardium and the adjacent part of the pericardium.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Л.Е. Фомина — написание текста рукописи, составление плана статьи, анализ диагностических изображений; И.И. Ярмола, В.И. Барский, А.В. Аникин, Е.В. Углова — написание текста рукописи, редакция статьи, аналитическая работа, обсуждение результатов, редакция изображений, составление статистической выборки, одобрение рукописи к публикации. 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. L.E. Fomina — writing text of the article, planning article structure, imaging analysis; I.I. Yarmola, V.I. Barskiy, A.V. Anikin, E.V. Uglova — writing text of the article, editing of the article, analytical work, discussion of the results, read and approved the direction of the manuscript for publication, editing images for an article, compiling a statistical sample. 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. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14(4):915–920. doi: 10.1016/0735-1097(89)90465-8
2. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: Diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology.* 2008;246(2):401–409. doi: 10.1148/radiol.2461062179
3. Mangin M, Mahrholdt H, Sechtem U. [Diagnosis of myocarditis: Description and assessment of available methods. (In German)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006;131(21):1228–1234. doi: 10.1055/s-2006-941758
4. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: A comparison to histology and molecular pathology. *Circulation.* 2004; 109(10):1250–1258. doi: 10.1161/01.CIR.0000118493.13323.81
5. Pan JA, Lee YJ, Salerno M. Diagnostic performance of extracellular volume, native T1, and T2 mapping versus lake louise criteria by cardiac magnetic resonance for detection of acute myocarditis: A meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(7):e007598. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.118.007598
6. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: Expert recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24): 3158–3176. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072
7. Luetkens JA, Faron A, Isaak A, et al. Comparison of original and 2018 lake louise criteria for diagnosis of acute myocarditis: Results of a validation cohort. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2019;1(3):e190010. doi: 10.1148/ryct.2019190010
8. Radunski UK, Lund GK, Stehning C, et al. CMR in patients with severe myocarditis: Diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(7):667–675. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.02.005
9. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schuler J, Doganguzel S, et al. Detection and monitoring of acute myocarditis applying quantitative cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(2):e005242. doi: 10.1161/circimaging.116.005242
10. Luetkens JA, Homsy R, Sprinkart AM, et al. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(2):154–161. doi: 10.1093/ehjci/jev246
11. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A jacc white paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475–1487. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007
12. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA.* 2011; 306(3):277–286. doi: 10.1001/jama.2011.992
13. Dall'Armellina E, Piechnik SK, Ferreira VM, et al. Cardiovascular magnetic resonance by non contrast T1-mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14(1):15. doi: 10.1186/1532-429X-14-15
14. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(4):274–288. doi: 10.1016/j.pcad.2009.11.006
15. Bami K, Haddad T, Dick A, et al. Noninvasive imaging in acute myocarditis. *Curr Opin Cardiol.* 2016;31(2):217–223. doi: 10.1097/HCO.0000000000000265
16. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: Role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart.* 2000;84(3):245–250. doi: 10.1136/heart.84.3.245
17. Alexander PM, Daubeney PE, Nugent AW, et al.; National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: Results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation.* 2013;128(18):2039–2046. doi: 10.1161/circulationaha.113.002767
18. Foerster SR, Canter CE, Cinar A, et al. Ventricular remodeling and survival are more favorable for myocarditis than for idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood: An outcomes study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circ Heart Fail.* 2010;3(6):689–697. doi: 10.1161/circheartfailure.109.902833
19. Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, et al. Survival and left ventricular function changes in fulminant versus nonfulminant acute myocarditis. *Circulation.* 2017;136(6):529–545. doi: 10.1161/circulationaha.117.026386
20. Miller DD, Holmvang G, Gill JB, et al. MRI detection of myocardial perfusion changes by gadolinium-DTPA infusion during dipyridamole hyperemia. *Magn Reson Med.* 1989;10(2): 246–255. doi: 10.1002/mrm.1910100209
21. Paajanen H, Brasch RC, Schmiedl U, Ogan M. Magnetic resonance imaging of local soft tissue inflammation using gadolinium-DTPA. *Acta Radiol.* 1987;28(1):79–83.

22. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, et al. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation*. 1998; 97(18):1802–1809. doi: 10.1161/01.cir.97.18.1802
23. Roditi GH, Hartnell GC, Cohen MC. MRI changes in myocarditis: Evaluation with spin echo, cine MR angiography and contrast enhanced spin echo imaging. *Clin Radiol*. 2000;55(10):752–758. doi: 10.1053/crad.2000.0519
24. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: Comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1815–1822. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.069
25. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: Diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology*. 2008;246(2):401–409. doi: 10.1148/radiol.2461062179
26. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: A comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*. 2004;109(10):1250–1258. doi: 10.1161/01.CIR.0000118493.13323.81
27. Lurz P, Luecke C, Eitel I, et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: The Myoacer-trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(15):1800–1811. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.013
28. Radunski UK, Lund GK, Stehning C, et al. CMR in patients with severe myocarditis: Diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(7):667–675. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.02.005
29. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, et al. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*. 2002;105(2): 224–229. doi: 10.1161/hc0202.102016
30. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992–2002. doi: 10.1161/01.cir.100.19.1992
31. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The Use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445–1453. doi: 10.1056/NEJM200011163432003
32. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: Comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1815–1822. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.069
33. Laissy JP, Hyafil F, Feldman LJ, et al. Differentiating acute myocardial infarction from myocarditis: Diagnostic value of early- and delayed-perfusion cardiac MR imaging. *Radiology*. 2005;237(1):75–82. doi: 10.1148/radiol.2371041322
34. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: Expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24): 3158–3176. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072
35. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2348–2364. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.937
36. Ong P, Athansiadis A, Hill S, et al. Usefulness of pericardial effusion as new diagnostic criterion for noninvasive detection of myocarditis. *Am J Cardiol*. 2011;108(3):445–452. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.068

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Фомина Любовь Евгеньевна;

адрес: Россия, 119991, Москва,
Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3838-3284>;

eLibrary SPIN: 1298-8350; e-mail: love.fomina@mail.ru

Соавторы:

Ярмола Игорь Игоревич;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1272-5119>;

eLibrary SPIN: 5591-8066; e-mail: Lord_Dukich@bk.ru

Барский Владимир Ильич;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-1517>;

e-mail: woowka@mail.ru

Аникин Анатолий Владимирович, К.М.Н.;

eLibrary SPIN: 7592-1352; e-mail: anikacor@gmail.com

Углова Елена Владимировна;

e-mail: uglowa8@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Lyubov E. Fomina;

address: 2/1 Lomonosovsky prospekt,
119991 Moscow, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3838-3284>;

eLibrary SPIN: 1298-8350; e-mail: love.fomina@mail.ru

Co-authors:

Igor I. Yarmola;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1272-5119>;

eLibrary SPIN: 5591-8066; e-mail: Lord_Dukich@bk.ru

Vladimir I. Barskiy;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-1517>;

e-mail: woowka@mail.ru

Anatoly V. Anikin, MD, PhD;

eLibrary SPIN: 7592-1352; e-mail: anikacor@gmail.com

Elena V. Uglava;

e-mail: uglowa8@gmail.com

ЛИПОПРОТЕИН (А) КАК МАРКЕР НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С РАННЕЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.А. Рогожина^{1, 2}, О.Н. Иванова³, Л.О. Минушкина², В.А. Бражник^{1, 2}, Е.А. Зубова^{1, 2}, Л.А. Иванова⁴, Д.А. Затейщиков^{1, 2, 5}

¹ Городская клиническая больница № 29 имени Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация

² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁴ Городская клиническая больница № 51, Москва, Российская Федерация

⁵ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Повышенный уровень липопротеина (а) — Лп(а) — увеличивает риск манифестации ишемической болезни сердца при наличии клинического фенотипа семейной гиперхолестеринемии и генетического дефекта «классических» генов данного заболевания. **Цель исследования** — оценить ассоциацию наследственных нарушений липидного обмена с повышенным уровнем Лп(а) у больных с ранней манифестацией ишемической болезни сердца без фенотипа семейной гиперхолестеринемии. **Методы.** В исследование включён 81 больной с дебютом ишемической болезни сердца в возрасте до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин. Количественное определение Лп(а) в сыворотке крови было проведено иммунотурбидиметрическим методом. Молекулярно-генетическое тестирование проводилось методом массового параллельного секвенирования с использованием следующей панели генов: ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, ANGPTL3, APOA1, APOA2, APOA4, APOA5, APOB, APOC1, APOC2, APOC3, APOE, APOH, CETP, CH25H, CIDEA, CREB3L3, GPD1, GPIHBP1, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPA, LIPC, LIPE, LIPG, LMF1, LPA, LPL, MTP, MYLIP, NPC1, NPC1L1, NPC2, PCSK9, PLTP, PPP1R17, SAR1B, SCARB1, STAP1. **Результаты.** Лп(а) ≥ 30 мг/дл и более высокую вероятность наличия отягощённого семейного анамнеза имели 24 (29,6%) пациента (70,8 против 42,1%, $p=0,05$). Ни один пациент с достоверным фенотипом семейной гиперхолестеринемии не был носителем патогенных вариантов, указывающих на наличие наследственных нарушений липидного обмена. У 4 больных с ЛП(а) ≥ 30 мг/дл без фенотипа семейной гиперхолестеринемии выявлено носительство патогенных вариантов в генах системы липидного обмена (LDLR p.Glu763Asp, ABCA1 p.Arg1128His, APOA5 p.His321Le), а также не зарегистрированного ранее в базах данных варианта в гене LIPE NM_005357.4:c.2312T>C. **Заключение.** Лп(а) может быть маркером, позволяющим выделить группы пациентов с высокой вероятностью патогенных вариантов в генах системы липидного обмена среди больных с ранней манифестацией ишемической болезни сердца, но без клинических признаков семейной гиперхолестеринемии.

Ключевые слова: липопротеин (а); ранняя ишемическая болезнь сердца; генетическое обследование; нарушение липидного обмена; массовое параллельное секвенирование.

Для цитирования: Рогожина А.А., Иванова О.Н., Минушкина Л.О., Бражник В.А., Зубова Е.А., Иванова Л.А., Затейщиков Д.А. Липопротеин (а) как маркер наследственных нарушений системы липидного обмена у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца. Клиническая практика. 2023;14(2):36–43. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract133628>

Поступила 23.01.2023

Принята 28.04.2023

Опубликована 30.06.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Атеросклероз — сложное многофакторное и гетерогенное заболевание. Одной из ключевых причин ускоренного развития заболевания могут

быть наследственные нарушения липидного обмена. Преждевременная манифестация ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин до 55 лет и у женщин до 60 лет, в соответствии со шкалой сети

LIPOPROTEIN (A) AS A MARKER OF HEREDITARY LIPID METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH EARLY MANIFESTATION OF CORONARY ARTERY DISEASE

A.A. Rogozhina^{1, 2}, O.N. Ivanova³, L.O. Minushkina², V.A. Brazhnik^{1, 2}, E.A. Zubova^{1, 2}, L.A. Ivanova⁴, D.A. Zateyshchikov^{1, 2, 5}

¹ City Clinical Hospital No. 29, Moscow, Russian Federation

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ City Clinical Hospital No. 51, Moscow, Russian Federation

⁵ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

Background: The clinical phenotype of familial hypercholesterolemia (FH) combined with the “classical” genetic defects of this disease increase the risk of coronary artery disease (CAD) in the case of a high level of lipoprotein (a) (Lp(a)). **Aim:** To assess the association of hereditary disorders of lipid metabolism with a high level of Lp(a) in the case of an early manifestation of CAD in the absence of the FH phenotype.

Methods: We studied 81 patients with premature CAD (at the age up to 55 years in men and up to 60 years in women). Lp(a) was measured in the blood serum by the immunoturbidimetric method. We performed the molecular genetic testing, using massively parallel sequencing, which included the following panel of genes: ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, ANGPTL3, APOA1, APOA2, APOA4, APOA5, APOB, APOC1, APOC2, APOC3, APOE, APOH, CETP, CH25H, CIDEA, CREB3L3, GPD1, GPIHBP1, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPA, LIPC, LIPE, LIPG, LMF1, LPA, LPL, MTP, MYLIP, NPC1, NPC1L1, NPC2, PCSK9, PLTP, PPP1R17, SAR1B, SCARB1, STAP1. **Results:** 24 (29.6%) patients had Lp(a) ≥ 30 mg/dl and were more likely to have a family history of CAD (70.8% vs 42.1%, $p=0.05$). In patients with a confirmed FH phenotype, there were no pathogenic variants associated with hereditary disorders of lipid metabolism. 4 patients with Lp(a) ≥ 30 mg/dl without a confirmed FH phenotype appeared to be carriers of pathogenic variants in the genes of lipid metabolism (LDLR p.Glu763Asp, ABCA1 p.Arg1128His, APOA5 p.His321Le), as well as of a not previously registered variant in the LIPE gene NM_005357.4:c. 2312T>C. **Conclusions:** Lp(a) can be an appropriate marker for revealing pathogenic variants in the genes of the lipid metabolism system in patients without the clinical FH phenotype with an early CAD manifestation.

Keywords: lipoprotein(a); coronary heart disease; genetic testing; lipid metabolism disorders; massively parallel sequencing.

For citation: Rogozhina AA, Ivanova ON, Minushkina LO, Brazhnik VA, Zubova EA, Ivanova LA, Zateyshchikov DA. Lipoprotein (a) as a Marker of Hereditary Lipid Metabolism Disorders in Patients with Early Manifestation of Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):36–43. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract133628>

Submitted 23.01.2023

Revised 28.04.2023

Published 30.06.2023

голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network, DLCN), увеличивает вероятность клинического диагноза семейной гиперхолестеринемии на 2 балла [1]. В то же время частота встречаемости этого наиболее изученного фенотипа в данной группе составляет менее 2% [2], что существенно меньше доли больных, имеющихотягощённый семейный анамнез. В принципе, выявление носительства патогенного варианта генов *LDLR*, *APOB* или *PCSK9* у таких больных достаточно для постановки диагноза семейной гиперхолестеринемии, однако в настоящее время в большинстве случаев такое тестирование остаётся недоступным. Кроме того,

существует значительное число других наследственных нарушений липидного обмена, которые могут вести к ранней манифестации атеросклероза, но находятся за пределами фенотипа семейной гиперхолестеринемии. Повышенный уровень липопротеина (a) [Лп(a)] приводит к 1,9-кратному увеличению риска преждевременной манифестации ИБС [3], при этом у больных с определённым генетическим диагнозом семейной гиперхолестеринемии и ранней манифестацией ИБС регистрируются более высокие уровни циркулирующего Лп(a) [4], а у носителей рецептор-негативной мутации в гене *LDLR* при наличии уровня Лп(a) >50 мг/дл выше

риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с носителями других мутаций [5]. Мы полагаем, что повышенный уровень Лп(а) может быть модифицирующим фактором в отношении пенетрации патогенных вариантов генов, кодирующих белки обмена липидов, что может проявляться ранней манифестацией ИБС.

Цель исследования — оценить ассоциацию наследственных нарушений липидного обмена с повышенным уровнем Лп(а) у больных с ранней манифестацией ИБС без фенотипа семейной гиперхолестеринемии.

МЕТОДЫ

План исследования

Проспективное наблюдательное исследование проводилось с 2018 по 2020 год на базе кардиологического отделения и блока кардиологической реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51» Департамента здравоохранения Москвы (ГБУЗ ГКБ № 51 ДЗМ). Включались больные, поступившие в блок кардиологической реанимации с клиническим диагнозом острого коронарного синдрома с подъёмом сегмента *ST*, острого коронарного синдрома без подъёма сегмента *ST*; подходящие под критерии очень высокого, высокого или промежуточного риска и пациенты из группы низкого риска при выявлении у них эпизодов ишемии миокарда, а также пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение с постинфарктным кардиосклерозом или стабильной стенокардией высокого функционального класса, требующей проведения чрескожного коронарного вмешательства.

Выполнен один этап наблюдения — стационарный. Каждому из включённых пациентов на стационарном этапе оформлено письменное информированное согласие, выполнены генетический анализ крови и исследование уровня Лп(а), заполнена индивидуальная регистрационная карта; при проведении коронароангиографии/чрескожного коронарного вмешательства заполнялась отдельная карта чрескожного коронарного вмешательства.

Критерии соответствия

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; дебу́т ИБС в возрасте до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин.

Критерии исключения: отказ пациентов от участия в исследовании.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ГБУЗ ГКБ № 51 ДЗМ.

Описание медицинского вмешательства

В утренней порции крови, взятой натощак после 12-часового голодания, определяли общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Лп(а) определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием набора TruCal Lp(a) 21 (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Германия). Если больной на момент включения получал статины, для оценки истинного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности использовали пересчёт исходных значений с учётом дозы и конкретного препарата [6]. Семейную гиперхолестеринемия диагностировали по критериям DLCN [1].

Группа разделена в зависимости от уровня Лп(а) (≥ 30 или < 30 мг/дл). Больным с уровнем Лп(а) ≥ 30 мг/дл ($n=24$) в лаборатории селективного скрининга ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» проведено молекулярно-генетическое тестирование методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США) на материале ДНК клеток крови пациентов: исследована кодирующая последовательность генов, ассоциированных с развитием дислипидемии (*ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, ANGPTL3, APOA1, APOA2, APOA4, APOA5, APOB, APOC1, APOC2, APOC3, APOE, APOH, CETP, CH25H, CIDEA, CREB3L3, GPD1, GPIIIBP1, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPA, LIPC, LIPE, LIPG, LMF1, LPA, LPL, MTP, MYLIP, NPC1, NPC1L1, NPC2, PCSK9, PLTP, PPP1R17, SAR1B, SCARB1, STAP1*). Данные секвенирования обработаны автоматизированной программой, включающей выравнивание прочтений в соответствии с референсной последовательностью генома человека (hg19). Анализ патогенных вариантов осуществляли с помощью баз gnomAD (The Genome Aggregation Database, v.2.1.1), ClinVar, The Human Gene Mutation Database Professional (HGMD)_2022.1. Для биоинформатического анализа использована программа NGSDData.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен комиссией по биоэтике больницы (№ 02/19 от 07.02.2019). Письменное информированное согласие получено у всех больных до включения в исследование.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета SPSS версии 21.0. Поскольку распределение всех протяжённых параметров не соответствовало нормальному, для анализа применяли непараметрические методы расчёта, критерий Манна–Уитни. Для протяжённых переменных рассчитывали средние величины и их стандартные отклонения ($M \pm m$), дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона, статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Объекты (участники) исследования**

В исследование включён 81 больной с дебютом ИБС в возрасте до 55 лет у мужчин и до 60 лет у жен-

щин (средний возраст $50 \pm 5,5$ года); анамнез инфаркта миокарда был у 56 (69,1%) пациентов, остальные страдали стенокардией напряжения (25; 30,9%). Гипертоническую болезнь имели 65 (80,2%), сахарный диабет — 15 (18,5%), отягощённый семейный анамнез — 41 (50,6%); курили 44 (54,3%) пациента.

Основные результаты исследования

Уровень Лп(а) ≥ 30 мг/дл был у 24 больных, < 30 мг/дл — у 57. По полу, возрасту и другим клиническим факторам эти группы не различались, за исключением отягощённого семейного анамнеза (табл. 1).

Молекулярно-генетическое тестирование проведено 24 больным, имевшим уровень Лп(а) ≥ 30 мг/дл. Ни один пациент с достоверным фенотипом се-

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-лабораторные данные пациентов в зависимости от уровня липопротеина (а) /
Clinical and laboratory features depending on the lipoprotein (a) level**

Клинические факторы		Лп(а) < 30 мг/дл, n=57 (%)	Лп(а) ≥ 30 мг/дл, n=24 (%)	p
Пол	Женский	9 (60)	6 (40)	0,358
	Мужской	48 (72,7)	18 (27,3)	
Возраст на момент включения, лет		51,2 \pm 5,40	49,3 \pm 5,50	0,229
Возраст манифестации ИБС, лет		47,04 \pm 6,71	45,67 \pm 6,0	0,161
Гипертоническая болезнь		45 (78,9)	20 (83,3)	0,306
Анамнез инфаркта миокарда		54 (94,7)	21 (87,5)	0,354
Сахарный диабет		10 (17,5)	5 (20,8)	0,371
Сердечная недостаточность		17 (30,4)	9 (37,5)	0,606
Анамнез инсульта		1 (1,8)	1 (4,2)	0,208
Атеросклероз периферических артерий		5 (8,8)	6 (25,0)	0,075
Курение		29 (50,9)	15 (62,5)	0,193
Употребление алкоголя		31 (54,4)	14 (58,3)	1,000
Отягощённый семейный анамнез		24 (42,1)	17 (70,8)	0,050
Общий холестерин, мМ/л		5,4 \pm 1,65	6,2 \pm 3,68	0,463
ХС-ЛВП, мМ/л		0,98 \pm 0,54	1,00 \pm 0,34	0,583
ХС-ЛНП, мМ/л		4,62 \pm 2,27	4,32 \pm 1,81	0,692
Триглицериды, мМ/л		2,47 \pm 1,4	2,34 \pm 1,57	0,420
Вероятность СГХС по критериям сети голландских липидных клиник	• определённая, ≥ 9 баллов	4 (7,2)	1 (4,2)	0,298
	• вероятная, 6–8 баллов	8 (14,1)	5 (20,9)	
	• возможная, 3–5 баллов	26 (45,6)	14 (58,3)	
	• 2 балла	19 (33,3)	4 (16,7)	
Уровень Лп(а), мг/дл		9,3 \pm 7,05	75,3 \pm 38,16	$< 0,001$
Повод для госпитализации / обследования	• ОКСП ST	19 (33,3)	10 (41,7)	0,264
	• ОКСБП ST	4 (7)	2 (8,3)	
	• стабильная ИБС	2 (3,5)	3 (12,5)	
	• ПИКС	32 (56,1)	9 (37,5)	

Примечание. Лп(а) — липопротеин (а); ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХС-ЛВП/ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов высокой/низкой плотности; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ОКСП ST/ОКСБП ST — острый коронарный синдром с подъёмом/без подъёма сегмента ST; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Note: Лп(а) — lipoprotein (a); ИБС — ischemic heart disease; ХС-ЛВП/ХС-ЛНП — cholesterol of high/low density lipoproteins; СГХС — familial hypercholesterolemia; ОКСП ST/ОКСБП ST — acute coronary syndrome with/without ST segment elevation; ПИКС — postinfarction cardiosclerosis.

мейной гиперхолестеринемии (балл по критериям DLCN ≥ 6) не был носителем патогенных вариантов, указывающих на наличие наследственных нарушений липидного обмена. Из 18 больных без фенотипа семейной гиперхолестеринемии, имевших менее 6 баллов по критериям DLCN, у 4 (22,2%) пациентов выявлены патогенные варианты в генах системы липидного обмена (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота регистрации повышенного уровня Лп(а) при ранней манифестации острого коронарного синдрома, по данным литературы, составляет в среднем около 30–35%. Согласно данным исследования, включившего почти 600 тыс. амбулаторных больных, уровень Лп(а) выше 30 мг/дл был у 35–39,5% [7], что согласуется с нашими результатами, показавшими у 29,6% пациентов с ранней ИБС уровень Лп(а) ≥ 30 мг/дл.

Повышенный уровень Лп(а) ассоциирован с носительством патогенных вариантов в трёх генах

(*LDLR*, *APOB* и *PCSK9*), присутствие которых по критериям DLCN сразу даёт 8 баллов, т.е. делает наличие семейной гиперхолестеринемии высоковероятной [8]. На двух независимых когортах Гётеборга и Милана с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями было показано, что лица с определённым генетическим диагнозом семейной гиперхолестеринемии имели более высокие уровни циркулирующего Лп(а) [4]. Лп(а) может оказывать модулирующее действие на манифестацию атеросклероза при наличии фенотипа семейной гиперхолестеринемии или его вариантов [9], однако точный механизм такой ассоциации до настоящего времени неясен. В нашем исследовании носительство патогенных вариантов (в гетерозиготном состоянии) выявлено у 4 больных, имевших клинически невысокую вероятность наличия семейной гиперхолестеринемии.

Выявление патогенного варианта в экзоне 15 гена *LDLR* (база HGMD) — нуклеотидной замены NM_000527.5:c.2289G>T в гетерозиготном

Таблица 2 / Table 2

Характеристика пациентов с выявленными патогенными вариантами в генах системы липидного обмена /

Characteristics of the patients with pathogenic variants in the genes of the lipid metabolism system

Характеристика пациентов	Ген, вариант, патогенность			
	<i>LDLR</i> p.Glu763Asp, P/LP	<i>ABCA1</i> p.Arg1128His P	<i>LIPE</i> NM_005357.4:c.2312T>C Обнаружен впервые	<i>APOA5</i> p.His321Leu Фактор риска (P)
Пол	Ж	Ж	М	М
Возраст манифестации атеросклероза, лет	44	37	39	45
Лп(а), мг/дл	40,16	68,3	31,56	43,88
ОХС, мм/л	4,91	4,12	3,03	7,61
ХС-ЛНП, мм/л	3,49	1,2	1,3	1,2
ХС-ЛНП нелеченый, мм/л	3,49	2,35	2,55	3,55
ХС-ЛВП, мм/л	0,82	0,74	0,74	0,77
ТГ, мм/л	3,19	4,9	6,03	5,6
ШКСГЛК, балл	3	4	3	3
Число поражённых сосудистых бассейнов	1 (КА)	3 (КА, почечные, БЦА)	1 (КА)	1 (КА)
Фенотип, характерный для данного патогенного варианта	Семейная гиперхолестеринемия	Аутосомно-рецессивная гипоальфа-липопротеинемия	Аутосомно-рецессивная гипертриглицеридемия	Гипертриглицеридемия, гиперлипопротеинемия 5-го типа

Примечание. Лп(а) — липопротеин (а); ОХС — общий холестерин; ХС-ЛВП/ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов высокой/низкой плотности; ТГ — триглицериды; ШКСГЛК — шкала сети голландских липидных клиник; КА — коронарные артерии; БЦА — брахиоцефальные артерии.

Note: Лп(а) — lipoprotein (a); ОХС — total cholesterol; ХС-ЛВП/ХС-ЛНП — cholesterol of high/low density lipoproteins; ТГ — triglycerides; ШКСГЛК — scale of the network of Dutch lipid clinics; КА — coronary arteries; БЦА — brachiocephalic arteries.

состоянии — р.Glu763Asp, имеющей популяционную частоту 0,000237%, позволил, в результате, классифицировать наследственное нарушение липидного обмена как определённую семейную гиперхолестеринемию. Пациентка имела отягощённый семейный анамнез по ИБС, сахарный диабет 1-го типа, повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (3,49 ммоль/л), в течение года страдала стенокардией напряжения и имела атеросклероз коронарных артерий, верифицированный при помощи коронароангиографии.

Ещё один патогенный вариант был выявлен в гене *ABCA1* — нуклеотидная замена NM_005502.4:c.5398A>C rs146292819 в гетерозиготном состоянии — р.Arg1128His, его популяционная частота составляет <1%. Мембранно-связанный белок *ABCA1*, кодируемый этим геном, является членом суперсемейства АТФ-связывающих кассетных транспортёров (АТФ-binding cassette transporters, ABC), функционирует, как насос для оттока холестерина с мембран клеток на липопротеины высокой плотности, и таким образом участвует в обратном транспорте холестерина. Дефекты в гене *ABCA1* влияют на способность одноимённого транспортёра переносить холестерин и фосфолипиды из клеток для захвата ApoA1 в кровотоке, что приводит к гипоальфалипопroteinемии [10] и обычно проявляется при гомозиготном носительстве или наличии биаллельных патогенных вариантов. Снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности менее 1,0 мм/л у мужчин и 1,3 мм/л у женщин ассоциировано с высоким риском развития атеросклероза и является фактором риска ИБС [11]. У нашей пациентки — гетерозиготной носительницы патогенного варианта в гене *ABCA1* — отмечалось снижение в крови уровня холестерина липопротеинов высокой плотности до 0,74 мм/л на фоне гиперЛп(а) — 68,3 мг/дл, что, по нашему мнению, могло оказать влияние на раннюю манифестацию атеросклероза — инфаркт миокарда в 37 лет, а также наличие мультифокального атеросклероза почечных и брахиоцефальных артерий.

Ещё один патогенный вариант обнаружен в гене *LIPE* у пациента с гипертриглицеридемией, сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда, развившимся в возрасте 39 лет. Выявленный вариант — нуклеотидная замена аминокислоты метионина на треонин M(ATG)>T(ACG) NM_005357.4:c.2312T>C в гетерозиготном состоянии — ранее не зарегистрирован в базах клини-

чески значимых вариантов. Ген *LIPE* кодирует гормончувствительную липазу, которая гидролизует сложные эфиры [12]. В результате мутаций в гене *LIPE* нарушается адипогенез, что является возможной причиной гипертриглицеридемии, приводит к метаболическим нарушениям и возможному развитию сахарного диабета [13]. Выявленный нами вариант описан впервые, однако его локализация в участке, обуславливающим ранее описанный фенотип, повышенный уровень триглицеридов на фоне некоторого повышения Лп(а) — 31,56 мг/дл — также дали нам основание предположить участие варианта в ранней манифестации ИБС.

У мужчины 46 лет с клинической манифестацией коронарного атеросклероза (острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST), имевшего двухсосудистое поражение коронарных артерий, дислипидемию, гипертриглицеридемию (триглицериды 5,6 мм/л), в гене *APOA5* выявлен вариант, ассоциированный с гипертриглицеридемией, — нуклеотидная замена NM_052968.5:c.962A>T в гетерозиготном состоянии — р.His321Leu (популяционная частота 0,000987). Ген *APOA5* кодирует одноимённый белок — аполипопротеин *APOA5*, который экспрессируется в печени, является стимулятором липолиза триглицеридов под действием липопротеинлипазы и аполипопротеина C2, а также ингибирует синтез триглицеридов в печени. Мутации в гене *APOA5* ассоциированы с гипертриглицеридемией и гиперлипопротеинемией 5-го типа [14], а несинонимичные мутации в гене *APOA5* повышают риск развития инфаркта миокарда в 2,2 раза [15]. Сочетание носительства патогенного варианта с повышенным уровнем Лп(а) могло оказать модулирующее действие на манифестацию ИБС в раннем возрасте у этого пациента.

Ранее итальянские исследователи описали особенности фенотипической вариабельности, характерной для больных с семейной гиперхолестеринемией, проявляющейся неполной пенетрантностью генотипа, значимостью дополнительных генетических вариантов в генах, связанных с метаболизмом липидов (*ABCG5/8*, *LDLRAP1* и *APOE*, *LIPA*), обращая особое внимание на роль модификаторов фенотипа при атеросклеротических осложнениях семейной гиперхолестеринемии [9]. По нашим данным, у пациентов без фенотипа семейной гиперхолестеринемии таким модифицирующим фактором может быть повышенный уровень Лп(а).

Таким образом, у 4 (22,2%) из 18 больных с ранним дебютом атеросклероза и без фенотипа

семейной гиперхолестеринемии было выявлено носительство патогенных вариантов генов, вызывающих различные нарушения липидного обмена. Следует отметить, что у 3 больных были выявлены варианты, приводящие к развитию заболевания только при гомозиготном носительстве варианта, а все обследованные пациенты были гетерозиготными носителями. Все больные, несмотря на отсутствие клинически выраженного фенотипа, имели проатерогенные изменения в профиле липидов, соответствующие генетическому дефекту, и, что более важно с практической точки зрения, раннюю манифестацию клинически значимого осложнённого атеросклероза. Это позволяет расценивать Лп(а) как дополнительный фактор, модифицирующий и усиливающий влияние патогенных вариантов даже при носительстве только одного дефектного аллеля, в том числе объяснить ассоциацию повышенного уровня Лп(а) с отягощённым семейным анамнезом. В современных рекомендациях высокий уровень Лп(а) также рассматривается как маркер, указывающий на наличие семейной гиперхолестеринемии.

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования является небольшой объём выборки. Кроме того, нами не проводилось сегрегационное исследование, в связи с чем заключение об ассоциации выявленных патогенных вариантов с ранней манифестацией ИБС являются лишь предположением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лп(а) может быть маркером, позволяющим выделить группы пациентов с высокой вероятностью патогенных вариантов в генах системы липидного обмена среди больных с ранней манифестацией ИБС, но без клинических признаков семейной гиперхолестеринемии.

На основании данного пилотного исследования рекомендуется проведение специально спланированного многоцентрового исследования, которое сможет подтвердить целесообразность молекулярно-генетического исследования у пациентов с ранней манифестацией ИБС и уровнем Лп(а) ≥ 30 мг/дл.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.А. Рогожина — сбор данных, отбор материала, анализ полученных результатов, написание статьи; О.Н. Иванова — проведе-

ние генетического исследования, анализ данных; Л.О. Минушкина — анализ полученных данных, обсуждение результатов исследования; В.А. Бражник — отбор материала, анализ данных, обсуждение публикации; Е.А. Зубова — сбор данных, отбор материала, анализ данных; Л.А. Иванова — проведение лабораторных исследований, анализ данных; Д.А. Затеищиков — планирование работы, анализ данных, подготовка публикации. 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. A.A. Rogozhina — sampling, data acquisition, results analysis, manuscript writing; O.N. Ivanova — genetic research, data analysis; L.O. Minushkina — data analysis, discussion of research results; V.A. Brazhnik — data acquisition, data analysis, discussion of research results; E.A. Zubova — sample preparation, data acquisition, data analysis; L.A. Ivanova — laboratory tests, data analysis; D.A. Zateyshchikov — study planning, data 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. Молекулярно-генетическое исследование в настоящей работе выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ МГНЦ.

Funding source. The molecular genetic test in this study was funded by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Federal State Budgetary Scientific Institution Research Centre of Medical Genetics.

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. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455

2. Solovieva E, Ezhov M, Shakhnovich R, et al. Frequency of familial hypercholesterolemia in patients with premature acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2017;263:e230–e231. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.750
3. Yang SQ, Liu HX, Yu XQ, et al. Elevated lipoprotein(a) levels as an independent predictor of long-term recurrent events in patients with acute coronary syndrome: An observational, retrospective cohort study. *Coronary Artery Dis*. 2022;33(5):385–393. doi: 10.1097/MCA.0000000000001134
4. Pavanello C, Pirazzi C, Bjorkman K, et al. Individuals with familial hypercholesterolemia and cardiovascular events have higher circulating Lp(a) levels. *J Clin Lipidol*. 2019;13(5):778–787. e776. doi: 10.1016/j.jacl.2019.06.011
5. Alonso R, Andres E, Mata N, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: An important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1982–1989. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.063
6. Besseling J, Kindt I, Hof M, et al. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):219–223. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.020
7. Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of elevated Lp(a) mass levels and patient thresholds in 532359 patients in the United States. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(11):2239–2245. doi: 10.1161/atvbaha.116.308011
8. Langsted A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) as part of the diagnosis of clinical familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(4):289–296. doi: 10.1007/s11883-022-01002-0
9. Di Taranto MD, Giacobbe C, Fortunato G. Familial hypercholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. *Eur J Med Gen*. 2020;63(4):103831. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103831
10. Rust S, Rosier M, Funke H, et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Gen*. 1999;22(4):352–355. doi: 10.1038/11921
11. Tietjen I, Hovingh GK, Singaraja R, et al. Increased risk of coronary artery disease in Caucasians with extremely low HDL cholesterol due to mutations in ABCA1, APOA1, and LCAT. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(3):416–424. doi: 10.1016/j.bbali.2011.08.006
12. Kraemer FB, Shen WJ. Hormone-sensitive lipase: Control of intracellular tri-(di-)acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis. *J Lipid Res*. 2002;43(10):1585–1594. doi: 10.1194/jlr.200009-jlr200
13. Farhan SM, Robinson JF, McIntyre AD, et al. A novel LIPE nonsense mutation found using exome sequencing in siblings with late-onset familial partial lipodystrophy. *Canadian J Cardiol*. 2014;30(12):1649–1654. doi: 10.1016/j.cjca.2014.09.007
14. Martin S, Nicaud V, Humphries SE, Talmud PJ. Contribution of APOA5 gene variants to plasma triglyceride determination and to the response to both fat and glucose tolerance challenges. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1637(3):217–225. doi: 10.1016/s0925-4439(03)00033-4
15. Do R, Stitzel NO, Won HH, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature*. 2015;518(7537):102–106. doi: 10.1038/nature13917

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Рогожина Анастасия Александровна;

адрес: Россия, 121359,

ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9742-359X>;

e-mail: rogozhina007@list.ru

Соавторы:

Иванова Ольга Николаевна, к.б.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8366-2004>;

eLibrary SPIN: 1174-3367; e-mail: lon10@bk.ru

Минушкина Лариса Олеговна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4203-3586>;

eLibrary SPIN: 3654-8920; e-mail: minushkina@mail.ru

Бразник Виктория Алексеевна, д.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4144-4719>;

eLibrary SPIN: 5627-9617; e-mail: vabrazhnik@bk.ru

Зубова Екатерина Андреевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8377-1350>;

eLibrary SPIN: 8907-4161; e-mail: zubova.katerinka@inbox.ru

Иванова Людмила Александровна;

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5229-4085>;

e-mail: kdl-51@yandex.ru

Затейщиков Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-2045>;

eLibrary SPIN: 1694-3031; e-mail: dz@bk.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Anastasia A. Rogozhina;

address: 19/1A Marshal Timoshenko street,

121359 Moscow, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9742-359X>;

e-mail: rogozhina007@list.ru

Co-authors:

Olga N. Ivanova, MD, PhD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8366-2004>;

eLibrary SPIN: 1174-3367; e-mail: lon10@bk.ru

Larisa O. Minushkina, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4203-3586>;

eLibrary SPIN: 3654-8920; e-mail: minushkina@mail.ru

Victoria A. Brazhnik, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4144-4719>;

eLibrary SPIN: 5627-9617; e-mail: vabrazhnik@bk.ru

Ekatерина A. Zubova, MD, PhD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8377-1350>;

eLibrary SPIN: 8907-4161; e-mail: zubova.katerinka@inbox.ru

Ludmila A. Ivanova;

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5229-4085>;

e-mail: kdl-51@yandex.ru

Dmitry A. Zateyshchikov, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-2045>;

eLibrary SPIN: 1694-3031; e-mail: dz@bk.ru

СРЕДНЕСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ЗАДНЕЛАТЕРАЛЬНОЙ РОТАЦИОННОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА

М.А. Хаж Хмаиди^{1, 2}, Ф.Л. Лазко^{1, 2}, А.П. Призов^{1, 2}, Н.В. Загородний^{1, 3}, Е.А. Беляк^{1, 2},
А.А. Ахпашев^{1, 4}, М.Ф. Лазко^{1, 2}, А.В. Кузнецов^{1, 2}, Г.А. Страшинский¹

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

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

³ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Вывихи костей предплечья относятся к редким травмам с ежегодной встречаемостью 5,2 случая на 100 000 населения. Заднелатеральная ротационная нестабильность является самым распространённым осложнением консервативного лечения вывихов костей предплечья. Для сохранения конгруэнтности и обеспечения ранних движений в локтевом суставе требуется первичное восстановление или реконструкция повреждённых связок локтевого сустава.

Цель исследования — оценить клинические и функциональные результаты после оперативного восстановления связок при острой заднелатеральной ротационной нестабильности локтевого сустава. **Методы.** Исследование основано на проспективном анализе серии клинических случаев, включающей в общей сложности 17 пациентов с диагнозом острой заднелатеральной ротационной нестабильности, из них 5 простых вывихов костей предплечья, 9 переломовывихов костей предплечья и 3 перелома головки лучевой кости. Рефиксацию латеральной локтевой коллатеральной связки выполняли с использованием анкерного фиксатора или методом «костных туннелей». Оценку результатов проводили по клиническим аспектам (тест Lateral Pivot Shift — диапазон движений), шкале оценки функционального состояния локтевого сустава (MEPS), Оксфордской шкале оценки локтевого сустава (ОЕС), в том числе с учётом рентгенологических результатов. **Результаты.** Во всех случаях была достигнута стабильность локтевого сустава по рентгенологическим и клиническим аспектам. В 4 случаях потребовалась дополнительная пластика медиальной коллатеральной связки после восстановления латерального связочного комплекса. По шкале MEPS получено 58% отличных, 35% хороших и 5,8% удовлетворительных результатов.

Заключение. Восстановление комплекса латеральной локтевой коллатеральной связки является безопасной и эффективной процедурой, которая обеспечивает стабильность локтевого сустава, позволяет пациентам вернуться к полноценной физической активности и избежать развития заднелатеральной ротационной нестабильности сустава.

Ключевые слова: локтевой сустав; нестабильность; латеральный коллатеральный связочный комплекс; латеральная локтевая коллатеральная связка; вывих костей предплечья.

Для цитирования: Хаж Хмаиди М.А., Лазко Ф.Л., Призов А.П., Загородний Н.В., Беляк Е.А., Ахпашев А.А., Лазко М.Ф., Кузнецов А.В., Страшинский Г.А. Среднесрочные результаты лечения острой заднелатеральной ротационной нестабильности локтевого сустава. *Клиническая практика*. 2023; 14(2):44–53. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract225840>

Поступила 12.02.2023

Принята 22.05.2023

Опубликована 30.06.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Заднелатеральная ротационная нестабильность является наиболее распространённым исходом, вызванным несостоятельностью латеральной локтевой коллатеральной связки (ЛЛКС) после травмы локтевого сустава (рис. 1) [1], в частности после вывиха. S.W. O'Driscoll и соавт. в 1991 году [2] описали

патологическую анатомию вывиха локтевого сустава и были первыми, кто подтвердил заднелатеральную ротационную нестабильность локтевого сустава после травмы ЛЛКС.

Нестабильность является менее распространённой патологией, чем тугоподвижность, но с тех пор, как были описаны анатомические основы зад-

MID-TERM RESULTS OF THE TREATMENT OF ACUTE POSTERO-LATERAL ROTATIONAL INSTABILITY OF THE ELBOW JOINT

M.A. Haj Hmaidid^{1,2}, F.L. Lazko^{1,2}, A.P. Prizov^{1,2}, N.V. Zagorodniy^{1,3}, E.A. Belyak^{1,2}, A.A. Akhpashev^{1,4}, M.F. Lazko^{1,2}, A.V. Kuznetsov^{1,2}, G.A. Strashinskiy¹

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

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

³ Priorov Central institute for Trauma and Orthopedics, Moscow, Russian Federation

⁴ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

Background: Dislocations of the forearm are rare injuries with the annual incidence of 6.1 cases per 100 000 population. Postero-lateral rotational instability is the most common complication after the conservative treatment of forearm dislocations. To restore the congruency and provide early movements in the elbow joint, the primary repair or reconstruction of the damaged ligaments of the elbow are required. **Aim:** to evaluate the clinical and functional results after the surgical repair of the elbow joint ligaments in acute postero-lateral rotational instability. **Methods:** The study was based on a retrospective analysis of a series of clinical cases, including 17 patients with acute postero-lateral rotational instability, among them 5 simple forearm dislocations, 9 fracture-dislocations of the forearm and 3 fractures of the radial head. Refixation of the lateral ulnar ligament was performed with anchor fixation or bone tunnels. The evaluation was performed using the clinical aspects (the «lateral pivot shift» test, the range of motion), according to the scale for the evaluation of the elbow joint functional condition (MEPS), Oxford scale of the elbow joint evaluation (OEC), the X-ray results were also estimated. **Results:** In all the cases the elbow joint stability had been achieved, according to the X-ray and clinical aspects. In 4 cases, additional plasty of the medial collateral ligament was needed and performed after the restoration of the lateral ligament complex. According to the MEPS scale, 58% of the achieved results were excellent, 35% were good and 5.8% were satisfactory. **Conclusion:** The restoration of the lateral ulnar collateral ligament complex is a safe and effective procedure, which restores the elbow joint stability and allows the patients to return to full physical activity and avoid the development of postero-lateral rotational joint instability.

Keywords: elbow joint; instability; lateral collateral ligament complex; lateral ulnar collateral ligament; forearm dislocation.

For citation: Haj Hmaidid MA, Lazko FL, Prizov AP, Zagorodniy NV, Belyak EA, Akhpashev AA, Lazko MF, Kuznetsov AV, Strashinskiy GA. Mid-Term Results of the Treatment of Acute Postero-Lateral Rotational Instability of the Elbow Joint. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):44–53. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract225840>

Submitted 12.02.2023

Revised 22.05.2023

Published 30.06.2023

нелатеральной ротационной нестабильности, в литературе ей уделяется больше внимания [3–7]. По данным литературы [8], у 30% пациентов после консервативного лечения вывихов костей предплечья развивается субъективная нестабильность локтевого сустава, однако функциональная нестабильность будет зависеть от нагрузки на сустав, о чём сообщалось в 8% случаев [9]. Переломы головки лучевой кости, которые изначально проявляются как неосложнённые, также могут сочетаться с повреждением связочных структур сустава. По данным литературы, при переломах головки лучевой кости II–III типа по классификации Мэйсона разры-

вы латерального связочного комплекса встречаются в 80%, а медиальной коллатеральной связки — в 55% случаев [10].

Вывихи костей предплечья относятся к редким травмам с ежегодной заболеваемостью 5,2 на 100 000 населения [11]. Локтевой сустав находится на втором месте по частоте вывихов среди крупных суставов у молодых пациентов после плечевого сустава и на первом месте в педиатрической популяции, при этом вывихи составляют от 10 до 25% всех травм локтевого сустава. Как правило, они возникают в результате падения на вытянутую руку, около 40% — при спортивной травме [2].



Рис. 1. Медиальный и латеральный коллатеральные связочные комплексы [1].

Fig. 1. Medial and lateral collateral ligament complex [1].

Традиционно травматологи-ортопеды отдают предпочтение консервативному лечению простого вывиха локтевого сустава [12–14]. Однако в исследовании, опубликованном R.E. Anakwe с соавт. [9], из 110 пациентов, получавших консервативное лечение по поводу простого вывиха и наблюдаемых в среднем в течение 88 месяцев, 56% страдали от остаточной скованности, а 62% — от остаточной боли. В 2017 году P. Arrigoni с соавт. [15] сообщили, что более 85% пациентов с некупируемым латеральным эпикондилитом демонстрируют по крайней мере один патологический внутрисуставной признак, и почти 50% имеют по крайней мере один признак патологии латеральных коллатеральных связок; сообщалось также об остаточной нестабильности в суставе. Нестабильность, выявляемая при клиническом обследовании, в частности хроническая заднелатеральная ротационная нестабильность локтевого сустава, имеет диапазон встречаемости, по данным разных авторов, от 19% [16] до 35% [17].

Простые вывихи локтевого сустава обычно характеризуются отсутствием перелома. Незначительные повреждения костей иногда встречаются в сочетании с простыми вывихами и описаны в 10% случаев [18]. Обычно они включают отрывные переломы медиального или латерального надмыщелка, верхушки венечного отростка или небольшие костно-хрящевые повреждения, не всегда видимые на стандартных рентгенограммах. Значимость таких повреждений неизвестна и малоизучена [19, 20].

Хирургическое лечение нестабильного простого вывиха локтевого сустава включает наложение швов и реконструкцию как латерального связочного комплекса, так и передней порции медиальной

коллатеральной связки (МКС) [18, 20, 21]. Хотя многие специалисты и склоняются к консервативному лечению вывихов костей предплечья, но неудовлетворительные результаты такой терапии предполагают пересмотр данной тактики в пользу хирургического лечения, что объясняет актуальность данного исследования.

Цель исследования — оценить клинические и функциональные результаты после оперативного восстановления связок при острой заднелатеральной ротационной нестабильности локтевого сустава.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное.

Проведённое медицинское вмешательство — оперативное лечение с восстановлением связочного аппарата локтевого сустава. Результаты лечения оценивались клинически с использованием шкал-опросников и рентгенографии локтевого сустава.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с острой заднелатеральной ротационной нестабильностью на фоне травматической закрытой травмы локтевого сустава (вывих костей предплечья как без, так и с сопутствующим переломом; отрыв ЛЛКС с переломом головки лучевой кости).

Критерии невключения: открытые вывихи; осложнённые повреждениями нервов переломы и переломовывихи локтевого сустава; пациенты после удаления головки лучевой кости; сопутствующие переломы ипсилатеральной конечности; наличие в анамнезе болевого синдрома или нестабиль-

ности до получения травмы; ранее перенесённые операции на локтевом суставе.

Условия проведения

Исследование проведено на базе кафедры травматологии и ортопедии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Продолжительность исследования

Исследование выполнялось в период с 2020 по 2022 год.

Описание медицинского вмешательства

В исследование вошло 17 пациентов, которым была проведена пластика комплекса латеральной локтевой коллатеральной связки по поводу задне-латеральной ротационной нестабильности после простого закрытого вывиха костей предплечья, в том числе в сочетании с околосуставными переломами, а также закрытого перелома головки лучевой кости.

Рентгенологическое исследование проводилось до и после вправления вывиха во всех случаях. Окончательную оценку среднесрочных результатов проводили через 6 месяцев после операции.

Все вывихи первоначально были вправлены в приёмном отделении после внутрисуставной анестезии раствором 1% лидокаина и иммобилизованы задней гипсовой лонгетой. Заднелатеральных вывихов было 10, задних — 2, медиальный — 1. Подвывих или неконгруэнтность вправленного локтевого сустава наблюдали в 9 случаях, небольшой отрыв костного фрагмента в месте прикрепления ЛЛКС от плечевой кости — в 3, отрыв костного фрагмента в месте прикрепления медиальной коллатеральной связки от плечевой кости — в 1, перелом I и II типа венечного отростка — в 2, краевой перелом суставной поверхности головки лучевой кости — в 2, повреждение Осборна–Коттерилла (Osborne–Cotterill) — в 3 [22, 23]. Во всех случаях магнитно-резонансная томография показала отрыв ЛЛКС от места прикрепления к плечевой кости. Сухожилия разгибателей были повреждены в 6 случаях, МКС — в 12, плечевая мышца — в 3, сухожилия сгибателей — в 2, разрыв локтевой мышцы отмечен в 2 случаях.

Средняя продолжительность времени от травмы до операции — 9 [6; 13] суток.

Компьютерная томография была проведена 12 пациентам, магнитно-резонансная томография — 14.

Диагноз выставляли на основании рентгенологического подвывиха или неконгруэнтного сустава после вправления вывиха. У всех пациентов под анестезией был положительный тест Lateral Pivot Shift, или тест МакИнтоша (Mcintosh).

Локтевой сустав оценивали по амплитуде движений, стабильности при рентгеноскопии после анестезии.

Вальгусные и варусные стресс-тесты проводили при разгибании локтевого сустава до 30°. Во всех случаях обнаружено наличие подвывиха или неконгруэнтности при разгибании локтевого сустава.

Стабильность сустава оценивали также после рефиксации ЛЛКС под рентгеноскопическим контролем: при полной амплитуде движений и отсутствии подвывиха или суставной неконгруэнтности операцию заканчивали без пластики медиальных структур; если локтевой сустав оставался нестабильным при разгибании, то восстанавливали МКС путём рефиксации с помощью титанового анкерного фиксатора.

Оперативная техника. Хирургическая операция проводилась под общей и/или проводниковой анестезией плечевого сплетения подмышечным или надключичным доступом, под ультразвуковым контролем с использованием нейростимулятора STIMUPLEX (Германия), с наложением кровоостанавливающего жгута на верхнюю треть плеча в положении пациента на спине. Руку укладывали на приставной столик. Под контролем электронно-оптического преобразователя подтверждали диагноз заднелатеральной ротационной нестабильности с помощью теста Lateral Pivot Shift (Mcintosh) [4], варусного и вальгусного стресс-тестов, которые дали положительные результаты во всех случаях, кроме изолированных переломов головки лучевой кости. В случаях изолированного перелома головки лучевой кости варусный стресс-тест был отрицательным.

Хирургический доступ осуществляли доступом Кохера [12] между локтевым разгибателем запястья и локтевой мышцей. Общий разгибатель кисти отводился без его отсечения для визуализации места прикрепления ЛЛКС на латеральном надмыщелке плечевой кости. Во всех случаях отрыв происходил от места прикрепления на латеральном надмыщелке. На этом этапе производили санацию локтевого сустава и удаление внутрисуставной гематомы. ЛЛКС выделяли вместе с ЛКС, прошивали по Кракову и рефиксировали к месту прикрепления

при помощи анкерного фиксатора FASTIN (DePuy Sintes, США) диаметром 5,5 мм. Установка анкера проводилась на 0,5 см проксимальнее места прикрепления для более полноценного сопоставления повреждённого сухожилия. Окончательная рефиксация ЛЛКС проводилась в положении пронации предплечья и 45° сгибания в локтевом суставе. При переломах головки лучевой кости рефиксацию ЛЛКС выполняли из доступа Каплана.

В 7 (41%) случаях рефиксацию ЛЛКС проводили по методу «костных каналов»: нити проводили трансоссально через 3 канала, выполненных сверлом 2,7 мм в виде треугольника с вершиной в месте прикрепления сухожилия и основания, на 1 см выше надмыщелка и равноудалённых от него вентрально и дорзально.

При сохранении нестабильности после рефиксации ЛЛКС и наличия повреждения МКС выполняли рефиксацию МКС к внутреннему надмыщелку плечевой кости по схожей методике при помощи анкерного фиксатора FASTIN 5,5 мм (DePuy Sintes, США). Данную манипуляцию выполнили 10 (58,8%) пациентам. Рефиксацию МКС проводили из переднемедиального доступа без визуализации и транспозиции локтевого нерва. У 1 пациента в связи с выявленным по магнитно-резонансной томографии подвывихом локтевого нерва выполнили транспозицию локтевого нерва на переднюю поверхность, причём визуализация МКС и внутреннего надмыщелка в данном случае была более полноценной.

Послеоперационное ведение. Иммобилизацию локтевого сустава в положении сгибания 90° проводили в течение 2–3 дней. Далее иммобилизация продолжалась в специализированном шарнирном ортезе с целью обеспечения движений в локтевом суставе, при этом разгибание ограничивали до 30° в течение 2 недель после операции, а сгибание не ограничивали. Упражнения на укрепление мышц плеча, запястья и кисти разрешали при отсутствии выраженного болевого синдрома. Иммобилизацию прекращали через 4 недели после операции, после чего все пациенты проходили реабилитационное лечение (лечебная физкультура, физиотерапия). Все ограничения снимали к 6-й неделе после операции. Спортивные нагрузки позволялись через 2–3 месяца после операции.

Методы регистрации исходов

Результаты лечения оценивались клинически (диапазон движений в локтевом суставе; болевой

синдром с использованием 10-балльной визуальной аналоговой шкалы, где «0» означает отсутствие боли, «10» — максимально сильную боль; уровень стабильности сустава) и по шкалам MEPS (Mayo Elbow Performance Score) [11] и OES (Oxford Elbow Score) [24, 25] через 6 месяцев после операции. Для MEPS была проведена категоризация исходов по Morrey [4] (≥ 90 баллов — отличный исход, от 75 до 89 — хороший, от 60 до 74 — удовлетворительный, < 60 — плохой). Стабильность локтевого сустава оценивали при помощи вальгусного и варусного стресс-тестов, а также теста Lateral Pivot Shift (McIntosh). Рентгенологические исходы, включая посттравматические изменения, оценивали по контрольным рентгенограммам локтевого сустава в двух проекциях.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен комитетом по этике Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Протокол № 3 от 12.11.2020).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 10 (StatSoft).

В связи с малой выборкой статистический анализ проводился по критериям непараметрической статистики. При анализе выборки количественные данные описывали медианой (Me), интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля), минимумом и максимумом (min, max). Для сравнения данных использовали критерий Краскела–Уоллиса (сравнение нескольких независимых выборок).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 5 мужчин и 12 женщин, медиана возраста 44,5 [34; 52] (min 18; max 65) года (табл. 1).

Левый локоть был поражён в 11 случаях, правый — в 6. Переломовывихов было 9, простых вывихов — 5, переломов головки лучевой кости — 3. Причинами травм явились падение с высоты собственного роста (у 9), спортивная травма (у 4), падение с высоты (у 2), дорожно-транспортное происшествие (у 2); см. табл. 1.

Основные результаты исследования

Во всех случаях в момент окончания операции была получена полная стабильность локтевого сус-

Таблица 1 / Table 1

Характеристика пациентов по антропометрическим данным, физической активности, характеру травмы, времени до операции /
Characteristics of patients according to the anthropometric data, physical activity, character of injury, time before surgery

Данные по пациентам		Мужчины	Женщины	Всего
Число пациентов, <i>n</i>		5	12	17
Возраст, лет (Me, [q25%, q75%])		41,5 [21; 50]	46 [30; 57]	44,5 [34; 52]
Характер травмы	Бытовая	2	7	9
	Спортивная	1	3	4
	Падение с высоты	1	1	2
	Дорожно-транспортное происшествие	1	1	2
Вид травмы	Простой вывих	0	5	5
	Переломовывих	4	5	9
	Перелом головки	1	2	3
Время до операции, сут (Me [q25%; q75%])		7 [6; 7,5]	10 [8; 13]	9 [8; 11]

Таблица 2 / Table 2

Послеоперационные результаты через 6 месяцев /
Post-op results after 6 months

Подгруппа	Вывихи	Переломовывихи	Перелом головки лучевой кости	Общее	<i>p</i> *
Число пациентов, <i>n</i>	5	9	3	17	-
Сгибание, град.	134	126	130	130° [119; 145]	0,42
Разгибание, град.	10	15	4	9,6° [5; 16]	0,38
Пронация, град.	84	75	80	79,5° [55; 78]	0,4
Супинация, град.	80	70	76	75,3° [51; 77]	0,39
ВАШ, балл	1	2	0	1 [1,4; 3]	0,45
MEPS, балл	90	85	95	90 [76; 94]	0,4
OES, балл	89	82	94	88,3 [72; 93]	0,34

тава, что подтверждалось интраоперационными тестами и анатомической конгруэнтностью сустава.

Медиана времени от травмы до операции составила 9 [3; 12] суток. На последнем осмотре результаты теста Lateral Pivot Shift (Mcintosh) были отрицательными у всех пациентов.

Медиана сроков возвращения к полной бытовой активности составила 3 [2,5; 4] недели.

С целью сравнения результатов всех пациентов разделили на 3 подгруппы: «Вывихи» (*n*=5), «Переломовывихи» (*n*=9), «Переломы головки лучевой кости» (*n*=3). При анализе различий по критерию Краскела-Уоллиса статистически достоверных отличий между подгруппами не получено (*p* >0,05); см. табл. 2.

У 2 (11,7%) пациентов с невосстановленными разрывами МКС вальгусный стресс-тест был слабopоложительным, также у них отмечался умеренный болевой синдром (2 балла по ВАШ) при бытовой физической нагрузке.

Ни один пациент не сообщил о нестабильности в локтевом суставе, и все пациенты смогли вернуться к своему уровню физической активности. Все пациенты были удовлетворены результатом.

Нежелательные явления

В 2 (11,7%) случаях отмечали онемение IV-V пальцев кисти, которое купировалось через 3-6 недель после операции. У 1 (5,8%) пациента был выявлен псевдоартроз, который проявлялся

ограничением движений (разгибание/сгибание — 30°/120°; пронация/супинация — 70°/65°); в 1 (5,8%) случае развился посттравматический артрит, который клинически практически не проявлялся.

ОБСУЖДЕНИЕ

Консервативное лечение остаётся золотым стандартом лечения подавляющего большинства простых вывихов локтевого сустава, и большинство пациентов в течение длительного времени удовлетворены результатом такого лечения. Однако, несмотря на объективные хорошие результаты консервативного лечения, многие пациенты описывают сохраняющиеся симптомы (скованность, остаточная боль). Так, например, в исследовании R.E. Anakwe и соавт. [9], посвящённом исходам консервативного лечения, 62% участников описали некоторую остаточную боль, а 56% сообщили о продолжающейся субъективной скованности на протяжении всего периода наблюдения, составившего 7 лет. Кроме того, как предположили H. Kesmezacar и соавт. [16], остаточная нестабильность может не представлять проблемы в обычной повседневной деятельности, но вызывать жалобы во время тяжёлой работы или занятий спортом.

S. Greiner с соавт. [26] сообщили о 17 пациентах с острой и подострой заднелатеральной ротационной нестабильностью, которая была пролечена открытой рефиксацией ЛЛКС. При краткосрочном наблюдении авторы отметили, что ни у одного из пациентов не было клинически выраженных признаков нестабильности или эпизодов повторного вывиха. Участникам исследования была проведена немедленная послеоперационная мобилизация без использования шарнирного фиксатора. Кроме того, все пациенты сообщили о полном возвращении к дотравматическому уровню активности. Наши результаты аналогичны результатам этого исследования.

Подобные результаты были получены в исследовании B.S. Kim и соавт. [27]. Авторы выполняли пластику латеральной локтевой коллатеральной связки по поводу острой заднелатеральной ротационной нестабильности и получили хорошие результаты по шкале MEPS (86,9 балла при норме от 65 до 100 баллов). По другим сообщениям [28], в 17 из 21 случая заднелатеральной ротационной нестабильности достаточно было одной комплексной пластики латерального связочного комплекса для восстановления стабильности сустава, а в остальных 4 случаях потребовалась до-

полнительная пластика МКС. Общий средний балл MEPS составил 91.

J. Sanchez-Sotelo и соавт. [29] наблюдали 45 пациентов с хронической заднелатеральной ротационной нестабильностью, из них 33 была выполнена реконструкция ЛЛКС сухожильным трансплантатом, 12 — рефиксация латерального связочного комплекса. Авторы получили лучшие клинические результаты в группе пластики ЛЛКС, что указывает на необходимость пластики ЛЛКС в отдалённом периоде после травмы (не стремиться рефиксировать изменённые связочные структуры). Одним из важных, на наш взгляд, моментов исследования являлось то, что в 10 случаях хроническая заднелатеральная ротационная нестабильность являлась следствием травм и перенесённых операций, что свидетельствует о необходимости первичной рефиксации повреждённого латерального связочного комплекса. Мы считаем, что после травматических событий, таких как переломы и/или вывихи, местные ткани имеют хорошее качество и поддаются непосредственному восстановлению (рефиксации).

В других исследованиях также отмечается необходимость первичной рефиксации ЛЛКС при острых травмах и её пластики при развитии хронической заднелатеральной ротационной нестабильности [21].

Наши предварительные данные не показали случаев рецидивирующей нестабильности, и все пациенты вернулись к прежнему уровню активности в среднем в течение 3,8 недель, при этом 16 (94,2%) пациентов достигли функциональной амплитуды движений через 3 недели после операции. Спустя 6 месяцев послеоперационного наблюдения не отмечалось значительного ограничения движений.

В нашем исследовании было 12 случаев повреждения МКС. Однако, хоть медиальная нестабильность и была подтверждена во время операции, только в 6 (50%) случаях потребовалось её восстановление для стабилизации сустава; в остальных случаях стабильность была достигнута восстановлением латерального связочного комплекса. При окончательном осмотре слабopоложительный вальгусный стресс-тест был выявлен у 2 пациентов, которым не восстанавливали МКС, однако клинических проявлений нестабильности и жалоб со стороны пациентов не было. Данный факт подтверждает гипотезу о том, что восстановление ЛЛКС без восстановления МКС у пациентов с острой заднелатеральной ротационной нестабильностью и повреждением обеих связок может быть достаточным для предотвращения разви-

тия заднелатеральной ротационной и вальгусной нестабильности. В ряде работ [30, 31] также демонстрируется возможность изолированного восстановления ЛЛКС без МКС, однако авторы отмечают необходимость фиксировать ЛЛКС в нейтральном ротационном положении или в супинации предплечья, чтобы избежать расширения медиальной суставной щели и тем самым профилировать развитие хронической медиальной нестабильности локтевого сустава.

В литературе нет стандартизированных протоколов послеоперационной реабилитации как после консервативного и хирургического лечения, так и в случаях острой и хронической заднелатеральной ротационной нестабильности. Необходимы дальнейшие исследования по этому вопросу для возможности полноценной оценки результатов и достижения лучших результатов лечения заднелатеральной ротационной нестабильности.

Мы считаем, что некоторым пациентам с высокими требованиями к функциям верхних конечностей при травматическом повреждении ЛЛКС как после простых вывихов, так и переломов головки лучевой кости и переломовывихов, необходимо восстановление в самые ранние сроки после травмы для максимально полноценного восстановления функции конечности. В нашем исследовании сроки наблюдения были достаточно короткими (до 6 месяцев после операции), однако к концу наблюдения мы получили практически полное восстановление функции прооперированного локтевого сустава. Требуется дальнейшее наблюдение за пациентами данной группы для оценки стабильности и функции сустава в отдалённом периоде.

Ограничения исследования

Исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, оно включало случаи перелома головки лучевой кости, что было недостатком, поскольку сопутствующий перелом сам по себе может повлиять на стабильность локтевого сустава. Таким пациентам мы выполняли открытую репозицию и остеосинтез винтами для восстановления конгруэнтности и костной стабилизации сустава. После внутренней фиксации головки лучевой кости результат теста на смещение оси оставался положительным, что указывало на необходимость восстановления ЛЛКС. Во-вторых, согласно дизайну, исследование не имело контрольной группы. Мы основывались на данных международной литературы относительно консервативного лечения.

Мы также не использовали стандартной реабилитационной программы, что снижает ценность исследования. Наконец, количество включённых случаев было слишком мало для полноценного статистического анализа подгрупп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реконструкция комплекса латеральной локтевой коллатеральной связки является безопасной и эффективной процедурой, которая восстанавливает стабильность локтевого сустава, позволяет пациентам быстрее вернуться к полноценной дотравматической активности и даёт хорошие результаты в среднесрочном периоде при острой заднелатеральной ротационной нестабильности. Восстановление медиальной коллатеральной связки является необходимой процедурой после травматических вывихов и переломовывихов лишь в случае остаточной нестабильности локтевого сустава после восстановления латерального связочного комплекса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *Ф.Л. Лазко, Н.В. Загородний* — концепция и дизайн исследования; *М.Ф. Лазко, А.В. Кузнецов, Г.А. Страшинский* — сбор материалов; *А.П. Призов, Е.А. Беляк, А.А. Ахпашев* — лечение пациентов, обработка материалов; *М.А. Хаж Хмаиди* — лечение пациентов, написание текстовой части работы. 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. *F.L. Lazko, N.V. Zagorodniy* — study concept and design; *M.F. Lazko, A.V. Kuznetsov, G.A. Strashinskiy* — material collection; *A.P. Prizov, E.A. Belyak, A.A. Akhpashev* — treatment of patients, material handling; *M.A. Haj Hmaidid* — treatment of patients, writing the text part of the 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 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

- Mehta JA, Bain GI. Posterolateral rotatory instability of the elbow. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004;12(6):405–415. doi: 10.5435/00124635-200411000-00005
- O'Driscoll SW, Bell DF, Morrey BF. Posterolateral rotatory instability of the elbow. *J Bone Joint Surg Am.* 1991;(73):440–446. doi: 10.2106/00004623-199173030-00015
- Camp CL, Smith J, O'Driscoll SW. Posterolateral rotatory instability of the elbow: Part II. Supplementary examination and dynamic imaging techniques. *Arthrosc Tech.* 2017;6(2):e407–e411. doi: 10.1016/j.eats.2016.10.012
- Kim JW, Yi Y, Kim TK, et al. Arthroscopic lateral collateral ligament repair. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98(15):1268–1276. doi: 10.2106/JBJS.15.00811
- Tauber M. Wintersportverletzungen des Ellenbogengelenks. (In German). *Orthopadie (Heidelb).* 2022;51(11):903–909. doi: 10.1007/s00132-022-04315-9
- Eyngendaal D, Olsen BS, Jensen SL, et al. Kinematics of partial and total ruptures of the medial collateral ligament of the elbow. *J Shoulder Elbow Surg.* 1999;8(6):612–616. doi: 10.1016/s1058-2746(99)90099-x
- Bettuzzi C, Lucchesi G, Salvatori G, et al. Residual elbow instability in children with posterior or postero-lateral elbow dislocation. *J Pediatr Orthop B.* 2023;32(2):139–144. doi: 10.1097/BPB.0000000000001015
- Rodriguez MJ, Kusnezov NA, Dunn JC, Waterman BR, Kilcoyne KG. Functional outcomes following lateral ulnar collateral ligament reconstruction for symptomatic posterolateral rotatory instability of the elbow in an athletic population. *J Shoulder Elbow Surg.* 2018;27(1):112–117. doi: 10.1016/j.jse.2017.08.015
- Anakwe RE, Middleton SD, Jenkins PJ, et al. Patient-reported outcomes after simple dislocation of the elbow. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(13):1220–1226. doi: 10.2106/JBJS.J.00860
- Itamura J, Roidis N, Mirzayan R, et al. Radial head fractures: MRI evaluation of associated injuries. *J Shoulder Elbow Surg.* 2005;14(4):421–424. doi: 10.1016/j.jse.2004.11.003
- Stoneback JW, Owens BD, Sykes J, et al. Incidence of elbow dislocations in the United States population. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(3):240–245. doi: 10.2106/JBJS.J.01663
- Krticka M, Ira D, Flek M, et al. A Comparative study of conservative functional treatment versus acute ligamentous repair in simple dislocation of the elbow in adults. *Indian J Orthop.* 2018;52(6):584–589. doi: 10.4103/ortho.IJOrtho_578_16
- Calderazzi F, Garzia A, Leigheb M, et al. Simple and stable elbow dislocations: Results after conservative treatment. *Acta Biomed.* 2020;91(4-S):224–231. doi: 10.23750/abm.v91i4-S.9637
- Biz C, Crimi A, Belluzzi E, et al. Conservative versus surgical management of elbow medial ulnar collateral ligament injury: A systematic review. *Orthop Surg.* 2019;11(6):974–984. doi: 10.1111/os.12571
- Arrigoni P, Cucchi D, D'Ambrosi R, et al. Intra-articular findings in symptomatic minor instability of the lateral elbow (SMILE). *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(7):2255–2263. doi: 10.1007/s00167-017-4530-x
- Kesmezacar H, Sarikaya IA. The results of conservatively treated simple elbow dislocations. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2010;44(3):199–205. doi: 10.3944/AOTT.2010.2400
- Mehlhoff TL, Noble PC, Bennett JB, et al. Simple dislocation of the elbow in the adult. Results after closed treatment. *J Bone Joint Surg.* 1988;70(2):244–249.
- Bell S. Elbow instability, mechanism and management. *Curr Orthop.* 2008;22(2):90–103. doi: 10.1016/j.cuor.2008.04.007
- Al-Ani Z, Tham JL, Ooi MW, et al. The radiological findings in complex elbow fracture-dislocation injuries. *Skeletal Radiol.* 2022;51(5):891–904. doi: 10.1007/s00256-021-03900-x
- Watts AC, Singh J, Elvey M, Hamoodi Z. Current concepts in elbow fracture dislocation. *Shoulder Elbow.* 2021;13(4):451–458. doi: 10.1177/1758573219884010
- Chang ES, Bishop ME, Dodson CC, et al. Management of elbow dislocations in the National Football League. *Orthop J Sports Med.* 2018;6(2):2325967118755451. doi: 10.1177/2325967118755451
- Rezaie N, Gupta S, Service BC, Osbahr DC. Elbow dislocation. *Clin Sports Med.* 2020;39(3):637–655. doi: 10.1016/j.csm.2020.02.009
- Vargas DG, Woodcock S, Porto GF, et al. Osborne-Cotterill lesion a forgotten injury: Review article and case report. *Clin Shoulder Elb.* 2020;23(1):27–30. doi: 10.5397/cise.2019.00318
- Seo JB, Yi HS, Kim KB, Yoo JS. Clinical outcomes of arthroscopic lateral ulnar collateral ligament repair with or without intra-articular fracture. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2020;28(1):2309499020908348. doi: 10.1177/2309499020908348
- De Haan J, Goei H, Schep NW, et al. The reliability, validity and responsiveness of the Dutch version of the Oxford elbow score. *J Orthop Surg Res.* 2011;(6):39. doi: 10.1186/1749-799X-6-39
- Greiner S, Koch M, Kerschbaum M, Bhide PP. Repair and augmentation of the lateral collateral ligament complex using internal bracing in dislocations and fracture dislocations of the elbow restores stability and allows early rehabilitation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27(10):3269–3275. doi: 10.1007/s00167-019-05402-9
- Kim BS, Park KH, Song HS, Park SY. Ligamentous repair of acute lateral collateral ligament rupture of the elbow. *J Shoulder Elbow Surg.* 2013;22(11):1469–1473. doi: 10.1016/j.jse.2013.06.018
- Lee JH, Lee JH, Kim KC, et al. Treatment of posteromedial and posterolateral dislocation of the acute unstable elbow joint: A strategic approach. *J Shoulder Elbow Surg.* 2019;28(10):2007–2016. doi: 10.1016/j.jse.2019.05.029
- Sanchez-Sotelo J, Morrey BF, O'Driscoll SW. Ligamentous repair and reconstruction for posterolateral rotatory instability of the elbow. *J Bone Joint Surg.* 2005;87B:54–61.
- Cohen MS. Lateral collateral ligament instability of the elbow. *Hand Clin.* 2008;24(1):69–77. doi: 10.1016/j.hcl.2007.11.001
- Reichert IL, Ganeshamoorthy S, Aggarwal S, et al. Dislocations of the elbow: An instructional review. *J Clin Orthop Trauma.* 2021;(21):101484. doi: 10.1016/j.jcot.2021.101539

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Хаж Хмаиди Мохамед Ахмедович;

адрес: Россия, 117198, Москва,

ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0079-6350>;

e-mail: hajhmaidi@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Mohamed A. Haj Hmaidi;

address: 6 Miklukho-Maklaya street,

117198 Moscow, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0079-6350>;

e-mail: hajhmaidi@mail.ru

Соавторы:

Лазко Федор Леонидович, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>;
eLibrary SPIN: 8504-7290; e-mail: fedor_lazko@mail.ru

Призов Алексей Петрович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3092-9753>;
eLibrary SPIN: 6979-6480; e-mail: aprizov@yandex.ru

Загородний Николай Васильевич, д.м.н.,
профессор, член-корр. РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>;
eLibrary SPIN: 6889-8166; e-mail: zagorodniy51@mail.ru

Беляк Евгений Александрович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2542-8308>;
eLibrary SPIN: 7337-1214; e-mail: belyakevgen@mail.ru

Ахпашев Александр Анатольевич, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2938-5173>;
eLibrary SPIN: 9965-1828; e-mail: akhpashev@gmail.com

Лазко Максим Федорович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6346-824X>;
e-mail: maxim_lazko@mail.ru

Кузнецов Александр Владимирович;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8596-3086>;
e-mail: dr.smith_a@icloud.com

Страшинский Георгий Андреевич;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7509-135X>;
e-mail: egorstr1996@gmail.com

Co-authors:

Fedor L. Lazko, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>;
eLibrary SPIN: 8504-7290; e-mail: fedor_lazko@mail.ru

Aleksey P. Prizov, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3092-9753>;
eLibrary SPIN: 6979-6480; e-mail: aprizov@yandex.ru

Nikolai V. Zagorodniy, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corr. member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>;
eLibrary SPIN: 6889-8166; e-mail: zagorodniy51@mail.ru

Evgeniy A. Belyak, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2542-8308>;
eLibrary SPIN: 7337-1214; e-mail: belyakevgen@mail.ru

Alexander A. Akhpashev, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2938-5173>;
eLibrary SPIN: 9965-1828; e-mail: akhpashev@gmail.com

Maxim F. Lazko, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6346-824X>;
e-mail: maxim_lazko@mail.ru

Aleksander V. Kuznetsov;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8596-3086>;
e-mail: dr.smith_a@icloud.com

Georgiy A. Strashinskiy;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7509-135X>;
e-mail: egorstr1996@gmail.com

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ТРАВМОЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ (АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ И ЗАРУБЕЖНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ)

С.И. Толстая^{1,2}, Г.Е. Иванова³, О.В. Дуров^{3,4}, И.А. Лавров⁵, В.П. Баклаушев^{3,4}, В.В. Белопасов¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

² Центр реабилитации фонда пенсионного и социального страхования Российской Федерации «Тинаки», Астрахань, Российская Федерация

³ Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

⁵ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация

Цель данного обзора — познакомить врачей неврологов, нейрохирургов, реабилитологов и специалистов смежных областей с современным арсеналом методов и средств реабилитации больных, подвергнутых оперативному вмешательству, по поводу заболеваний спинного мозга (грыжа межпозвонкового диска, стеноз позвоночного канала, спондилогенная миелопатия) и травмы шейного отдела позвоночника. Особое внимание в статье уделяется новым технологиям, используемым в нашей стране и за рубежом для восстановления двигательных нарушений при синдроме умеренно выраженного и полного нарушения проводимости спинного мозга.

Ключевые слова: грыжа межпозвонкового диска; стеноз позвоночного канала; спондилогенная миелопатия; травма шейного отдела позвоночника; декомпрессия спинного мозга; реабилитация.

Для цитирования: Толстая С.И., Иванова Г.Е., Дуров О.В., Лавров И.А., Баклаушев В.П., Белопасов В.В. Реабилитация больных с заболеваниями и травмой шейного отдела позвоночника в раннем и позднем послеоперационном периоде (анализ российских и зарубежных рекомендаций). *Клиническая практика.* 2023;14(2):54–65. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract472096>

Поступила 02.05.2023

Принята 02.06.2023

Опубликована 15.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания шейного отдела позвоночника представляют собой обширную и гетерогенную группу патологии с вовлечением в патологический процесс позвонков, межпозвонковых дисков, фасеточных суставов, сухожилий, связок и мышц, реже — спинного мозга и спинномозговых корешков. Рецидивирующие боли в шее и/или в руке испытывают около 50% населения [1]. Распространённость шейной радикулопатии гораздо меньше, чем болей в области шеи и плеча, — 3,3 случая на 1000 человек, заболеваемость — 2,1 на 1000 населения, пик наблюдается на четвёртом-пятом десятилетии жизни [2]. Определить истинную причину повреждения вышеуказанных структур до проведения углублённого обследования удаётся только в 10–15% случаев [3]. Прогрессирующие возрастные дегенеративные изменения шейного отдела позвоночника могут обусловить сдавление спинного

мозга и развитие спондилогенной миелопатии [4]. Ее клинические проявления характеризуются наличием выраженного неврологического дефицита, возникающего в результате сдавления спинного мозга при локальном стенозе спинномозгового канала [5]. Генез острой компрессионно-ишемической миелопатии обычно связан с пролабированием грыжи межпозвонкового диска больших размеров, причиной хронической миелопатии могут быть гипертрофия, оссификация задней продольной связки, врождённая узость сагиттального диаметра позвоночного канала [6].

Патофизиологические механизмы структурного повреждения спинного мозга при травме шейного отдела позвоночника определяются действием нескольких факторов — статических, динамических, биологических и молекулярных [7, 8]. В развитии и прогрессировании тяжёлой неврологической симптоматики главную роль при отсутствии свое-

REHABILITATION OF SPINAL PATIENTS WITH DISEASES AND INJURY OF THE CERVICAL SPINE IN THE EARLY AND LATE POSTOPERATIVE PERIOD (ANALYSIS OF RUSSIAN AND FOREIGN RECOMMENDATIONS)

S.I. Tolstaya^{1, 2}, G.E. Ivanova³, O.V. Durov^{3, 4}, I.A. Lavrov⁵, V.P. Baklaushev^{3, 4}, V.V. Belopasov¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

² Rehabilitation Center of the Pension and Social Insurance Fund of the Russian Federation "Tinaki", Astrakhan, Russian Federation

³ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

⁴ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

⁵ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

Despite the success of modern conservative therapy of severe spinal instability, surgical methods still retain their importance in the treatment of this pathology, but even the most successful operation may be in vain without subsequent adequate rehabilitation. This report summarizes the features of rehabilitation of patients after surgery for injuries of the cervical spine using methods and means of physiofunctional treatment.

Keywords: cervical spine injury; spondylogenic myelopathy; disc herniation; spinal cord decompression; rehabilitation.

For citation: Tolstaya SI, Ivanova GE, Durov OV, Lavrov IA, Baklaushev VP, Belopasov VV. Rehabilitation of Spinal Patients with Diseases and Injury of the Cervical Spine in the Early and Late Postoperative Period (Analysis of Russian and Foreign Recommendations). *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):54–65. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract472096>

Submitted 02.05.2023

Revised 02.06.2023

Published 15.06.2023

временной и эффективной фиксации, безусловно, играют динамические и ретракционные факторы. Сгибание шейного отдела приводит к натяжению спинного мозга, а если позвоночный канал у больного стенозирован — к повреждению спинномозговых структур. Разгибание шейного отдела позвоночника вызывает прогиб, натяжение жёлтой связки с одновременным выпячиванием диска и/или остеофита, вторичной компрессией спинного мозга. Не менее значимыми причинами сужения позвоночного канала, помимо повторяющихся движений в переднем и заднем направлении, являются спондилолистез и гиперподвижность фасеточных суставов. При компрессии страдает кровоснабжение спинного мозга: так, синдром передней спинальной артерии, или центромедулярный синдром (traumatic central cord syndrome), обусловлен компрессией переднего отдела спинного мозга. Дисгемия возникает как в артериальном, так и венозном отделе спинального сосудистого русла. В силу особенностей спинального кровообращения зона гипоперфузии/ишемии включает несколько сегментов спинного мозга, дистальнее и проксимальнее места повреждения, в пределах которых развива-

ются и прогрессируют функциональные и дегенеративные структурные изменения [9, 10].

Механизмы вторичного повреждения спинного мозга в острую (первые сутки) и подострую (до ≥ 2 недель) фазу включают нарушение баланса катион-хлоридных котранспортеров (KCC2, NKCC1) [11] и микроРНК [12]; развитие локального отёка [13], митохондриальной дисфункции, эксайтотоксичности, оксидативного стресса и перекисного окисления липидов в нейронах [14]; развитие воспаления в связи с экспансией лимфоцитов CD4+ (Th1, Th17) и CD8+, продукции хемокинов, провоспалительных цитокинов [15], а в последующем — апоптоз, гибель клеток, проводящих путей из-за нарастающей глутаматергической токсичности, повреждения белков, ДНК, клеточных мембран [16], что негативно отражается на восстановлении нарушенных после травмы двигательных, сенсорных и вегетативных функций [17]. Летальность после хирургического лечения остаётся высокой (60%), главным образом при травме верхнешейного отдела позвоночника [18, 19].

Своевременное и грамотно выполненное оперативное вмешательство, обеспечивающее декомпрессию и стабилизацию позвоночника, не только спасает

жизнь больного, но и создаёт оптимальные условия для восстановления утраченных функций [20].

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ НЕПОЛНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СПИННОГО МОЗГА

Реабилитации при заболеваниях позвоночника, травме спинного мозга после оперативного вмешательства подлежат все пациенты вне зависимости от причины, степени поражения и доминирующего синдрома. Основным её принципом является как можно более раннее начало восстановления нарушенных функций, которое не только положительно отражается на реабилитационном процессе, но и способствует профилактике инвалидности. В связи с этим, согласно современным представлениям, инициировать начало физической реабилитации необходимо в отделении интенсивной терапии и затем проводить нагрузочный тренинг с дозируемым отягощением и числом повторений как можно дольше после выписки из стационара до достижения ожидаемого результата [21–23].

Раннее начало реабилитации больного после оперативного вмешательства, всесторонней оценки соматического статуса, психологического состояния, степени, характера структурного дефекта, ограничения жизнедеятельности, функционального личностного резерва (восстановительный потенциал) — залог положительного результата в виде частичного или полного регресса клинических проявлений, возможности передвижения и самообслуживания с использованием фиксирующих аппаратов, экзоскелетов, роботизированных систем, кресел-колясок. В соответствии с приказом Минздрава России № 788н и клиническими рекомендациями, оптимальной является трёхэтапная, трёхуровневая система реабилитационной помощи [24, 25].

Последовательность и объём действий членов междисциплинарной бригады (врачи, вспомогательный персонал) определяется сразу при поступлении больного в реанимационное отделение. Использование методов и средств физиофункционального лечения осуществляется по индивидуальной программе с учётом количественной оценки функций и жизнедеятельности, выраженности нарушений в соответствии градациями Международной классификации функционирования, ограниченный жизнедеятельности и здоровья (International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF), меняющегося статуса больного как после операции (до 12–15 дней), так и при переводе его в нейрохирургическое отделение [7, 26–29].

С целью профилактики ранних послеоперационных осложнений (пролежни, пневмония и т.п.), контрактур суставов конечностей, а также для уменьшения в зоне оперативного вмешательства выраженности отёка, улучшения трофики тканей на периферии, в области лопаток, крестца больного активизируют в постели. Начинают с позиционирования — изменения положения тела (повороты на бок, спину, живот в зависимости от оперативного доступа без сгибания туловища) со сменой позиции каждые 1,5–2 часа, используя средства постуральной адаптации (внешнюю жёсткую фиксацию позвоночника шейным ортезом, ортопедические валики, тьюторы для конечностей); далее дополнительно, по возможности, с помощью инструктора из положения лёжа на спине выполняются по несколько раз пассивные, пассивно-активные движения в крупных и мелких суставах рук и ног. На область постоперационной раны со 2–3-го дня можно назначать магнитотерапию, которая оказывает противовоспалительное, противоотёчное и обезболивающее действие. При наличии противопоказаний к магнитотерапии альтернативой во время перевязок может стать ультрафиолетовое облучение [24].

При асептическом воспалении, инфильтрации тканей в области операционной раны, развитии пролежней, декубитальных трофических язв применимы фото-, ультратонотерапия (ток надтональной частоты, ТНЧ-терапия) по контактной методике, ультравысокочастотная (УВЧ), лазеро- и магнитотерапия; для подавления инфекции при гнойных осложнениях в послеоперационной ране, очищения раны от некротических тканей используют электрофорез антибиотиков с антисептиками класса поверхностно-активных веществ или ферментами. В стадии эпителизации раны эффективны ультрафиолетовое облучение, озонотерапия и дарсонвализация. Позднее можно рекомендовать инфракрасное излучение, кванто- и магнитолазерную терапию, трансвертебральную микрополяризацию [24].

Лечебная физкультура (ЛФК) в первые семь дней проводится в течение 20–30 минут 1–2 раза в день. Стандартный комплекс занятий включает:

- 1) дренажные дыхательные упражнения по 8–10 минут 2–3 раза в день; с 5–6-го дня после операции — статические, динамические упражнения с акцентом на диафрагмальное дыхание и удлинённый выдох (при повреждениях шейного и верхнегрудного отдела позвоночника);

- 2) изометрические упражнения для мышц нижних, верхних конечностей по 10–15 минут;
- 3) идеомоторные упражнения для мышц переходной зоны ниже уровня оперативного вмешательства по 10–15 минут;
- 4) пассивные ежедневные многократные движения и растяжки мышечных сухожилий для предотвращения контрактур [22, 24, 25].

Для профилактики пневмонии к обязательным процедурам следует отнести также позиционирование и вибромассаж грудной клетки.

При потере контроля за мочеиспусканием в зависимости от формы нарушения функции можно опорожнять мочевой пузырь путём напряжения брюшной стенки, в том числе использовать манёвры Креде, Вальсальвы, упражнения для мышц тазового дна в сочетании с биологической обратной связью (БОС), прерывистую (интермиттирующую), постоянную катетеризацию, катетерный дренаж презервативом, чрескожную стимуляцию заднего нерва, электростимуляцию мочевого пузыря, хемоденервацию мочевого пузыря, надлобковую цистостомию [30–32].

При адекватном контроле послеоперационной боли, в первые 2–3 дня после оперативного вмешательства больные с лёгкими/умеренными двигательными нарушениями и достаточной функциональной активностью мышц для осуществления изменения и поддержания позы тела стоя должны быть вертикализованы при помощи функциональной кровати с электромеханическим приводом.

Как при ортостатической тренировке, так и при вертикализации важно учитывать выраженность двигательных нарушений, вид проведённого хирургического вмешательства, надёжность достигнутой стабильности позвоночника. Ортостатическая тренировка проводится по 10–15 минут с использованием поворотного стола ErigoPro (Швейцария), вертикализатора EasyStand Glider (США), в последующем — с помощью подвесных поддерживающих систем (Unweighing System, Biodex Unweighing System США; Экзарта, Россия), балансировочных тренажёров, вспомогательных технических средств опоры и передвижения (ходунки, костыли, трости, скандинавские палки, протезно-ортопедические аппараты или ортезы) [33–35].

Кроме мануальной терапии и пассивно-активной гимнастики в этот же период с целью восстановления функций паретичных мышц конечностей рекомендуется проведение ритмичной дозированной механотерапии, процедур миоэлектростимуляции

(по 10–15 процедур), пневмо- (тренажёр «Корвит», Россия) и вибромассажа («Хивамат 200 Эвидент Клиник», Physiomed, Германия), для укрепления мышечного корсета плечевого пояса, спины — щадящие техники ручного массажа, миоэлектростимуляция, кинезиотейпирование, при спастичности — сеансы релаксирующей гидротерапии, импульсной электротерапии, аутогенной тренировки. Данные средства и методы позволяют быстрее активизировать пациентов, улучшить трофику тканей, укрепить не только мышцы туловища и конечностей, но и стабилизировать психоэмоциональный статус, что, в конечном итоге, значительно увеличивает шансы больного на благоприятный исход.

На втором этапе (в раннем и промежуточном периодах после операции) при возможности самостоятельного передвижения или использования транспортных средств дальнейшее восстановительное лечение (кинези-, психо-, медикаментозная терапия, массаж, ЛФК, озокеритовые, парафиновые, грязевые аппликации, вихревые ванны, подводный душ-массаж, магнито-, лазеротерапия, миоэлектростимуляция и др.) продолжается в специализированном реабилитационном центре и/или амбулаторных условиях [24]. Через 1–1,5 месяца после операции при отсутствии противопоказаний разрешаются занятия в лечебном бассейне. С учётом плавучести, физического состояния, степени выраженности двигательных нарушений, шейной фиксации определяются формы бальнео-, гидрокинезитерапии (ванны, механический, термический душ, ЛФК, плавание), объём водных упражнений, интенсивность нагрузок в горизонтальном положении при удержании за бортик, вертикализации, с ластами, использованием отягощений, средств облегчения удержания на водной поверхности [36].

Особое внимание уделяется наземным тренировкам с поддержкой веса тела (BWSOGT), на беговой дорожке с поддержкой веса тела (BWSTT), ходьбе с помощью робота (RAGT). Через 6 месяцев (не ранее!) при положительной динамике допускается моторное обучение с использованием беговой дорожки при уклоне 10% с индивидуальной системой поддержки веса тела [37]. Длительность локомоторной тренировки ходьбы на тредмиле (1–2 раза в день) не должна превышать 15–20 минут, роботизированная ходьба на беговой дорожке с помощью управляемых ортезов при наличии нижнего спастического/вялого парапареза допустима до 30–45 минут (курс 25–40 тренировок, 4–6 раз в неделю) со средней скоростью 0,26–0,42 м/сек [38].

Освоение двигательных навыков необходимо продолжать в последующие 3 месяца в реабилитационном отделении, центре, санатории [24, 39, 40].

Повторные курсы реабилитационного лечения в стационаре, специализированном центре или на курорте (третий этап реабилитации) рекомендуется проводить в позднем периоде больным с благоприятным прогнозом, ежеквартально, в течение года-полутора лет [21, 34], последующие 2–3 года — 1 раз в 6 месяцев, длительностью от 3 до 4 недель, при необходимости до 90 дней [24]. На данном этапе, как и на предыдущем, обязательной является также реализация социально-психологических программ.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ТЯЖЁЛОГО НАРУШЕНИЯ ПРОВОДИМОСТИ СПИННОГО МОЗГА

При тяжёлом повреждении спинного мозга реабилитационные мероприятия должны быть в значительной степени индивидуализированы, проводиться по персонализированной программе, длиться долго (в стационарных условиях — до 3 месяцев) [24, 35]. В позднем периоде (на 3-м этапе восстановительной терапии) при констатации отсутствия положительной динамики, невозможности самостоятельного передвижения, самообслуживания, сохранения необходимости в постоянном уходе (III–IV функциональный класс) больные с учётом реалий и достигнутого с ними и родственниками консенсуса могут продолжать лечение в пансионе длительного содержания или доме сестринского ухода [24, 34], используя имеющиеся возможности дистанционной телереабилитации [41].

На всех этапах реабилитационного лечения степень восстановления нарушенных функций зависит не только от тяжести повреждения структур позвоночника, спинного мозга (тип А, В, С, D, E), но и неукоснительного соблюдения медперсоналом существующих в каждой стране рекомендаций и протоколов [7, 42, 43]. В послеоперационном периоде (первые 2 недели) при нахождении больного в отделении нейрореанимации и интенсивной терапии основное внимание должно уделяться пролонгированной механической вентиляции лёгких [44], адекватной персонализированной фармакотерапии (высок риск полипрагмазии!) [24, 45], коррекции нутритивного статуса [46], профилактики и лечению нейровоспаления, возможных гемодинамических [47], висцеральных и инфекционных осложнений [7, 48].

Целесообразно проведение локальной гипотермии [49], курсовой оксигено-баротерапии [50]. Помимо этих мероприятий, необходимы регулярная (каждые 2–3 часа) смена позы пациента для минимизации давления тела на прилежащие ткани, активный персонализированный контроль, включающий по несколько раз в сутки дыхательные упражнения/тренировку дыхательных мышц, постуральную коррекцию, пассивную, активную мобилизацию с растяжением мышц, пневмо- или вибромассажем конечностей, нарастающим сопротивлением, активацию сенсорных и рефлекторных реакций, кинезитерапию, электростимуляцию и/или магнитостимуляцию паретичных мышц [42]. Если у больного отсутствует самостоятельное дыхание, важно своевременно прибегнуть к мионейростимуляции диафрагмы или диафрагмального нерва [51], при нарушении функционирования тазовых органов (атонии мочевого пузыря, кишечника) рекомендуется с первых дней использовать гимнастику для мышц тазового дна, магнитотерапию, локальную миоэлектростимуляцию, временную, а в дальнейшем, при необходимости, хроническую чрескожную или имплантационную нейромодуляцию [52]. Параллельно проводится крио-, лазеро- и/или направленная чрескожная, ректальная электротерапия. Стимуляция спинного мозга не обеспечивает долговременного положительного эффекта [24]. При сохраняющейся мочевыводящей и аноректальной дисфункции решение о форме оказания медицинской помощи определяется пациентом в виде информированного согласия на основании рекомендаций членов междисциплинарной бригады (невролога, уролога, проктолога, физиотерапевта и нейрохирурга) [53, 54]. К таковым относятся внутрисфинктерные инъекции ботулотоксина А [55], лапароскопическая имплантация нейромодулирующих электродов [56], тиббиальная, постоянная сакральная стимуляция, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция [32, 52].

Через 5–7 дней после операции с целью ранней активизации больного при отсутствии противопоказаний расширяется постепенно двигательный режим, в комплекс упражнений включают осторожные повороты на спину или на живот (с помощью инструктора ЛФК). Занятия ЛФК в этот период являются составной частью двигательного режима. Первые 5 дней, лёжа в постели на животе или на спине, пациент выполняет пассивные, идеомоторные и по возможности дозированные активные движения. В эти же сроки в соответствии с ин-

струкциями ему осуществляют вибромассаж грудной клетки по 8–10 минут, щадящий ручной, пневмомассаж нижних, а при необходимости и верхних конечностей, продолжительностью до 20 минут. Пассивно-активную кинези- и механотерапию начинают с 5–6-го дня после операции по 15–20 минут, 1–2 раза в день, количество процедур в течение курса определяется индивидуально. Используются упражнения с отягощением, механотерапия на блоковых механотерапевтических тренажёрах с целью дозированного укрепления ослабленных мышечных групп при сохранной силе не менее 2 баллов, пассивно-активная — на накроватных/прикроватных тренажёрах с пневмо-, гидро-, электроприводом. После переднего корпородеза шейного отдела позвоночника, на 7–14-й день после операции больного можно переводить в вертикальное положение на функциональной кровати или поворотном столе-вертикализаторе (Ergo, Швейцария) со встроенным интегрированным роботизированным механизмом для пассивной и активной циклической тренировки нижних конечностей (имитация шага) по 15–20 минут 1–2 раза в день.

При наличии локального или отражённого болевого синдрома, помимо назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, анальгетиков, антидепрессантов, габапентина, прегабалина [57], а при нестерпимой и недостаточно купируемой хронической боли — кетамина [58], могут быть полезны такие процедуры, как когнитивная мультисенсорная реабилитация [59], пластыри с лидокаином, капсаицином [60], электрофорез анестетиков или анальгетиков, диадинамотерапия, амплипульстерапия (синусоидальные модулированные токи, СМТ-терапия), ультрафонофорез, магнито- и сверхвысокочастотная (СВЧ) электротерапия [7, 24]. Выбор конкретных методик с учётом клинических проявлений у больного определяют невролог, анестезиолог и врач-физиотерапевт; в перспективе возможные решения у части больных, такие как чрескожная электрическая стимуляция нервов, спинного мозга, транскраниальная стимуляция постоянным током, транскраниальная магнитная стимуляция, стимуляция глубоких структур/имплантационная нейромодуляция, находятся в компетенции нейрохирурга [61].

Главной задачей как раннего, так и позднего послеоперационного периода (с 3-й недели) является максимально возможное восстановление нарушенных травмой и операцией функций организма, предотвращение снижения силы в интактных мышцах, развитие контрактур, ретракций, остео-

пороза [24]. На этом этапе, на 4–5-й неделе, целесообразно применение процедур, стимулирующих регенеративные и репаративные тканевые процессы. К таковым относятся акупунктура, тепловые и водолечебные, озокеритовые или парафиновые аппликации, лекарственный фонофорез, электрофорез, в том числе с лидазой/ронидазой, магнитотерапия, лечебные ванны (жемчужные, кислородные и др.), гидромассаж, грязелечение; при замедленной консолидации костной ткани — лечебные ванны, подводный душ-массаж [62]; для лечения контрактур суставов, помимо теплотечения, массажа, остеопатии/мануальной терапии, — аппаратная пассивная в изокинетическом режиме CPM (continuous passive motion) механотерапия (Artromot K1, SP3, Германия-Россия; Kinetec Spectra Knee, Франция; Fisiotek HP2, Италия) с автоматической установкой диапазона и объёма движений, занятия на механотерапевтических тренажёрах «Орторент», «Экзарта» (Россия), Ormed GmbH (Германия), Biodex System (США). Необходимо также на протяжении этого периода с небольшими перерывами возобновлять курсы медикаментозной терапии, массажа, кинезитерапии, силовых тренировок, миоэлектростимуляции мышц конечностей; включать дополнительно в комплекс реабилитационных мероприятий занятия с использованием аппаратов биологической обратной связи [63], технологий машинного обучения [64], виртуальной реальности [65], осознания собственного тела (мультисенсорная когнитивная реабилитация) [66]. Такой подход позволяет осуществлять пролонгированную направленную тренировку ослабленных мышц, восстанавливать проприоцептивное чувство мышц, реципрокные взаимоотношения мышца-агонистов и антагонистов, формировать новые двигательные навыки с учётом степени имеющихся функциональных нарушений в основных звеньях нервно-мышечного аппарата.

Не менее сложная проблема — лечение спастичности. С учётом показаний и противопоказаний используются интратекальное введение баклофена (пероральный приём миорелаксантов неэффективен) [67], ботулинотерапия [68], акупунктура, электропунктура [69], растяжки, вибротерапия, двигательная терапия, аэробные упражнения, роботизированные локомоторные тренировки, в том числе с отягощением [70], поверхностная нервно-мышечная, функциональная электрическая стимуляция [71]; при ходьбе с роботом [72], езде на велосипеде [73] — чрескожная радиочастотная

термическая нейроабляция [74], эпидуральная стимуляция спинного мозга [75], селективная дорсальная ризотомия [76].

Диапазон современных реабилитационных технологий не ограничивается вышеописанными — он более широк и в перспективе, при достижении должного уровня доказательности, может быть дополнен регенеративными технологиями, использующими стволовые клетки и биомиметические гидрогели, активирующие прорастание аксонов, проводящие биоматериалы, трёхмерные тканеинженерные скаффолды с региональной архитектурой и пр. [77–79].

Не менее оптимистичные надежды возлагаются на комбинированную терапию с имплантацией гидрогелей на основе хитозана [80], внеклеточных везикул (экзосом) и других стимуляторов нейрогенерации [81], а также получивших положительную оценку уже сейчас новых технологий типа оптогенетической нейромодуляции, фотобиомодуляции, фотодинамической терапии, кинезиотерапевтических установок («Экзарта» и её аналоги) [82]. Разработаны и активно внедряются роботизированные программно-аппаратные комплексы для локомоторной терапии в безопорном и опорном состоянии [83, 84], роботизированные отечественные и зарубежные экзоскелеты для активации функций верхних (Armeo Spring, Rice Wrist-5, MAHI Exo II, Festo ExoHand, Hand of Hope) и нижних (Aiwalker, Ailegs, Ekso Bionics, Ekso, Hybrid Assistive Limb [HAL], Indego, ReWalk Robotics, Rex Bionics) конечностей [84–86], в их числе с функциональной электростимуляцией, адаптированные для длительной роботизированной ходьбы [87], езды на велосипеде [88]. Обнадёживающие результаты получены при применении роботизированных ортезов Armeo, Amadeo, аппаратно-программных комплексов для восстановления хватательной функции пальцев рук и опорной/двигательной функции ног (HKAFO, KAFO) [89], рекуррентных нейросетей, систем с поддержкой веса тела (Locomot, BWSOGT, BWSTRT, ORET), сохранения равновесия [90], выполнения виртуальных заданий [91], HAL-терапии с использованием экзоскелета, систем пространственной гимнастики в трёх плоскостях (Gyrotonic Expansion System, ReoGo™), имитирующих шагоподобные движения механотерапевтических устройств в сочетании с электростимуляцией, тренажёров для циклических тренировок мышц плечевого пояса, спины, рук, нижних конечностей (Medica Medizintechnik THERA-Trainer Tigo, THERA-live), восстановления ходьбы и коррек-

ции походки (Gait Trainer и аналоги), стабиллоплатформ Biodex, Huber-360 с биологической обратной связью [92]. Для тяжёлых пациентов с необратимо утраченной локомоцией разрабатываются портативные электростимуляторы и программные устройства, определяющие успешное решение основных задач комплексной реабилитации при «щадящих» уровнях нагрузки, в том числе имеющие металлоконструкции [93]; совершенствуются технологии для целевой имплантационной нейромодуляции (стимуляции блуждающего нерва, спинного мозга) [94, 95], а также интракорткальные интерфейсы мозг–компьютер [96].

Эрготерапия направлена на восстановление у больных, независимо от степени повреждения спинного мозга, навыков повседневной деятельности, самообслуживания, сотрудничества (гигиена, контроль тазовых функций, питание, одевание, досуг, социальная, трудовая адаптация); обучение владением телефоном, компьютером для коммуникации; при наличии физических ограничений — на восстановление навыков передвижения с помощью технических средств с учётом локомоторного потенциала; при возможности самостоятельной ходьбы — пользования ходунками, ортезами, тростью. Занятия начинаются в лечебном учреждении, продолжаются дома, где создаются условия и психологический климат для пребывания пациента в привычной среде обитания, выполнения тренировочных заданий, профориентации [97]. Помимо эрготерапевта и родственников, привлекаются психолог, психотерапевт, массажист, инструктор ЛФК, кинезитерапевт, физиотерапевт, участковый терапевт, невролог, социальные работники, другие специалисты, составляющие междисциплинарную бригаду, вносящие свой вклад в мобилизацию больного, повышение уровня его функционирования и независимости [98].

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Психологическая, психосоматическая реабилитация включают общие и специальные методы общения с больным. Уже при поступлении в стационар он должен быть информирован об осложнениях, тяжести, последствиях полученной травмы, возможности их лечения и эффективности восстановления нарушенных функций из-за повреждения спинного мозга. Помимо рациональной психотерапии, переосмысления случившегося пациентом и его родственниками, врач может эффективно влиять на поведение больного, его эмоциональное

состояние, используя другие подходы: виртуальную реальность, суггестию; методы убеждения, психологической коррекции, преодоления негативизма, отчаяния; для снятия психоэмоционального напряжения — самовнушение, аутотренинг, аппаратные комплексы «Вибросаунд», «Сенсориум», «Диснет»; с целью персонализированной терапии — сеансы психической саморегуляции негативного эмоционального фона больного, копинг-стратегий, Я-концепции и др. Оценка катamnестических данных констатирует высокий реабилитационный потенциал интернет-физиотерапии, телереабилитации, позитивной, когнитивно-поведенческой, личностно-процессуально-ориентированной, клиент-центрированной, смысловой (Франккла), осознанной (Адлера), гештальт-, БОС-терапии, дистанционных форм общения через интернет, социальные сети, телефон доверия [24, 99, 100]. Их значимость особенно высока при взаимодействии с членами семьи, а также больными, успешно прошедшими реабилитационное лечение (семейная, групповая психотерапия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Восстановительное лечение, проводимое по современным клиническим рекомендациям и протоколам при заболеваниях и травме шейного отдела позвоночника, позволяет в приемлемые сроки адаптировать пациента к функционированию в привычной среде, а в перспективе — вернуть к максимально возможному для него уровню бытовой независимости, социальной и профессиональной активности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.И. Толстая — анализ литературы, написание текста; В.В. Белопасов — идея и концепция обзора, анализ литературы, корректура текста; Г.Е. Иванова, О.И. Дуров, И.А. Лавров, В.П. Баклаушев — анализ литературы, корректура текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. S.I. Tolstaya — literature analysis, manuscript editing; V.V. Belopasov — the idea and concept of the review, literature analysis, text proofreading; G.E. Ivanova, O.I. Durov, I.A. Lavrov, V.P. Baklaushhev — literature analysis, text 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 выполнено при финансовой поддержке ФМБА России (НИР по государственному заданию, шифр «Нейромодуляция»).

Funding source. The study was financially supported by the Federal Medical and Biological Agency of Russia (R&D under the state order, code “Neuromodulation”).

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.

Благодарности. Авторы выражают признательность заведующему отделением ранней реабилитации ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России к.м.н. С.Н. Кауркину за консультативную помощь в подготовке рукописи.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the head of the Department of Early Rehabilitation of Federal Center of Brain and Neurotechnologies, PhD S.N. Kaurkin for his advisory assistance in the preparation of the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(2):284–289. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.09.008
- Ament JD, Karnati T, Kulubya E, et al. Treatment of cervical radiculopathy: A review of the evolution and economics. *Surg Neurol Int.* 2018;(9):35. doi: 10.4103/sni.sni_441_17
- Nachemson AL. Epidemiology of neck and low back pain. In: Jonsson E, Nachemson AL, eds. Neck and back pain: The scientific evidence of causes, diagnosis, and treatment. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000. 495 p.
- Помников В.Г., Лейкин И.Б. Дисциркуляторная ишемическая миелопатия. В кн.: Клинико-экспертная неврология. Рук-во для врачей / под ред. И.Г. Помникова. Санкт-Петербург: Гиппократ, 2023. С. 81–89. [Pomnikov VG, Leikin IB. Dyscirculatory ischemic myelopathy. In: Clinical and expert neurology: Handbook. Ed. by I.G. Pomnikov. Saint Petersburg: Hippocrat; 2023. P. 81–89. (In Russ).]
- Byvaltsev VA, Kalinin AA, Hernandez PA, et al. Molecular and genetic mechanisms of spinal stenosis formation: Systematic review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13479. doi: 10.3390/ijms232113-479
- Хохлова О.И. Патогенетические аспекты травматического повреждения спинного мозга и терапевтические перспективы (Обзор литературы) // *Политравма.* 2020. № 1. С. 95–104. [Khokhlova OI. Pathogenetic aspects of traumatic spinal cord injury and therapeutic perspectives (Literature review). *Polytrauma.* 2020;(1):95–104. (In Russ).] doi: 10.24411/1819-1495-2020-10013

7. Eli I, Lerner DP, Ghogawala Z. Acute traumatic spinal cord injury. *Neurol Clin.* 2021;39(2):471–488. doi: 10.1016/j.ncl.2021.02.004
8. Белозерцева И.И., Помников В.Г. Позвоночно-спинномозговая травма. Клинико-экспертная неврология. Рук-во для врачей / под ред. И.Г. Помникова. Санкт-Петербург: Гиппократ, 2023. С. 240–255. [Belozertseva II, Pomnikov VG. Spinal cord injury. In: Clinical and expert neurology: Handbook. Ed. by I.G. Pomnikov. Saint Petersburg: Hippocrat; 2023. P. 240–255. (In Russ).]
9. Мошонкина Т.Р. Интегративные механизмы моторного контроля интактного и поврежденного спинного мозга: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Санкт-Петербург, 2017. 40 с. [Moshonkina TR. Integrative mechanisms of motor control of intact and damaged spinal cord [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2017. 40 p. (In Russ).]
10. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Шепелев В.В., Балданов Ц.Б. Травма спинного мозга и позвоночника: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2021. 120 с. [Byvaltsev VA, Kalinin AA, Shepelev VV, Baldanov TB. Spinal cord and spine injury: Textbook. Irkutsk: Irkutsk State Medical University; 2021. 120 p. (In Russ).]
11. Talifu Z, Pan Y, Gong H, et al. The role of KCC2 and NKCC1 in spinal cord injury: From physiology to pathology. *Front Physiol.* 2022;(13):1045520. doi: 10.3389/fphys.2022.1045520
12. Deng ZZ, Chen YH. Research progress of MicroRNAs in spinal cord injury. *J Integr Neurosci.* 2023;22(2):31. doi: 10.31083/j.jin2202031
13. Seblani M, Decherchi P, Brezun JM. Edema after CNS trauma: A focus on spinal cord injury. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7159. doi: 10.3390/ijms24087159
14. Anjum A, Yazid MD, Daud FM, et al. Spinal cord injury: Pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7533. doi: 10.3390/ijms21207533
15. Girón SH, Gómez-Lahoz AM, Sanz JM, et al. Patients with chronic spinal cord injury and a long period of evolution exhibit an altered cytokine production by CD4 and CD8 T cell populations. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7048. doi: 10.3390/ijms24087048
16. Wei X, Huang C, Chen K, et al. BMP7 attenuates neuroinflammation after spinal cord injury by suppressing the microglia activation and inducing microglial polarization via the STAT3 pathway. *Neurochem Res.* 2023. doi: 10.1007/s11064-023-03930-y
17. Morishita Y, Kawano O, Maeda T. The pathophysiology of cervical spinal cord injury: What are the differences between traumatic injury and degenerative disorder. *Spinal Cord Ser Cases.* 2022;8(1):50. doi: 10.1038/s41394-022-00517-7
18. Zileli M, Osorio-Fonseca E, Konovalov N, et al. Early management of cervical spine trauma: WFNS spine committee recommendations. *Neurospine.* 2020;17(4):710–722. doi: 10.14245/ns.2040282.141
19. Amidei BC, Salmaso L, Bellio S, Saia M. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: A large population-based study. *Spinal Cord.* 2022;60(9):812–819. doi: 10.1038/s41393-022-00795-w
20. Островский В.В. Совершенствование диагностики и тактики хирургического лечения пациентов с травматическими и дегенеративными поражениями шейного отдела позвоночника: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Саратов, 2020. 34 с. [Ostrovsky VV. Improvement of diagnostics and tactics of surgical treatment of patients with traumatic and degenerative lesions of the cervical spine [dissertation abstract]. Saratov; 2020. 34 p. (In Russ).]
21. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С., Сальков Н.Н. Возможности комплексной реабилитации пациентов, перенесших позвоночно-спинномозговую травму // *Международный неврологический журнал.* 2015. Т. 6, № 76. С. 91–97. [Dzyak LA, Tsurkalenko ES, Salkov NN. Possibilities of complex rehabilitation of patients who have suffered spinal cord injury. *Int Neurol J.* 2015;6(76):91–97. (In Russ).]
22. Harvey LA. Physiotherapy rehabilitation for people with spinal cord injuries. *J Physiother.* 2016;62(1):4–11. doi: 10.1016/j.jphys.2015.11.004
23. Помников В.Г., Токарева Д.В. Травматические заболевания спинного мозга. Реабилитация инвалидов. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 582–584. [Pomnikov VG, Tokareva DV. Traumatic diseases of the spinal cord. Rehabilitation of the disabled. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. P. 582–584. (In Russ).]
24. Ведение больных с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы на втором и третьем этапах медицинской и медико-социальной реабилитации. Клинические рекомендации / под общ. ред. проф. Г.Е. Ивановой. Москва, 2017. 320 с. [Management of patients with the consequences of spinal cord injury at the second and third stages of medical and medico-social rehabilitation. Clinical recommendations. Ed. by G.E. Ivanova. Moscow; 2017. 320 p. (In Russ).]
25. Nunnerley JL, Glinsky JV, Dunn JA, et al. Developing spinal cord injury physiotherapy clinical practice guidelines: A qualitative study to determine how physiotherapists and people living with spinal cord injury use evidence. *Spinal Cord.* 2023;61(2):160–168. doi: 10.1038/s41393-022-00867-x
26. Рерих В.В., Корочкин С.Б. Позвоночная спинномозговая травма нижнешейного отдела позвоночника. Клинические рекомендации. Москва, 2014. 36 с. [Roerich VV, Korochkin SB. Spinal spinal injury of the lower cervical spine. Clinical recommendations. Moscow; 2014. 36 p. (In Russ).]
27. Крылов В.В., Гринь А.А., Луцик А.А., и др. Рекомендательный протокол лечения острой осложненной и неосложненной травмы позвоночника у взрослых (Ассоциация нейрохирургов РФ). Часть 2 // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2015. Т. 79, № 1. С. 83–89. [Krylov VV, Grin AA, Lutsik AA, et al. Recommendation protocol for the treatment of acute complicated and uncomplicated spinal injury in adults (Association of Neurosurgeons of the Russian Federation). Part 2. *Burdenko's journal of neurosurgery.* 2015;79(1):83–89. (In Russ).] doi: 10.17116/neiro201579183-89
28. Рерих В.В., Аветисян А.Р., Елистратов А.А., и др. Позвоночно-спинномозговая травма верхнешейного отдела позвоночника. Клинические рекомендации. Москва, 2016. 32 с. [Roerich VV, Avetisyan AR, Elistratov AA, et al. Spinal cord injury of the upper cervical spine. Clinical recommendations. Moscow; 2016. 32 p. (In Russ).]
29. Stokes S, Drozda M, Lee C. The past, present, and future of traumatic spinal cord injury therapies: A review. *Bone Jt Open.* 2022;3(5):348–358. doi: 10.1302/2633-1462.35
30. Romo PG, Smith CP, Cox A, et al. Non-surgical urologic management of neurogenic bladder after spinal cord injury. *World J Urol.* 2018;36(10):1555–1568. doi: 10.1007/s00345-018-2419-z
31. Yeh HL, Kuo HC, Tsai CH, Lee RP. Reasons for altering bladder management and satisfaction with current bladder management in chronic spinal cord injury patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(24):17032. doi: 10.3390/ijer-ph192417032
32. Касян Г.Р., Коновалов Н.А., Лысачев Д.А., и др. Нейроурология: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 240 с. [Kasyan GR, Konovalov NA, Lysachev DA, et al. Neurology: A textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 240 p. (In Russ).]
33. Крылов В.В., Гринь А.А., Луцик А.А., и др. Рекомендательный протокол лечения острой осложненной и неосложненной травмы позвоночника у взрослых (Ассоциация нейрохирургов РФ). Часть 3 // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2015. Т. 79, № 2. С. 97–110. [Krylov VV, Grin AA, Lutsik AA, et al. Recommendation protocol for the treatment of acute complicated and uncomplicated spinal injury in adults (Association of Neurosurgeons of the Russian Federation). Part 3. *Burdenko's journal of neurosurgery.* 2015;79(2):97–110. (In Russ).]
34. Луппова И.В., Куликов А.Г., Спичев О.В., и др. Принципы этапной реабилитации пациентов с тяжелым повреждением спинного мозга // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2017. Т. 16, № 1. С. 6–11. [Luppova IV, Kulikov AG, Ospishchev OV, et al. Principles of stage-by-stage rehabilitation of patients with severe spinal cord injury. *Physiotherapy Balneol Rehabil.* 2017;16(1):6–11. (In Russ).]

35. Жариков Ю.О., Нагайцева А.А., Николенко В.Н. Повреждение спинного мозга при компрессионных переломах позвоночника: неврологический дефицит и технологии реабилитации пациентов с неврологическими нарушениями // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021. Т. 16, № 1. С. 114–118. [Zharikov YO, Nagaytseva AA, Nikolenko VN. Spinal cord injury in spinal compression fractures: Neurological deficit and rehabilitation technologies for patients with neurological disorders. *Med Bulletin North Caucasus*. 2021;16(1):114–118. (In Russ).]
36. Stanciu LE, Iliescu MG, Vladareanu L, et al. Evidence of improvement of lower limb functioning using hydrotherapy on spinal cord injury patients. *Biomedicines*. 2023;11(2):302. doi: 10.3390/biomedicines11-20302
37. Yang FA, Chen SC, Chiu JF, et al. Body weight-supported gait training for patients with spinal cord injury: A network meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep*. 2022; 12(1):19262. doi: 10.1038/s41598-022-23873-8
38. Duan R, Qu M, Yuan Y, et al. Clinical benefit of rehabilitation training in spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Spine*. 2021;46(6):E398–E410. doi: 10.1097/BRS.0000-0000000003789
39. Nistor-Cseppento CD, Gherle A, Negrut N, et al. The outcomes of robotic rehabilitation assisted devices following spinal cord injury and the prevention of secondary associated complications. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(10):1447. doi: 10.3390/medicina5810-1447
40. Морозов И.Н. Позвоночно-спинномозговая травма: восстановительное лечение в промежуточном и позднем периодах: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Нижний Новгород, 2011. 35 с. [Morozov IN. Spinal cord injury: Restorative treatment in the intermediate and late periods [dissertation abstract]. *Nizhniy Novgorod*; 2011. 35 p. (In Russ).]
41. Solomon RM, Dhakal R, Halpin SJ, et al. Telerehabilitation for individuals with spinal cord injury in low-and middle-income countries: A systematic review of the literature. *Spinal Cord*. 2022;60(5):395–403. doi: 10.1038/s41393-022-00797-8
42. Gao X, Gong Y, Zhang B, et al. Factors for predicting instant neurological recovery of patients with motor complete traumatic spinal cord injury. *J Clin Med*. 2022;11(14):4086. doi: 10.3390/jcm11144086
43. Arienti C, Patrini M, Negrini S, Kiekens C. Overview of cochrane systematic reviews for rehabilitation interventions in persons with spinal cord injury: A mapping synthesis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2023;104(1):143–150. doi: 10.1016/j.apmr.2022.07.003
44. Lippi L, D'Abrosca F, Folli A, et al. Rehabilitation interventions for weaning from mechanical ventilation in patients with spinal cord injury: A systematic review. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2023;36(3):577–593. doi: 10.3233/BMR-220201
45. Jutzeler CR, Bourguignon L, Tong B, et al. Pharmacological management of acute spinal cord injury: A longitudinal multi-cohort observational study. *Sci Rep*. 2023;13(1):5434. doi: 10.1038/s41598-023-31773-8
46. Flury I, Mueller G, Perret The risk of malnutrition in patients with spinal cord injury during inpatient rehabilitation: A longitudinal cohort study. *Front Nutr*. 2023;10(1):1085638. doi: 10.3389/fnut.2023.1085638
47. Chio JC, Xu KJ, Popovich P, et al. Neuroimmunological therapies for treating spinal cord injury: Evidence and future perspectives. *Exp Neurol*. 2021;(341):113704. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113704
48. Гринь А.А., Кайков А.К., Крылов В.В. Осложнения и их профилактика у больных с позвоночно-спинномозговой травмой (часть 2) // *Нейрохирургия*. 2015. № 1. С. 55–66. [Grin AA, Kaikov AK, Krylov VV. Investigation and prevention in patients with combined spinal cord injury (part 2). *Neurosurgery*. 2015;(1):55–66. (In Russ).]
49. Shin HK, Park JH, Roh SW, Jeon SR. Meta-analysis on the effect of hypothermia in acute spinal cord injury. *Neurospine*. 2022;19(3):748–756. doi: 10.14245/ns.2244444.222
50. Li T, Wang Y, Feng C, et al. Hyperbaric oxygen therapy for spinal cord injury: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(49):e23536. doi: 10.1097/MD.00000000000023536
51. Cavka K, Fuller DD, Tonuzi G, Fox EJ. Diaphragm pacing and a model for respiratory rehabilitation after spinal cord injury. *J Neurol Phys Ther*. 2021;45(3):235–242. doi: 10.1097/NPT.00000-000000000360
52. Mansour NM, Peña Pino I, Freeman D, et al. Advances in epidural spinal cord stimulation to restore function after spinal cord injury: History and systematic review. *J Neurotrauma*. 2022;39(15-16):1015–1029. doi: 10.1089/neu.2022.0007
53. Ярин Г.Ю., Крейдин Е.И., Салюков Р.В., и др. Возможности нейромодуляции при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей // *Вестник урологии*. 2022. Т. 10, № 3. С. 106–121. [Yarin GY, Kreidin EI, Salyukov RV, et al. Possibilities of neuromodulation in neurogenic dysfunction of the lower urinary tract. *Bulletin Urology*. 2022;10(3):106–121. (In Russ).] doi: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-106-121
54. Boakye M, Ball T, Dietz N, et al. Spinal cord epidural stimulation for motor and autonomic function recovery after chronic spinal cord injury: A case series and technical note. *Surg Neurol Int*. 2023;(14):87. doi: 10.25-259/SNI_1074_2022
55. Chen PC, Lee KH, Lee WC, et al. Treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in chronic spinal cord injury patients-when intravesical botox injection or urethral botox injection are indicated. *Toxins (Basel)*. 2023;15(4):288. doi: 10.3390/toxins15040288
56. Lemos N, Fernandes GL, Ribeiro AM, et al. Rehabilitation of people with chronic spinal cord injury using a laparoscopically implanted neurostimulator: Impact on mobility and urinary, anorectal, and sexual functions. *Neuromodulation*. 2023;26(1):233–245. doi: 10.1016/j.neurom.2022.01.010
57. Hayta E, Elden H. Acute spinal cord injury: A review of pathophysiology and potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs for pharmacological intervention. *J Chem Neuroanat*. 2018;(87):25–31. doi: 10.1016/j.jchemneu.2017.08.001
58. StatPearls [Internet]. Orhurhu VJ, Roberts JS, Ly N, Cohen SP. Ketamine in acute and chronic pain management. *Treasure Island (FL)*, 2023.
59. Van de Winckel A, Carpentier ST, Deng W, et al. Identifying body awareness-related brain network changes after cognitive multisensory rehabilitation for neuropathic pain relief in adults with spinal cord injury: Delayed treatment arm phase randomized controlled trial. *medRxiv*. 2023;2023.02.09.23285713. doi: 10.1101/2023.02.09.23285713
60. Kupfer M, Formal CS. Non-opioid pharmacologic treatment of chronic spinal cord injury-related pain. *J Spinal Cord Med*. 2022;45(2):163–172. doi: 10.1080/107-90268.2020.1730109
61. Dorrian RM, Berryman CF, Lauto A, Leonard AV. Electrical stimulation for the treatment of spinal cord injuries: A review of the cellular and molecular mechanisms that drive functional improvements. *Front Cell Neurosci*. 2023;(17):1095259. doi: 10.3389/fncel.2023.1095259
62. Palladino L, Ruotolo I, Berardi A, et al. Efficacy of aquatic therapy in people with spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Spinal Cord*. 2023. doi: 10.1038/s41393-023-00892-4
63. Бодрова Р.А., Аухадеев Э.И., Якупов Р.А., и др. Обоснование применения технологий медицинской реабилитации с биологической обратной связью у пациентов с повреждением спинного мозга с позиций Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // *Практическая медицина*. 2017. Т. 2, № 1. С. 104–109. [Bodrova RA, Aukhadeev EI, Yakupov RA, et al. Substantiation of the use of medical rehabilitation technologies with biofeedback in patients with spinal cord injury from the standpoint of the International Classification of Functioning, Limitations of Vital Activity and Health. *Practical Med*. 2017;2(1):104–109. (In Russ).]
64. Kapoor D, Xu C. Spinal cord injury AIS predictions using machine learning. *eNeuro*. 2023;10(1):ENEURO.0149-22.2022. doi: 10.1523/ENEURO.0149-22.2022

65. Papa DC, Menezes LD, Moraes IA, et al. Cardiac autonomic modulation in response to postural transition during a virtual reality task in individuals with spinal cord injury: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2023;18(4):e0283820. doi: 10.1371/journal.pone.0283820
66. Van de Winckel A, Carpentier ST, Deng W, et al. Identifying body awareness-related brain network changes after cognitive multisensory rehabilitation for neuropathic pain relief in adults with spinal cord injury: Delayed treatment arm phase i randomized controlled trial. *medRxiv*. 2023;2023:02.09.23285713. doi: 10.1101/2023.02.09.23285713
67. Dietz N, Wagers S, Harkema SJ, D'Amico JM. Intrathecal and oral baclofen use in adults with spinal cord injury: A systematic review of efficacy in spasticity reduction, functional changes, dosing, and adverse events. *Arch Phys Med Rehabil*. 2023;104(1):119–131. doi: 10.1016/j.apmr.2022.05.011
68. Mastrorilli V, De Angelis F, Vacca V, et al. Xeomin, a commercial formulation of botulinum neurotoxin type a, promotes regeneration in a preclinical model of spinal cord injury. *Toxins (Basel)*. 2023;15(4):248. doi: 10.3390/toxins15040248
69. Zhang Y, Al Mamun A, Yuan Y, et al. Acute spinal cord injury: Pathophysiology and pharmacological intervention (Review). *Mol Med Rep*. 2021;23(6):417. doi: 10.3892/mmr.2021.12056
70. Shackleton C, Evans R, West S, et al. Robotic locomotor training for spasticity, pain, and quality of life in individuals with chronic SCI: A pilot randomized controlled trial. *Front Rehabil Sci*. 2023;(4):1003360. doi: 10.3389/fresc.2023.1003360
71. Dolbow DR, Gorgey AS, Sutor TW, et al. Invasive and non-invasive approaches of electrical stimulation to improve physical functioning after spinal cord injury. *J Clin Med*. 2021;10(22):5356. doi: 10.33-90/jcm10225356
72. Krenn MJ, White JM, Stokic DS, Tansey KE. Neuromodulation with transcutaneous spinal stimulation reveals different groups of motor profiles during robot-guided stepping in humans with incomplete spinal cord injury. *Exp Brain Res*. 2023;241(2):365–382. doi: 10.1007/s00221-022-06521-5
73. Fang CY, Lien AS, Tsai JL, et al. The effect and dose-response of functional electrical stimulation cycling training on spasticity in individuals with spinal cord injury: A systematic review with meta-analysis. *Front Physiol*. 2021;(12):756200. doi: 10.3389/fphys.2021.756200
74. Pascoal A, Lourenço C, Ermida FN, et al. Ultrasound-Guided percutaneous radiofrequency thermal neuroablation for the treatment of adductor and rectus femoris spasticity. *Cureus*. 2023;15(1):e33422. doi: 10.77-59/cureus.33422
75. Dolbow DR, Gorgey AS, Johnston TE, Bersch I. Electrical stimulation exercise for people with spinal cord injury: A healthcare provider perspective. *J Clin Med*. 2023;12(9):3150. doi: 10.3390/jcm12093150
76. Oraee-Yazdani S, Tavanaei R, Rezaee-Naserabad SS, et al. Safety and potential efficacy of selective dorsal rhizotomy in adults with spinal cord injury-induced spasticity: An open-label, non-randomized, single-arm trial. *World Neurosurg*. 2023;(170):e806–e816. doi: 10.1016/j.wneu. 2022.11.127
77. Revkova VA, Sidoruk KV, Kalsin VA, et al. Spidroin silk fibers with bioactive motifs of extracellular proteins for neural tissue engineering. *ACS Omega*. 2021;6(23):15264–15273. doi: 10.1021/acsomega.1c01576
78. Baklaushev VP, Bogush VG, Kalsin VA, et al. Tissue engineered neural constructs composed of neural precursor cells, recombinant spidroin and PRP for neural tissue regeneration. *Sci Rep*. 2019;9(1):3161. doi: 10.1038/s41598-019-39341-9
79. Xu J, Fang S, Deng S, et al. Generation of neural organoids for spinal-cord regeneration via the direct reprogramming of human astrocytes. *Nat Biomed Eng*. 2023;7(3):253–269. doi: 10.1038/s41551-022-00963-6
80. Revkova VA, Grebenik EA, Kalsin VA, et al. Chitosan-g-oligo(L,L-lactide) copolymer hydrogel potential for neural stem cell differentiation. *Tissue Eng. Part A*. 2020;26(17-18):953–963. doi: 10.1089/ten.TEA.2019.0265
81. Kim HN, McCrea MR, Li S. Advances in molecular therapies for targeting pathophysiology in spinal cord injury. *Expert Opin Ther Targets*. 2023;27(3):171–187. doi: 10.1080/14728-222.2023.2194532
82. Коновалова Н.Г., Филатов Е.В., Ляховецкая В.В., Фроленко Ю.С. Опыт применения кинезиотерапевтической установки «Экзарта» в реабилитации пациентов с патологией спинного мозга на шейном уровне // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2017. Т. 16, № 2. С. 102–106. [Konovalova NG, Filatov EV, Lyakhovetskaya VV, Frolenko YS. The experience of using the kinesiotherapy unit «Exarta» in the rehabilitation of patients with spinal cord pathology at the cervical level. *Physiotherapy Balneol Rehabil*. 2017;16(2):102–106. (In Russ).]
83. Powell ES, Lopez J, Westgate PM, et al. Effects of dynamic overground body weight support training during inpatient rehabilitation after traumatic spinal cord injury: A retrospective case series. *Am J Phys Med Rehabil*. 2022;101(2):196–200. doi: 10.1097/PHM.0000000000001828
84. Stampacchia G, Gazzotti V, Olivieri M, et al. Gait robot-assisted rehabilitation in persons with spinal cord injury: A scoping review. *NeuroRehab*. 2022;51(4):609–647. doi: 10.3233/NRE-220061
85. Воробьев А.А., Петрухин А.В., Засыпкина О.А., Кривоножкина П.С. Экзоскелет — новые возможности абилитации и реабилитации (Аналитический обзор) // *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2015. № 2. С. 51–62. [Vorobyev AA, Petrukhin AV, Zasypkina OA, Krivonozhkina PS. Exo-skeleton: New possibilities of habilitation and rehabilitation (Analytical review). *Questions Reconstruct Plastic Sur*. 2015;(2): 51–62. (In Russ).]
86. Ткаченко П.В. Реконструкция ходьбы с применением экзоскелета в реабилитации больных с последствиями травмы спинного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2018. 23 с. [Tkachenko PV. Reconstruction of walking with the use of an exoskeleton in the rehabilitation of patients with the consequences of spinal cord injury [dissertation abstract]. Moscow; 2018. 23 p. (In Russ).]
87. Tamburella F, Lorusso M, Tramontano M, et al. Overground robotic training effects on walking and secondary health conditions in individuals with spinal cord injury: Systematic review. *J Neuroeng Rehabil*. 2022;19(1):27. doi: 10.1186/s12984-022-01003-9
88. Calabro RS, Portaro S, Tomasello P, et al. Paving the way for a better management of pain in patients with spinal cord injury: An exploratory study on the use of Functional Electric Stimulation (FES)-cycling. *J Spinal Cord Med*. 2023;46(1):107–117. doi: 10.1080/10-790268.2021.1961050
89. Cardoso LR, Bochekezanian V, Forner-Cordero A, et al. Soft robotics and functional electrical stimulation advances for restoring hand function in people with SCI: A narrative review, clinical guidelines and future directions. *J Neuroeng Rehabil*. 2022;19(1):66. doi: 10.1186/s12984-022-01043-1
90. Lorusso M, Tagliamonte NL, Tramontano M, et al. Technology-assisted balance assessment and rehabilitation in individuals with spinal cord injury: A systematic review. *NeuroRehab*. 2022;51(2):213–230. doi: 10.3233/NRE-220060
91. Даминов В.Д., Ткаченко П.В., Низаметдинова А.А. Применение имитирующих шагоподобные движения механотерапевтических устройств в сочетании с электростимуляцией у пациентов со спинальной травмой // *Вестник восстановительной медицины*. 2020. № 5. С. 53–61. [Daminov VD, Tkachenko PV, Nizametdinova AA. The use of mechanotherapeutic devices simulating step-like movements in combination with electrical stimulation in patients with spinal injury. *Bulletin Res Med*. 2020;(5):53–61. (In Russ).] doi: 10.38025/2078-1962-2020-99-5-53-61
92. Туруспекова С.Т., Саулебай Ж.К., Имантаев Б.Р., Райимжанов З.Р. Позвоночно-спинномозговая травма: что нового в нейрореабилитации? // *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2017. Т. 19, № 12. С. 283–284. [Turuspekova ST, Saulebai ZK, Imantaev B.R., Raimzhanov ZR. Spinal cord injury: What's new in neurorehabilitation? *Electronic Sci Educational Bulletin Health Education XXI Century*. 2017;19(12):283–284. (In Russ).]

93. Li H, Wang J, Fang Y. Recent developments in multifunctional neural probes for simultaneous neural recording and modulation. *Microsyst Nanoeng.* 2023;(9):4. doi: 10.1038/s41378-022-00444-5
94. Darrow MJ, Torres M, Sosa MJ, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitative training enhances motor recovery after bilateral spinal cord injury to cervical forelimb motor pools. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;34(3):200–209. doi: 10.1177/1545968319895480
95. Medina R, Ho A, Reddy R, et al. Narrative review of current neuromodulation modalities for spinal cord injury. 2023;(4): 1143405. doi: 10.3389/fpain.2023.1143405
96. Davis KC, Meschede-Krasa B, Cajigas I, et al. Design-development of an at-home modular brain-computer interface (BCI) platform in a case study of cervical spinal cord injury. *J Neuroeng Rehabil.* 2022;19(1):53. doi: 10.1186/s12984-022-01026-2
97. Гнилоквас А.П. Эрготерапия и травма спинного мозга // *Актуальные научные исследования в современном мире.* 2018. № 11-5. С. 60–63. [Gnilokvas AP. Ergotherapy spinal cord injury. *Aktual'nye nauchnye issledovania v sovremenном mire.* 2018;(11-5):60–63. (In Russ).]
98. Ачкасов Е.Е., Ярославская М.А., Машковский Е.Е., и др. Клинико-психологические аспекты реабилитации пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017. Т. 9, № 2. С. 4–9. [Achkasov EE, Yaroslavskaya MA, Moshkovsky EE, et al. Clinical and psychological aspects of rehabilitation of patients with spinal cord injury. *Neurol Neuropsychiatry Psychosomatics.* 2017;9(2):4–9. (In Russ).]
99. Булюбаш И.Д., Морозов И.Н., Приходько М.С. Психологическая реабилитация пациентов с последствиями спинальной травмы. Самара: Бахрах-М, 2011. 272 с. [Bulyubash ID, Morozov IN, Prikhodko MS. Psychological rehabilitation of patients with the consequences of spinal injury. Samara: Bakhrahk-M; 2011. 272 p. (In Russ).]
100. Хохлова О.И. Реабилитационный потенциал личности и функциональная независимость лиц с травматической болезнью спинного мозга // *Политравма.* 2020. № 3. С. 100–107. [Khokhlova OI. Rehabilitation potential of personality and functional independence of persons with traumatic spinal cord disease. *Polytrauma.* 2020;(3):100–107. (In Russ).]

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Белопасов Владимир Викторович, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0458-0703>;
eLibrary SPIN: 6098-1321; e-mail: belopasov@yandex.ru

Соавторы:

Толстая Светлана Ивановна, ассистент кафедры;
e-mail: cvetik1811@yandex.ru

Иванова Галина Евгеньевна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>;
eLibrary SPIN: 4049-4581; e-mail: reabilivanova@mail.ru

Дуров Олег Владимирович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5054-3594>;
e-mail: durovo@gmail.com

Лавров Игорь Александрович, к.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3885-4509>;
eLibrary SPIN: 1411-4889; e-mail: igor.lavrov@gmail.com

Баклаушев Владимир Павлович, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>;
eLibrary SPIN: 3968-2971;
e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Vladimir V. Belopasov, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 121 Bakinskaya street, 414000 Astrakhan, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0458-0703>;
eLibrary SPIN: 6098-1321; e-mail: belopasov@yandex.ru

Co-authors:

Svetlana I. Tolstaya, MD;
e-mail: cvetik1811@yandex.ru

Galina E. Ivanova, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>;
eLibrary SPIN: 4049-4581; e-mail: reabilivanova@mail.ru

Oleg V. Durov, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5054-3594>;
e-mail: durovo@gmail.com

Igor A. Lavrov, MD, PhD, Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3885-4509>;
eLibrary SPIN: 1411-4889; e-mail: igor.lavrov@gmail.com

Vladimir P. Baklaushev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>;
eLibrary SPIN: 3968-2971;
e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru

БИОМАРКЕРЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО СЕПСИСА. ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИХ ПУБЛИКАЦИЙ

С.Г. Щербак^{1,2}, А.М. Сарана^{2,3}, Д.А. Вологжанин^{1,2}, А.С. Голота¹, А.А. Рудь⁴, Т.А. Камилова¹

¹ Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Сепсис представляет собой клинический синдром, определяемый как нерегулируемый ответ хозяина на инфекцию и приводящий к опасной для жизни дисфункции органов. Как одно из самых катастрофических хирургических осложнений, сепсис остаётся серьёзной проблемой здравоохранения во всём мире с ростом заболеваемости, несмотря на стерильную предоперационную профилактику и введение антибиотиков. Смертность от сепсиса остаётся неизменной уже более 10 лет, а раннее выявление заболевания — наиболее важный фактор выживаемости пациентов. Ранняя и точная диагностика инфекции и органной дисфункции остаётся проблематичной, что подтверждается многочисленными интервенционными испытаниями, которые не привели к улучшению результатов. Эти неудачи отчасти связаны с запоздалым вмешательством, когда у пациента развилась полиорганная недостаточность, и терапевтическое окно возможностей закрылось. Успех иммуномодулирующей и других терапевтических стратегий, который часто достигается в доклинических моделях сепсиса, зависит от их применения на ранних стадиях развития синдрома или даже от упреждающего действия. Способность прогнозировать развитие сепсиса у хирургических пациентов с помощью лабораторного анализа плазмы может оказаться полезной для врачей отделения интенсивной терапии и реанимации. Значительные усилия прилагаются для разработки биомаркеров ранних стадий сепсиса с высокой чувствительностью и специфичностью. Для ранней и точной диагностики, эффективного лечения сепсиса необходимо глубокое понимание патогенетических механизмов. Нарушение регуляции ответа пациента на инфекцию, приводящее к сепсису и септическому шоку, изучается с использованием «омиксных» подходов — протеомики, транскриптомики, метаболомики. Из-за сложности и большого объёма наборов данных становятся необходимыми специальные инструменты анализа данных, так называемое машинное обучение.

Ключевые слова: хирургический сепсис; септический шок; инфекция; дисфункция органов; полиорганная недостаточность; биомаркер; протеомика; транскриптомика; метаболомика; машинное обучение.

Для цитирования: Щербак С.Г., Сарана А.М., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Рудь А.А., Камилова Т.А. Биомаркеры хирургического сепсиса. Обзор зарубежных научно-медицинских публикаций. *Клиническая практика*. 2023;14(2):66–78. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract346695>

Поступила 25.04.2023

Принята 25.05.2023

Опубликована 30.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис представляет собой опасную для жизни полиорганную дисфункцию, возникающую в результате нерегулируемой реакции организма на инфекцию, включая острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение почек и диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови (ДВС-синдром) [1], и является основной причиной заболеваемости и смертности госпитализированных пациентов, обуславливающей 20% всех смертей в мире [2]. Ежегодно в мире ре-

гистрируют почти 50 миллионов случаев сепсиса, каждый третий пациент в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) не доживает до 30 дней, около 50% выживших повторно госпитализируются не реже одного раза в год [3].

Сепсис — это синдром, для которого нет стандартного валидированного диагностического теста. Большинство случаев смерти от сепсиса происходит в течение первых 48–72 часов от начала заболевания. Раннее распознавание, позволяющее быстро начать лечение, имеет решающее значение

BIOMARKERS FOR SURGICAL SEPSIS. A REVIEW OF FOREIGN SCIENTIFIC AND MEDICAL PUBLICATIONS

S.G. Shcherbak^{1,2}, A.M. Sarana^{2,3}, D.A. Vologzhanin^{1,2}, A.S. Golota¹, A.A. Rud'⁴, T.A. Kamilova¹

¹ Saint Petersburg City Hospital No 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Health Committee of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Kirov Military medical academy, Saint Petersburg, Russian Federation

Sepsis is an unregulated host response to infection resulting in life-threatening organ dysfunction. As one of the most catastrophic surgical complications, sepsis remains a major public health problem worldwide, with increasing incidence despite sterile preoperative prophylaxis and administration of antibiotics. Sepsis mortality has remained unchanged for over a decade, and early recognition continues to be the most crucial factor in survival outcome. Early and accurate diagnosis of infection and organ dysfunction remains problematic, as evidenced by numerous interventional trials that have not resulted in improved outcomes. These failures are partly because of the belated intervention, when the patient developed multiple-organ failure and the therapeutic window of opportunity closed. The success of immunomodulatory and other therapeutic strategies, which is often achieved in preclinical models of sepsis, depends on their use in the early stages of sepsis development or even proactive action. Predicting the development of sepsis in surgical patients using laboratory analysis of plasma may be useful for doctors in the intensive care unit and resuscitation. Significant efforts are being made to develop biomarkers for the early stages of sepsis with high sensitivity and specificity. For early and accurate diagnosis, effective treatment of sepsis requires a deep understanding of the pathogenetic mechanisms. Dysregulation of the patient's response to infection leading to sepsis and septic shock is studied using omic approaches: proteomics, transcriptomics, and metabolomics. Owing to the complexity and large volume of data sets, special data analysis tools, the so-called machine learning, become necessary.

Keywords: surgical sepsis; septic shock; infection; organ dysfunction; multiple organ failure; biomarker; proteomics; transcriptomics; metabolomics; machine learning.

For citation: Shcherbak SG, Sarana AM, Vologzhanin DA, Golota AS, Rud' AA, Kamilova TA. Biomarkers for Surgical Sepsis. A Review of Foreign Scientific and Medical Publications. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):66–78. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract346695>

Submitted 25.04.2023

Revised 25.05.2023

Published 30.06.2023

для спасения жизни пациента. Требуется точная досимптомная идентификация пациентов, у которых латентно прогрессирует сепсис, при этом ни один из биомаркеров бактериальных инфекций не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью и не пригоден для доклинической диагностики сепсиса [4].

К биомаркерам сепсиса относятся растворимые рецепторы PRR, цитокины, хемокины, эндогенные молекулярные структуры, ассоциированные с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMP), микроРНК, рецепторы клеточных мембран, клеточные белки, метаболиты, растворимые рецепторы и компоненты системы комплемента. Наиболее хорошо описанными DAMP являются фибриноген, фибронектин, внеклеточные нуклеиновые кислоты, гистоны, белки теплового шока

(heat shock proteins, HSP), мочевиная кислота, аденозинтрифосфат, цитохром С, молекулы S100, белки HMGB (high mobility group box) и сывороточный амилоид А [5–7]. Эти биомаркеры можно классифицировать по различным категориям омики: геномика и эпигеномика (изучение генома и поддерживающих его структур), транскриптомика (РНК), протеомика (белки, включая цитокины) и метаболомика.

ПРОТЕОМНЫЕ МАРКЕРЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО СЕПСИСА

Хирургическая операция вызывает воспалительную реакцию организма, которая затрудняет диагностику сепсиса на основании только клинических данных. Абдоминальные операции с нарушением кишечного барьера связаны с высоким риском развития тяжёлых послеоперационных ин-

фекционных осложнений. Пациенты после абдоминальной хирургии составляют до 30% всех пациентов с сепсисом и до 13% пациентов с септическим шоком. У хирургических пациентов сепсис или септический шок могут быть результатом внутрибрюшных инфекций. Нарушение кишечного барьера во время операции облегчает транслокацию бактерий в системный кровоток. В большинстве случаев сразу после хирургического вмешательства имеют место снижение иммунитета хозяина и нестабильное клиническое состояние, а также вызванные операцией изменения гомеостаза, что делает больного уязвимым к инфекционным осложнениям и способствует быстрому прогрессированию сепсиса или септического шока. Раннее выявление инфекционных осложнений на клинически бессимптомной стадии может подсказать оптимальное лечение до развития сепсиса или септического шока, но ранний сепсис сложно отличить от обычной постоперационной воспалительной реакции. Анализ культуры крови может определить наличие бактериемии, но обычно занимает несколько дней, во многих случаях даёт ложноотрицательные результаты и не подходит для раннего выявления инфекции. Именно поэтому продолжают широко использоваться традиционные биомаркеры, такие как количество лейкоцитов, прокальцитонин и С-реактивный белок, хотя они имеют низкую специфичность для того, чтобы отличить бактериальную инфекцию от системной воспалительной реакции, так как вызванный хирургической травмой стресс и без инфекции может привести к повышению уровней этих биомаркеров.

Прокальцитонин

Прокальцитонин (неактивный пропептид кальцитонина) является острофазовым биомаркером системного воспаления при инфекции, травме и хирургическом повреждении и лабораторным индикатором для мониторинга эффективности антибактериальной терапии у пациентов с сепсисом [8]. В нормальных физиологических условиях сывороточный уровень прокальцитонина очень низок, но быстро повышается при сепсисе. Прокальцитонин является полезным эталонным биомаркером сепсиса, тяжести сепсиса, прогноза сепсиса и септического шока. S. Spoto с колл. [9] утверждают, что прокальцитонин можно применять для оценки эволюции от сепсиса к септическому шоку. Метаанализ прогностической ценности прокальцитонина для сепсиса показал, что прокальцитонин превос-

ходит С-реактивный белок по специфичности и точности [10]. Добавление прокальцитонина к шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment — динамическая оценка органной недостаточности) повышает их диагностические возможности и прогностическую ценность относительно септического шока [8]. Другие авторы признают, что хотя прокальцитонин обладает более высокой специфичностью в отношении бактериальной инфекции, чем С-реактивный белок и другие традиционные маркеры, его уровень также может быть повышен в условиях отсутствия инфекции. В поисках более специфичных маркеров они обнаружили, что ценным маркером крови при развитии инфекции может быть пресепсин (растворимая форма CD14) [11].

Пресепсин

Пресепсин (sCD14, рецептор комплексов липополисахаридов с липополисахаридсвязывающим белком) — гликопротеин, экспрессируемый на поверхности клеток врождённого иммунитета при бактериальной инфекции, продуцируется по механизму, связанному с бактериальным фагоцитозом [12]. Уровень sCD14 повышается в кровотоке в ответ на инвазивность хирургической процедуры и сразу (0,5–1 ч) возвращается к нормальному уровню при отсутствии инфекции, но повышается у пациентов с сепсисом в течение 2 часов и достигает пика через 3 часа, тогда как уровень прокальцитонина повышается через 8 часов и достигает пика спустя 24 часа после заражения [13]. Благодаря этому sCD14 позволяет выявить послеоперационную инфекцию на очень ранней стадии. Оценку уровня sCD14 у пациентов можно предложить в качестве рутинного инструмента наблюдения за развитием послеоперационного сепсиса и ответом на лечение для своевременного принятия решения о более агрессивном вмешательстве.

Измерение сывороточных уровней прокальцитонина и sCD14 у пациентов, перенёвших операцию по поводу внутрибрюшной инфекции, повысило диагностическую значимость обоих факторов. При многомерном анализе уровень sCD14 >406,5 пг/мл на момент поступления в ОИТ (OR 4,1), а также уровни sCD14 >1216 пг/мл и прокальцитонина >1685 нг/мл на 3-й день в ОИТ (OR 5,3) оказались значимыми факторами для прогнозирования раннего послеоперационного септического шока. Уровень sCD14 коррелирует с тяжестью сепсиса. Значительно более высокие концентрации sCD14 наблюдаются у пациентов с септическим шоком

по сравнению с пациентами с сепсисом, особенно в течение первых 72 часов. Таким образом, диагностическая точность sCD14 достаточна в раннем послеоперационном периоде для выявления системной инфекции и прогнозирования сепсиса или септического шока на фоне обычной воспалительной реакции у больных, перенёвших интраабдоминальную хирургическую операцию, в первые 6 часов от начала сепсиса [11]. Кроме того, уровень sCD14 в день операции является предиктором 90-дневной летальности [14].

Уровни пресепсина значительно выше при сепсисе, чем при неинфекционной органной недостаточности, и значительно выше у пациентов с септическим шоком, чем при сепсисе. Пороговое значение уровня пресепсина для разграничения сепсиса и неинфекционной органной недостаточности составило 582 пг/мл ($p < 0,001$), а сепсиса и септического шока — 1285 пг/мл ($p < 0,001$). У пациентов с уровнем пресепсина выше порогового (≥ 821 пг/мл) 30-дневная летальность значительно превышает летальность у пациентов с более низким уровнем пресепсина (< 821 пг/мл) [13]. Оценка разными авторами пороговых уровней sCD14 различается, поэтому необходимы дальнейшие исследования с более крупными когортами, чтобы определить оптимальное пороговое значение уровня пресепсина для прогнозирования рисков, связанных с сепсисом.

Панель биомаркеров

Из-за ограниченных аналитических возможностей индивидуальных биомаркеров приходится составлять их комбинации (панель биомаркеров), чтобы охватить различные аспекты септического процесса и достичь диагностической точности и клинической полезности. Сочетание панели биомаркеров с клинической информацией может быть особенно полезным для диагностики сепсиса. Аналитическое обсервационное исследование случай-контроль проведено у пациентов педиатрического ОИТ с клинически диагностированным сепсисом. Протеомный анализ сыворотки выявил 44 белка, по-разному экспрессируемых у пациентов и здоровых детей. Для валидации панели биомаркеров выбраны следующие белки: сывороточный амилоид-A1 (serum amyloid-A1, SAA-1), гликопротеин LRG1 и растворимая α -цепь рецептора IL-2 (sCD25). Все пациенты с сепсисом были положительными минимум по одному из этих белков, а все здоровые доноры — отрицательными, что позволило устано-

вить значение этих белков в диагностике сепсиса с высоким уровнем специфичности и чувствительности и AUC $> 0,9$ (Area Under the Curve). Включение в панель биомаркеров белков из разных фаз ответа на инфекцию повышает её диагностическую ценность. Панель биомаркеров, которая включает белок острой фазы (SAA-1), белок иммуносупрессивной фазы (sCD25) и белок клеточной активации (LRG1), достаточно репрезентативна для различных биологических процессов ответа на инфекцию. В частности, повышение концентрации sCD25 у пациентов с сепсисом более выражено, чем у пациентов с неинфекционным системным воспалением, независимо от тяжести состояния (AUC=0,902). Уровни sCD25 в сыворотке коррелируют с уровнями экспрессии CD25 на активированных Т-клетках. В то время как уровни реагентов острой фазы, таких как прокальцитонин и С-реактивный белок, отражают величину воспалительного ответа, экспрессия CD25 отражает развитие компенсаторного противовоспалительного состояния и, таким образом, предоставляет дополнительную информацию о реакции человека на сепсис в определённый момент времени. Авторы полагают, что данную диагностическую сепсис-специфичную сигнатуру можно использовать вместе с клиническими и другими аналитическими показателями для улучшения диагностики сепсиса у детей, что позволяет начать более раннее лечение. Необходима валидация этих результатов на большой выборке пациентов, но использование белковой панели, состоящей из SAA-1, LRG 1 и sCD25, в протоколах отделений неотложной помощи возможно уже сейчас [15].

У пациентов, перенёвших хирургическое лечение и разделённых в соответствии с послеоперационной клинической картиной на группы неинфицированных, инфицированных, с сепсисом и септическим шоком, были получены образцы крови для выделения нейтрофилов, экстракции и высокопроизводительного секвенирования ДНК. Количественный протеомный анализ крови показал, что экспрессия белков, участвующих в бактерицидной активности нейтрофилов, подавлена у хирургических пациентов с сепсисом. В общей сложности 129 дифференциально экспрессируемых белков отнесены к пяти функциональным категориям: «врождённая иммунная защита», «иммунная регуляция», «клеточный апоптоз», «секреция цитокинов», «метаболическая активность». Экспрессия белков, участвующих в бактерицидной активности нейтрофилов (BPI [bactericidal permeability-increasing

protein], ELANE [elastase], CTSG [cathepsin G], AZU4 [azurocidin], CAMP [cathelicidin antimicrobial peptide] и MPO [myeloperoxidase]), подавлена у септических больных и аномально снижена при септическом шоке. Экспрессия белков, связанных с иммунной регуляцией, включая ITGAM (integrin alpha-M), FCAR (IgA Fc receptor), MMP9 (matrix metalloproteinase 9) и LTF (lactotransferrin), также значительно снижена у пациентов с сепсисом. Подавленная экспрессия хемокина CXCR2 на нейтрофилах и матриксной металлопептидазы, контролирующей трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов, свидетельствует о нарушении миграционной активности нейтрофилов у пациентов с сепсисом и септическим шоком. Напротив, уровни белков, связанных с апоптозом, заметно повышены при сепсисе и септическом шоке. Глобальные вариации протеомных профилей свидетельствуют о нарушении функции нейтрофилов у пациентов с сепсисом, особенно при септическом шоке. Доля моноцитов, экспрессирующих HLA-DR, также была снижена у пациентов с сепсисом, особенно при септическом шоке. Напротив, апоптоз Т-клеток CD4+ и CD8+ значительно увеличен, а доля клеток Th1 и Th2 резко снижена у пациентов с сепсисом [16].

ТРАНСКРИПТОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕПСИСА

Досимптомная стратификация пациентов с инфекцией и сепсисом возможна на основании транскрипционных изменений в небольших наборах генов. С этой целью проведено многоцентровое проспективное исследование пациентов, перенёвших серьёзную плановую операцию, с ежедневным сбором образцов крови перед операцией и после неё. Контрольные когорты включали послеоперационных пациентов с неинфекционным системным воспалением (systemic inflammatory response syndrome, SIRS+) или неосложнённым послеоперационным течением (SIRS-). Контрольная группа пациентов SIRS+ является более сложной в диагностическом отношении, так как имеет многие клинические признаки инфекции (лихорадка, тахикардия, нейтрофилия и повышенный уровень С-реактивного белка). Транскриптомный анализ крови проводили в образцах крови, собранных в течение 3 дней до проявления инфекции, и соответствующих образцах контрольных (неинфицированных) пациентов. Из 80 дифференциально экспрессируемых генов для построения прогностических моделей отобраны 25 наиболее пер-

спективных биомаркеров: 7 генов (*B4GALT5*, *AFF1*, *LDLR*, *ATXN7L3*, *LARP4B*, *SLC36A1*, *TRPM2*; AUC >0,85) — на инфицирование по сравнению с моделями SIRS; 12 генов (*ATXN1*, *SLC41A3*, *MED13L*, *STOM*, *B4GALT5*, *MIDN*, *HVCN1*, *LDLR*, *CFLAR*, *SPATA13*, *EIF4G3*, *METTL7B*; AUC >0,90) — на инфицирование по сравнению с моделями SIRS+; 8 генов (*DOK3*, *ICAM2*, *IL1R1*, *LGALS2*, *LSG1*, *RPL13A*, *RPS13*, *SGSH*; AUC >0,75) — на сепсис по сравнению с неосложнённой инфекцией. Этих трёх генных сигнатур достаточно для классификации послеоперационных результатов. Дифференциация сепсиса от всех других клинических проявлений с использованием всех 25 транскриптов позволила достичь AUC=0,84. Это исследование демонстрирует, что пациентов, перенёвших обширную плановую операцию, у которых развилась послеоперационная инфекция с дисфункцией органов (сепсис) или без неё, можно надёжно идентифицировать и дифференцировать от неинфицированных пациентов с помощью транскриптомики за 3 дня до постановки клинического диагноза [17].

Обычно транскриптомные исследования сепсиса сосредоточены на пациентах с клиническими признаками, требующими госпитализации в ОИТ, и отбор проб начинают после того, как у пациента подозревают инфекцию или сепсис. Выборочная хирургическая популяция пациентов идеально подходит для досимптоматического исследования на предмет поиска биомаркеров сепсиса с целью своевременного назначения лечения. Транскриптомные данные показывают, что изменения в экспрессии биомаркеров хозяина являются предиктором более поздних осложнений, связанных с инфекцией. Общий набор генов обнаруживает изменения в течение 3-дневного доклинического периода, но отдельные гены ежедневно давали ещё более сильные сигналы [17].

В транскриптоме периферической крови при сепсисе идентифицированы дифференциально экспрессируемые гены, которые Киотской энциклопедией генов и геномов (KEGG) отнесены к категориям «иммунный ответ», «метаболизм», «окислительное фосфорилирование», «регуляция аутофагии», «VEGF-сигналинг». Взаимодействие иммунного ответа с молекулярными механизмами аутофагии, VEGF-сигналинга, окислительного стресса и метаболизма может быть основным фактором, ведущим к прогрессированию сепсиса. По результатам использования различных методов биоинформатического анализа в диагности-

ческую модель включены 25 генов с максимально различающимися уровнями экспрессии. AUC-сигнатуры из 25 генов составила 0,905 в обучающем наборе и 0,7955 — в валидационном, т.е. модель на основе 25 генов достаточно точно диагностирует сепсис. Среди них гены *ANKRD22*, *GPR84*, *GYG1*, *BLOC1S1*, *CARD11*, *NOG* и *LRG1* дополнительно идентифицированы на основе AUC=0,95 как наиболее релевантные гены-хабы, ассоциированные с молекулярными субтипами сепсиса. У пациентов с сепсисом наблюдаются высокие уровни экспрессии генов *ANKRD22*, *GPR84*, *GYG1*, *BLOC1S1* и *LRG1*, тогда как экспрессия генов *NOG* и *CARD11* резко снижена. Результаты анализа показали, что эти 7 узловых генов могут быть маркерами для ранней диагностики сепсиса. Полученные результаты нуждаются в подтверждении *in vivo* и в клинических исследованиях [18].

В проспективном обсервационном исследовании продемонстрирована клиническая полезность для диагностики инфекций сигнатуры из 11 генов SepsisMetaScore (6 генов с повышенной экспрессией — *CEACAM1*, *ZDHHC19*, *C9orf95*, *GNA15*, *BATF*, *C3AR1* и 5 генов с пониженной экспрессией — *KIAA1370*, *TGFBI*, *MTCH1*, *RPGRIP1*, *HLA-DPB1*) в репрезентативной продольной когорте пациентов с тяжёлыми травмами из хирургических ОИТ. Панель генов SepsisMetaScore способна точно отличить острое инфекционное воспаление от стерильного воспаления с AUC=0,92 и значительно превосходит точность диагностики по уровням прокальцитонина с AUC=0,53 в начале инфекции. Эффективность SepsisMetaScore в выявлении пациентов с риском развития сепсиса должны подтвердить будущие масштабные клинические испытания [19].

Для определения состояния хирургических пациентов с клинически подтверждённым сепсисом использовали показатель тяжести состояния IMX-SEV-2, который эквивалентен и часто лучше других классификаторов для прогнозирования клинических исходов. Алгоритм IMX-SEV-2 представляет собой компонент мультибиомаркерного подхода, основанного на тест-системе InSep (Inflammatix, Burlingame, США), предназначенной для диагностики в месте оказания медицинской помощи с коротким временем обработки. Тест InSep на острую инфекцию и сепсис, в котором используются алгоритмы машинного обучения IMX-SEV (показатель тяжести, обученный на 30-дневной летальности) и IMX-BVN для диагностики инфекции,

анализирует 29 мРНК иммунной системы человека для определения вероятности бактериальной или вирусной инфекции, тяжести состояния и оценки вероятности смерти в течение 30 дней. Транскриптомный классификатор IMX-SEV-2 интерпретирует индивидуальные уровни мРНК 29 генов, описанных в нескольких диагностических/прогностических модулях сепсиса: 1) «усиление инфекции»: *CEACAM1*, *ZDHHC19*, *C9orf95*, *GNA15*, *BATF*, *C3AR1*; 2) «подавление инфекции»: *KIAA1370*, *TGFBI*, *MTCH1*, *RPGRIP1*, *HLA-DPB1*; 3) «бактериально-вирусное усиление»: *HK3*, *TNIP1*, *GPA1*, *CTSB*; 4) «бактериально-вирусное подавление»: *IFI27*, *JUP*, *LAX1*; 5) «повышение летальности»: *DEFA4*, *CD163*, *RGS1*, *PER1*, *HIF1A*, *SEPP1*, *C11orf74*, *CIT*; 6) «снижение летальности»: *LY86*, *TST*, *KCNJ2*. Индекс IMX-SEV-2 коррелирует с другими показателями воспалительной реакции (уровень IL-6) и физиологических нарушений по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; оценка физиологических нарушений и риска смерти в ОИТ), так как он основан на транскриптомных изменениях, которые количественно определяют величину воспалительной реакции в образцах крови, собранных через 12–24 часа от начала предполагаемого сепсиса, а результаты легко интерпретировать и использовать врачом в течение 30 минут. Анализ этого набора мРНК предоставит врачу информацию для обновления и адаптации стратегии интенсивной терапии к индивидуальным потребностям пациента. Результат «низкая степень тяжести» может быть рассмотрен для подхода «продолжать курс лечения», тогда как результат «высокая степень тяжести» — для более раннего и агрессивного вмешательства по поддержке органов [20].

На основании клинических и микробиологических критериев K.L. Kalantar и соавт. [21] распределили пациентов в критическом состоянии в группы пациентов с сепсисом и пациентов с SIRS. Затем авторы провели комплексное секвенирование метагеномной РНК и ДНК хозяина и патогена из цельной крови и плазмы пациентов и создали универсальный диагностический классификатор сепсиса на основе сигнатур генной экспрессии. Из 62 дифференциально экспрессируемых генов плазмы 28 были значимыми в анализе цельной крови. Примечательно, что некоторые из наиболее дифференциально экспрессируемых генов ранее зарегистрированы как биомаркеры сепсиса (например, усиленная экспрессия *CD177*, подавленная экспрессия *HLA-DRA*), что предполагает биологи-

чески значимую транскриптомную сигнатуру плазменной РНК. В табл. 1 приведены 50 наиболее часто дифференциально экспрессируемых генов из транскриптома цельной крови пациентов с микробиологически подтверждённым сепсисом и пациентов без признаков инфекции (с неинфекционным системным воспалением).

Анализ обогащения набора генов — метод, который идентифицирует в наборе данных группы генов с общими биологическими функциями, — продемонстрировал у пациентов с сепсисом активацию генов, связанных с дегрануляцией нейтрофилов, сигналингом врождённого иммунитета, сопутствующим подавлением путей, связанных с трансляцией и процессингом рибосомной РНК. Разработанная интегральная диагностическая модель идентифицирует 99% случаев микробиологически подтверждённого сепсиса и предсказывает сепсис в 74% подозреваемых и 89% неопределённых случаев. Таким образом, интеграция транскриптома хозяина и метагеномного обнаружения патогенов по нуклеиновым кислотам цельной кро-

ви является перспективным инструментом для диагностики сепсиса [21].

Пациенты с сепсисом могут быть стратифицированы по степени риска на основе их профилей генной экспрессии на момент постановки диагноза. Транскриптомные модели отражают биологические реакции пациента и являются потенциально ценным клиническим инструментом для прогноза и определения дисфункции хозяина, ответственной за сепсис. Предикторы, основанные на экспрессии генов в цельной крови, добавляют значительную прогностическую ценность к стандартным клиническим показателям, хотя не обязательно представляют собой ключевые узлы в патофизиологии сепсиса. Анализ дифференциально экспрессируемых генов из четырёх прогностических моделей (табл. 2) позволил получить интегральную модель из 58 генов (31 активированный и 27 подавленных) [22].

Результаты исследования подтверждают ассоциацию сепсиса с незрелыми нейтрофилами и воспалением, так как отмечается повышение уровня

Таблица 1 / Table 1

**Дифференциально экспрессируемые при сепсисе гены цельной крови /
Whole blood genes differentially expressed in sepsis**

<i>VPS26C</i>	<i>PCOLCE2</i>	<i>MTF1</i>	<i>FIG4</i>	<i>CAPG</i>
<i>RCAN1</i>	<i>VSTM1</i>	<i>PIK3AP1</i>	<i>HP</i>	<i>PPM1M</i>
<i>SDHC</i>	<i>MS4A4A</i>	<i>ZNF438</i>	<i>DACH1</i>	<i>ITGA7</i>
<i>RUNX1</i>	<i>CYP19A1</i>	<i>NLRC4</i>	<i>FAM151B</i>	<i>AP3B2</i>
<i>PLAC8</i>	<i>SEL1L3</i>	<i>CARD6</i>	<i>DDIAS</i>	<i>ANKRD34E</i>
<i>LAIR1</i>	<i>PLEKHG1</i>	<i>DRAM1</i>	<i>PDLIM5</i>	<i>DYTN</i>
<i>COX15</i>	<i>ELMOD3</i>	<i>SYNE1</i>	<i>KCNE1B</i>	<i>PECR</i>
<i>GALNT2</i>	<i>KLHL6</i>	<i>MICU1</i>	<i>EMILIN2</i>	<i>KCTD21</i>
<i>PDGFC</i>	<i>TRIP4</i>	<i>ACER3</i>	<i>SPATC1</i>	<i>PNPLA1</i>
<i>TDRD9</i>	<i>PGM2</i>	<i>SLC25A24</i>	<i>GBA</i>	<i>PITHD1</i>

Таблица 2 / Table 2

**Прогностические модели, основанные на экспрессии генов в цельной крови /
Predictive models based on gene expression in whole blood**

Модель	Направление изменения экспрессии	Гены
Duke	Усиление (5 генов)	<i>TRIB1, CKS2, MKI67, POLD3, PLK1</i>
	Подавление (13 генов)	<i>TGFBI, LY86, CST3, CBFA2T3, RCBTB2, TST, CX3CR1, CD5, MTMR11, CLEC10A, EMR3, DHRS7B, CEACAM8</i>
Sage LR	Усиление (9 генов)	<i>CFD, DDIT4, DEFA4, IFI27, IL1R2, IL8, MAFF, OCLN, RGS1</i>
	Подавление (9 генов)	<i>AIM2, APH1A, CCR2, EIF5A, GSTM1, HIST1H3H, NT5E, RAB40B, VNN3</i>
Sage RF	Усиление (13 генов)	<i>B4GALT4, BPI, CD24, CEP55, CTSG, DDIT4, G0S2, MPO, MT1G, NDUFV2, PAM, PSMA6, SEPP1</i>
	Подавление (4 гена)	<i>ABCB4, CTSS, IKZF2, NT5E</i>
Stanford	Усиление (8 генов)	<i>DEFA4, CD163, PER1, RGS1, HIF1A, SEPP1, C11orf74, CIT</i>
	Подавление (4 гена)	<i>LY86, TST, OR52R1, KCNJ2</i>

нейтрофильного хемоаттрактанта IL-8 и экспрессии генов, кодирующих нейтрофильные антимикробные белки (*DEFA4*, *BPI*, *CTSG*, *MPO*). Эти протеазы азурофильных гранул могут указывать на присутствие очень незрелых нейтрофилов (метамиелоцитов) в крови. Многие из этих генов также участвуют в образовании нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NET), приводящем к нетозу (NETosis, форма гибели нейтрофилов). Наряду с иммунными изменениями происходят изменения в экспрессии генов, связанных с гипоксией и энергетическим обменом (*HIF1A*, *NDUFV2*, *TRIB1*). Особый интерес представляет повышение экспрессии *HIF1A*, транскрипционного фактора, индуцированного гипоксией. Эта активация может свидетельствовать либо об усилении цитопатической гипоксии у пациентов с сепсисом, которая прогрессирует до летального исхода, либо о смещении окислительного метаболизма по типу эффекта Варбурга, либо о том и другом. Модификация эффекта Варбурга из-за сепсиса связана с иммунной активацией и иммунодисфункцией. Для подтверждения полученных результатов потребуются проспективные клинические испытания [22].

Сепсис характеризуется гиперактивацией врождённого и нарушением адаптивного иммунитета. Анализ субпопуляций септических лейкоцитов помогает уточнить патогенез заболевания. В частности, состояние пациентов ОИТ с сепсисом отличается от состояния пациентов без сепсиса экстренным гранулопозом, приводящим к увеличению соотношения несегментоядерных (незрелых) и сегментоядерных (зрелых) нейтрофилов в кровотоке. В кровотоке появляются типы гранулоцитарных клеток, которые подавляют Т-клеточный ответ и проявляют другие иммуносупрессивные свойства, тем самым увеличивая риск внутрибольничных инфекций [23]. Тяжёлая органная дисфункция при сепсисе может индуцировать гранулопоз и соответственно изменять экспрессию генов в цельной крови. R. Almansa и соавт. [24] сообщили о корреляции экспрессии генов *ELANE*, *MPO* и *CTSG*, *MMP8* с оценкой по шкале SOFA у хирургических пациентов с сепсисом. Исследование экспрессии генов цельной крови у послеоперационных пациентов ОИТ выявило классификатор из шести генов, включая гранулоспецифичные гены *LCN2*, *LTF*, *OLFM4* и *MMP8*, который превосходит С-реактивный белок, прокальцитонин и количество нейтрофилов по способности выявлять пациентов с послеоперационным септи-

ческим шоком [25]. Транскрипционные профили гранулоцитов отражают постепенное увеличение уровней экспрессии гранулярных маркеров от наименьшего у дооперационных пациентов до повышенного у пациентов с SIRS и ещё более — у пациентов с сепсисом. Три гранулоспецифичных гена (*OLFM4*, *LTF* и *LCN2*) показали менее чем двукратные различия при SIRS по сравнению с дооперационными пациентами, но более чем десятикратно повышенные уровни при сепсисе по сравнению как с SIRS, так и с дооперационным контролем. Гены с повышенной экспрессией при сепсисе по сравнению с SIRS при поступлении в ОИТ представляют собой ключевые сигнатурные гены ранней терминальной гранулоцитарной дифференцировки, а не активации нейтрофилов, как считали ранее на основании классификаторов генов цельной крови при сепсисе [26]. Это функциональное различие согласуется с известными генными классификаторами сепсиса, которые содержат сигнатурный ген азурофильных гранул *PLAC8* [23].

Отбор и валидация генов, дифференциально экспрессирующихся при сепсисе и SIRS, выявили эндолизосомальные ассоциации при сепсисе. На основании транскриптомных данных онтологическая категория «Лизосома» идентифицирована в KEGG как ведущий путь иммунной дисфункции, ассоциированный с сепсисом. Экспрессия сигнатурных генов азурофильных гранул повышена при сепсисе, но не при SIRS, среди них лизосомальные гены *CTSA*, *HEXA*, *GUSB* и *RNASE2*. Этот паттерн экспрессии объясняется большим количеством в крови как промиелоцитов, так и миелоцитов при сепсисе, чем при SIRS. Нельзя исключить, что и зрелые гранулоциты могут внести свой вклад в транскрипционные различия. Это подтверждается повышенной экспрессией эндолизосомальных дифференциально экспрессируемых генов *GUSB*, *HEXA* и *LAIR1* в нейтрофилах крови высокой плотности у пациентов с сепсисом в ОИТ [23].

МЕТАБОЛОМНЫЕ МАРКЕРЫ

Сепсис метаболически характеризуется митохондриальной дисфункцией с активацией и гликолиза, и цикла трикарбоновых кислот. Повышенная потребность в энергии и окислительный стресс приводят к изменениям в метаболизме белков и аминокислот. Ведётся поиск метаболитов, которые различают нозологические единицы, такие как дифференциация сепсиса от SIRS и здорового контроля или выживших после сепсиса от невы-

живших. Например, L.B. Kosyakovsky с колл. [27] измерили уровни 411 метаболитов плазмы у пациентов с сепсисом и с помощью метода машинного обучения по шкале значимости выделили 13 молекул, ассоциированных с 28-дневной летальностью: лактат, билирубин, фенилаланин, гликолитохолатсульфат, гликохенодезоксихолат, 3-гидроксиизобутират, кинуренин, индолацетат, β-гидроксиизовалерат, таурохоленат сульфат, 3-метокситирозин, фукоза и гидроксиизовалероилкарнитин. Эти метаболиты связаны с метаболическими путями триптофана, пирувата, фенилаланина, пентозофосфата и желчных кислот [27].

Метаболиты плазмы, особенно в метаболических путях, связанных со смертью (death-related metabolic pathways DRMP), различаются у выживших и невыживших после сепсиса. Аберрантными метаболическими реакциями, имеющими наибольшее влияние на летальность сепсиса, являются митохондриальная дисфункция, распад белков и ДНК, а также неконтролируемые воспалительные и иммунные реакции, которые активируют DRMP. Агрегация метаболитов в DRMP приводит к недостаточности органов и, в конечном итоге, к смерти. Пациенты, не пережившие сепсис, обычно имеют значительно более высокие уровни циркулирующих аминокислот с разветвлённой цепью в плазме и сыворотке. Это различие, вероятно, вызвано системным неконтролируемым протеолизом при сепсисе, который способствует повреждению клеток и дисфункции органов. Кроме того, транскриптомный анализ показал повышенную экспрессию генов, связанных с протеасомной деградацией у неперезживших сепсис [22]. К DRMP относятся лизофосфолипидный, митохондриальный и аминокислотный метаболизм. В качестве потенциальных биомаркеров в ROC-анализ включили изолейцин и аланин (аминокислотный метаболизм, AUC=0,84), ацетилкарнитин, молочную и пировиноградную кислоту (митохондриальный метаболизм, AUC=0,78), лизофосфатидилглицерин и лизофосфатидилхолин (метаболизм лизофосфолипидов, AUC=0,77). В метаанализе 21 когорты (1287 пациентов) сепсиса и 2509 метаболитов предсказание смерти с использованием DRMP дало объединённое значение AUC=0,81. Анализ DRMP сводит к минимуму расхождения результатов, полученных с помощью различных метаболомных методов, и является более практичным, чем исследование биомаркеров крови, для прогнозирования смертности от сепсиса [28].

Сепсис приводит к гиперметаболизму, высоким затратам энергии из-за повышенных метаболических потребностей. Из-за гиперметаболического состояния, связанного с сепсисом, аминокислотный состав сыворотки крови, отражающий белковый обмен, у больных с сепсисом достоверно отличается от такового у здоровых лиц и больных с неинфекционным воспалением, поэтому и концентрация аминокислот в сыворотке крови у больных с сепсисом и здоровых людей может различаться. Примером того, как метаболомика, включающая в себя анализ нутриентов, может применяться в клинической медицине, является исследование S. Ahn и соавт. [29]. Используя масс-спектрометрию, авторы измерили сывороточные уровни аминокислот и выбрали аминокислоты-кандидаты, которые составили биомаркер сепсиса, основанный на профилировании аминокислот. Изменения концентрации аминокислот, составляющих многофакторный индекс, индуцируются вскоре после бактериального стимула. Наиболее эффективная формула, которая включает в себя аргинин, фенилаланин и коэффициент кинуренин/триптофан, валидирована в независимой когорте пациентов с сепсисом с AUC=0,931. Сгенерированный многомерный индекс имеет потенциал прогностического биомаркера, который можно использовать в клинической практике. Поскольку уровни аминокислот в крови являются динамическим показателем и непосредственно отражают физиологическое состояние организма, это может быть преимуществом многомерного индекса, разработанного в этом исследовании.

Аминокислоты триптофан, аргинин и фенилаланин, а также их токсичный метаболит кинуренин, включённые в многофакторный индекс, тесно связаны с метаболическими процессами у больных с сепсисом. Интерферон-γ активирует катаболическое превращение триптофана в кинуренин при сепсисе, поэтому высокий уровень кинуренина и низкий уровень триптофана можно использовать в качестве индикаторов сепсиса. Активация нитрооксидсинтетазы и синтеза оксида азота приводит к усиленному потреблению аргинина, который используется в качестве донора азота. Патопатология сепсиса ассоциирована с фенилаланином. У пациентов с тяжёлой системной инфекцией и повышенным уровнем фенилаланина смертность значительно выше (OR=10). Одно из возможных объяснений состоит в том, что в ответ на тяжёлую инфекцию происходит выброс катехоламинов. Ад-

реналин снижает активность фенилаланингидроксилазы, что может привести к накоплению фенилаланина. Таким образом, патофизиологические механизмы, ассоциированные с этими аминокислотами, тесно связаны с инфекцией, что делает многомерный аминокислотный индекс полезным для различения сепсиса от неинфекционного воспалительного состояния. Хотя детали ассоциаций между инфекцией и этими аминокислотами ещё не установлены, в исследовании S. Ahn и соавт. [29] аминокислотный индекс дифференцировал пациентов с сепсисом и SIRS, состоянием, едва отличимым от сепсиса. Добавление других аминокислот не привело к дальнейшему повышению клинической эффективности индекса.

Изменения метаболизма стероидов при сепсисе сложным и зависящим от времени образом влияют на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, адекватная реакция которой на тяжёлые инфекции и сепсис имеет первостепенное значение. Тест на кортикотропин используется для оценки адренкортикального резерва и прогнозирования смертности при септическом шоке [30].

Продемонстрированы опосредованное воспалительными медиаторами снижение синтеза кортикотропина, пролонгированный метаболизм кортикостероидов и снижение чувствительности тканей к стероидам при сепсисе [31]. Исследование глюкокортикоидных и минералокортикоидных стероидов до и после стимуляции аналогом кортикотропина подтверждает хорошо известные и даёт новые данные о функции надпочечников при сепсисе. И глюкокортикоидный, и минералокортикоидный пути активируются при сепсисе, на что указывают повышенные концентрации 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона до стимуляции кортикотропином. Это приводит к повышенному уровню кортизола (но не кортикостерона) по сравнению со здоровыми людьми. После стимуляции кортикотропином ответ кортикостерона ослаблен у больных с сепсисом, а самый низкий кортикостероновый ответ на стимуляцию кортикотропином у пациентов, умерших в стационаре, достоверно отличается от реакций у выживших после сепсиса. Избыток кортизола над кортикостероном после стимуляции кортикотропином связан с повышенным риском развития септического шока и смерти у пациентов, не получавших гидрокортизон. Новым открытием в этом исследовании является нарушение минералокортикоидного стероидогенеза в начале сепсиса. Хотя уровни 11-дезоксикор-

тикостерона (предшественника кортикостерона) были повышены, это не приводило к повышению уровня кортикостерона. Отсутствие эффекта кортикотропина отчётливо выявило это нарушение синтеза кортикостерона, несмотря на высокие уровни предшественников. Такие состояния, как сепсис, по-видимому, препятствуют стимуляции синтеза кортикостерона кортикотропином. Примечательно, что 11 β -гидроксилаза, которая катализирует превращение 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон, локализуется на внутренней митохондриальной мембране. Возможно, митохондриальная дисфункция, которая обычно возникает при сепсисе, нарушает этот ферментативный этап. Кортикостерон и отношение кортизола к кортикостерону, которое отражает баланс активации как глюкокортикоидного, так и минералокортикоидного путей, идентифицированы как хорошие предикторы клинического исхода после стимуляции кортикотропином. Супрессия минералокортикоидного пути по сравнению с активацией глюкокортикоидного пути и, соответственно, слишком высокое отношение кортизола к кортикостерону ассоциированы с худшим клиническим исходом. Стимулированное кортикотропином отношение кортизола к кортикостерону $>32,2$ предсказывает внутрибольничную смертность (AUC=0,8; чувствительность 83%, специфичность 78%), а также риск развития шока и 90-дневную летальность [30].

МикроРНК ПРИ СЕПСИСЕ

МикроРНК (miR) представляют собой небольшие молекулы РНК, которые таргетируют мРНК для деградации или ингибирования их трансляции. Благодаря этой способности, микроРНК играют ключевую роль в регуляции множества биологических процессов и клеточных функций, таких как развитие, дифференцировка, гибель клеток и старение, нарушение регуляции их экспрессии связано с развитием онкологических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и метаболических заболеваний. За последние 10 лет выяснилось, что микроРНК являются важным участником патогенеза сепсиса. Для сепсиса характерны ранняя иммунная гиперактивация и поздняя иммуносупрессия. Соответственно, микроРНК, обладающие противовоспалительной активностью, могут быть полезны при раннем сепсисе, но вредны при позднем. Напротив, микроРНК, обладающие провоспалительной активностью, могут быть вредными при раннем сепсисе, но полезными при позднем. Инфек-

ция и стресс модулируют экспрессию микроРНК. Стабильность, простая структура и экспрессия микроРНК в крови и других биологических жидкостях делают их перспективными биомаркерами сепсиса и терапевтическими мишенями [32]. Изучение роли микроРНК в патогенезе сепсиса даёт уникальную возможность открытия новых способов диагностики, прогнозирования и лечения этого заболевания.

Клинически значимые сигнатуры микроРНК в периферической крови

Т-клетки пациентов с сепсисом обладают иммуносупрессивными свойствами, так как экспрессия провоспалительных miR-150 и miR-342 подавлена, в то время как множество противовоспалительных микроРНК, таких как miR-15а и miR-16, активировано. MiR-143 и miR-150 экспрессируются преимущественно в Т-клетках, но сохраняют сильную дискриминационную способность в цельной крови и являются перспективным маркером иммуносупрессии Т-клеток. При септическом шоке экспрессия miR-34а значительно повышена, в то время как экспрессия miR-15а и miR-27а снижена. Комбинированная экспрессия этих трёх микроРНК предсказывает септический шок с AUC=0,78. Анализ *in silico* показал, что эта сигнатура регулирует гены, участвующие в сигналинге VEGF, MAPK и NF-κB, клеточном цикле и апоптозе эндотелиальных клеток. Комбинация сывороточных микроРНК (miR-15а, miR-16, miR-193* и miR-483-5p) и клинических показателей сепсиса предсказывает 28-дневную выживаемость с чувствительностью 88,5% и специфичностью 90,4%. В целом эти результаты указывают на то, что циркулирующие микроРНК могут служить маркером скрининга и мониторинга прогрессирования сепсиса [33].

Во многих исследованиях сообщалось, что микроРНК отличают здоровых доноров от пациентов с сепсисом; отличают сепсис от неинфекционного воспаления; коррелируют с клиническими показателями и секрецией цитокинов; предсказывают смертность. В последнее десятилетие микроРНК находились в центре внимания исследователей сепсиса. Понимание способов действия и влияния микроРНК на воспалительную и антимикробную защиту возросло, что, однако, пока не повлияло на практику лечения сепсиса. Возможно, в будущем стратегии вмешательства с миметиками или антагомирами микроРНК помогут сбалансировать нерегулируемый ответ пациента во время сепсиса.

В идеале полиморфизмы микроРНК также должны быть исследованы. Сепсис представляет собой гетерогенный синдром. Медиаторы, вредные в ранней фазе сепсиса, могут быть полезными в более поздней иммуносупрессивной фазе. Этот принцип распространяется и на микроРНК. Некоторым микроРНК приписывают как про-, так и противовоспалительную активность. Это может объясняться многими причинами, в том числе различиями между условиями *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, исследуемыми органами и типами клеток, а также кинетикой. Именно поэтому в настоящее время клиническое использование микроРНК при сепсисе нереалистично. Потребуется дальнейшие исследования, чтобы безопасно рекомендовать использование микроРНК в качестве биомаркера сепсиса. К сожалению, до сих пор отсутствуют данные клинических исследований сепсиса на основе микроРНК [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сепсис остаётся пока недостаточно изученным синдромом, в отношении которого патогенетическая терапия не разработана до конца. Хотя за последние десятилетия и появилось понимание исключительной сложности патогенеза этого синдрома, накопленные знания всё ещё не нашли воплощения в эффективных методах лечения. Достижения в «омиксных» технологиях молекулярного профилирования позволяют проводить одно-временный многомерный анализ на нескольких молекулярных уровнях, таких как РНК, белки, липиды и другие метаболиты. Предполагается, что в следующей итерации определения сепсиса — «Сепсис-4» — сепсис и септический шок будут определяться не как синдром, а скорее, как группа идентифицируемых заболеваний, каждое из которых характеризуется специфическими клеточными изменениями и биомаркерами. Основными задачами будут стратификация патофизиологических групп в популяции пациентов, которые в настоящее время классифицируются как «септические», и определение терапевтической мишени (мишеней) у отдельного пациента.

Молекулярные механизмы патогенеза сепсиса и его последствий до сих пор определены не полностью. Разработка и внедрение методов прецизионной медицины для пациентов с сепсисом, при которой терапия определяется биомаркерами, отражающими патогенез сепсиса у конкретного больного, будет целью исследований в ближайшие годы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.Г. Щербак, А.С. Голота — написание текста статьи; А.М. Сарана, С.В. Макаренко, Д.А. Воложанин, А.А. Рудь — написание и редактирование текста статьи; Т.А. Камилова, А.М. Сарана — поисково-аналитическая работа, обсуждение и редактирование текста рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. S.G. Shcherbak, A.S. Golota — writing the manuscript; A.M. Sarana, S.V. Makarenko, D.A. Vologzhanin, A.A. Rud' — revision and writing the manuscript; T.A. Kamilova, A.M. Sarana — search and analytical work, revision the manuscript. 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

- Miao H, Chen S, Ding R. Evaluation of the molecular mechanisms of sepsis using proteomics. *Front Immunol.* 2021;12:733537. doi: 10.3389/fimmu.2021.733537
- Vincent JL. Emerging paradigms in sepsis. *EBioMed.* 2022;86:104398. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104398
- Van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis. *Immunity.* 2021;54(11):2450–2464. doi: 10.1016/j.immuni.2021.10.012
- Pilar-Orive J, Astigarraga I, Azkargorta M, et al. A three-protein panel to support the diagnosis of sepsis in children. *J Clin Med.* 2022;11(6):1563. doi: 10.3390/jcm11061563
- Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis. More than just fever and leukocytosis: A narrative review. *Crit Care.* 2022;26(1):14. doi: 10.1186/s13054-021-03862-5
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
- Xu W, Huo J, Chen G, et al. Association between red blood cell distribution width to albumin ratio and prognosis of patients with sepsis: A retrospective cohort study. *Front Nutr.* 2022;9:1019502. doi: 10.3389/fnut.2022.1019502
- Hou H, Yang J, Han Z, et al. Predictive values of the SOFA score and procalcitonin for septic shock after percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis.* 2022;50(6):729–735. doi: 10.1007/s00240-022-01366-7
- Spoto S, Fogolari M, De Florio L, et al. Procalcitonin and MR-proadrenomedullin combination in the etiological diagnosis and prognosis of sepsis and septic shock. *Microb Pathog.* 2019;137:103763. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103763
- Tan M, Lu Y, Jiang H, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem.* 2019;120(4):5852–5859. doi: 10.1002/jcb.27870
- Jeong YK, Kim EY. Predictive role of changes in presepsin and early sepsis in ICU patients after abdominal surgery. *J Surg Res.* 2022;278:207–215. doi: 10.1016/j.jss.2022.04.072
- Bosch F, Schallhorn S, Miksch RC, et al. The prognostic value of presepsin for sepsis in abdominal surgery: A prospective study. *Shock.* 2020;54(1):56–61. doi: 10.1097/SHK.0000000000001479
- Lee S, Song J, Park DW, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin and procalcitonin in non-infectious organ failure, sepsis, and septic shock: A prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):8. doi: 10.1186/s12879-021-07012-8
- Kang J, Gong P, Zhang XD, et al. Early differential value of plasma presepsin on infection of trauma patients. *Shock.* 2019;52(3):362–369. doi: 10.1097/SHK.0000000000001269
- Pilar-Orive J, Astigarraga I, Azkargorta M, et al. A three-protein panel to support the diagnosis of sepsis in children. *J Clin Med.* 2022;11(6):1563. doi: 10.3390/jcm11061563
- Wang C, Li Q, Tang C, et al. Characterization of the blood and neutrophil-specific microbiomes and exploration of potential bacterial biomarkers for sepsis in surgical patients. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9(4):1343–1357. doi: 10.1002/iid3.483
- Lukaszewski RA, Jones HE, Gersuk VH, et al. Presymptomatic diagnosis of postoperative infection and sepsis using gene expression signatures. *Intensive Care Med.* 2022;48(9):1133–1143. doi: 10.1007/s00134-022-06769-z
- Lai Y, Lin C, Lin X, et al. Comprehensive analysis of molecular subtypes and hub genes of sepsis by gene expression profiles. *Front Genet.* 2022;13:884762. doi: 10.3389/fgene.2022.884762
- Thair S, Mewes C, Hinz J, et al. Gene expression-based diagnosis of infections in critically ill patients-prospective validation of the SepsisMetaScore in a longitudinal severe trauma cohort. *Crit Care Med.* 2021;49(8):e751–e760. doi: 10.1097/CCM.0000000000005027
- Brakenridge SC, Efron PA, Cox MC, et al. Current epidemiology of surgical sepsis: Discordance between inpatient mortality and 1-year outcomes. *Ann Surg.* 2019;270(3):502–510. doi: 10.1097/SLA.0000000000003458
- Kalantar KL, Neyton L, Abdelghany M, et al. Integrated host-microbe plasma metagenomics for sepsis diagnosis in a prospective cohort of critically ill adults. *Nat Microbiol.* 2022;7(11):1805–1816. doi: 10.1038/s41564-022-01237-2
- Sweeney TE, Perumal TM, Henao R, et al. A community approach to mortality prediction in sepsis via gene expression analysis. *Nat Commun.* 2018;9(1):694. doi: 10.1038/s41467-018-03078-2
- Velásquez SY, Coulibaly A, Sticht C, et al. Key signature genes of early terminal granulocytic differentiation distinguish sepsis from systemic inflammatory response syndrome on intensive care unit admission. *Front Immunol.* 2022;13:864835. doi: 10.3389/fimmu.2022.864835
- Almansa R, Heredia-Rodríguez M, Gomez-Sanchez E, et al. Transcriptomic correlates of organ failure extent in sepsis. *J Infect.* 2015;70(5):445–456. doi: 10.1016/j.jinf.2014.12.010
- Martínez-Paz P, Aragón-Camino M, Gómez-Sánchez EA, et al. Distinguishing septic shock from non-septic shock in post-surgical patients using gene expression. *J Infect.* 2021;83(2):147–155. doi: 10.1016/j.jinf.2021.05.039

26. Schaack D, Siegler BH, Tamulyte S, et al. The immunosuppressive face of sepsis early on intensive care unit-A large-scale microarray meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198555. doi: 10.1371/journal.pone.0198555
27. Kosyakovsky LB, Somerset E, Rogers AJ, et al. Machine learning approaches to the human metabolome in sepsis identify metabolic links with survival. *Intensive Care Med Exp*. 2022;10(1):24. doi: 10.1186/s40635-022-00445-8
28. Wang J, Sun Y, Teng S, Li K. Prediction of sepsis mortality using metabolite biomarkers in the blood: A meta-analysis of death-related pathways and prospective validation. *BMC Med*. 2020;18(1):83. doi: 10.1186/s12916-020-01546-5
29. Ahn S, Lee SH, Chung KS, et al. Development and validation of a novel sepsis biomarker based on amino acid profiling. *Clin Nutr*. 2021;40(6):3668–3676. doi: 10.1016/j.clnu.2021.05.008
30. Briegel J, Möhnle P, Keh D, et al. Corticotropin-stimulated steroid profiles to predict shock development and mortality in sepsis: From the HYPRESS study. *Crit Care*. 2022;26(1):343. doi: 10.1186/s13054-022-04224-5
31. Van den Berghe G, Téblick A, Langouche L, Gunst J. The hypothalamus-pituitary-adrenal axis in sepsis- and hyperinflammation-induced critical illness: Gaps in current knowledge and future translational research directions. *EBioMed*. 2022;84:104284. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104284
32. Antonakos N, Gilbert C, Théroude C, et al. Modes of action and diagnostic value of miRNAs in sepsis. *Front Immunol*. 2022; 13:951798. doi: 10.3389/fimmu.2022.951798
33. Formosa A, Turgeon P, Dos Santos CC, et al. Role of miRNA dysregulation in sepsis. *Mol Med*. 2022;28(1):99. doi: 10.1186/s10020-022-00527-z

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Голота Александр Сергеевич, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург,
Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>;
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

Соавторы:

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>;
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

Воложанин Дмитрий Александрович, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>;
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

Камилова Татьяна Аскаровна, к.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6360-132X>;
eLibrary SPIN: 2922-4404; e-mail: kamilovaspb@mail.ru

Рудь Александр Анатольевич;
eLibrary SPIN: 4820-8345; e-mail: wph04@mail.ru

Сарана Андрей Михайлович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>;
eLibrary SPIN: 7922-2751; e-mail: asarana@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Aleksandr S. Golota, MD, PhD, Associate Professor;
address: 9B Borisova street, 197706 Sestroretsk,
Saint Petersburg, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>;
eLibrary SPIN: 7234-7870; e-mail: golotaa@yahoo.com

Co-authors:

Sergey G. Shcherbak, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>;
eLibrary SPIN: 1537-9822; e-mail: b40@zdrav.spb.ru

Dmitry A. Vologzhanin, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>;
eLibrary SPIN: 7922-7302; e-mail: volog@bk.ru

Tatiana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6360-132X>;
eLibrary SPIN: 2922-4404; e-mail: kamilovaspb@mail.ru

Aleksandr A. Rud';
eLibrary SPIN: 4820-8345; e-mail: wph04@mail.ru

Andrey M. Sarana, MD, PhD, Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>;
eLibrary SPIN: 7922-2751; e-mail: asarana@mail.ru

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПРИ КОКСАРТРОЗЕ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ

М.А. Горохов¹, Н.В. Загородний^{2, 3}, В.И. Кузьмин¹, Т.Г. Шарамко¹

¹ Многопрофильный медицинский центр Центрального банка Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, Москва, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

Радиочастотная денервация — это современное интервенционное эффективное воздействие на основной симптом многих заболеваний — боль. В обзоре описано применение радиочастотной денервации тазобедренного сустава для лечения коксартроза различных стадий. В результате анализа публикаций в электронных базах данных PubMed, eLibrary, CyberLeninka с 1990 по 2023 годы отобрано 15 научных статей о лечении коксартроза тазобедренного сустава методом радиочастотной денервации (302 пациента; 489 денерваций), на основании которых описано современное состояние этой актуальной проблемы. Особое внимание уделено характеристикам различных протоколов денервации и обоснованию выбора точек-мишеней для воздействия с позиции анатомии и иннервации тазобедренного сустава. Внедрение в работу практикующего врача метода направленного воздействия на суставные ветви запирающего и бедренного нервов способно увеличить период ремиссии коксартроза и сократить сроки нетрудоспособности при высоком уровне безопасности радиочастотной денервации для пациента.

Ключевые слова: тазобедренный сустав; радиочастотная денервация; коксартроз; боль в тазобедренном суставе.

Для цитирования: Горохов М.А., Загородний Н.В., Кузьмин В.И., Шарамко Т.Г. Возможности лечения методом радиочастотной денервации при коксартрозе различных стадий. *Клиническая практика*. 2023;14(2):79–87. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract202798>

Поступила 08.02.2023

Принята 24.04.2023

Опубликована 17.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

Хронический болевой синдром в тазобедренном суставе является весьма распространённым симптомокомплексом при обращении пациентов к врачам разных специализаций. Большинство из них испытывают боль в бедре, паховой и ягодичной области с характерными ограничениями при нагрузке в поражённой конечности и движениях в суставе. При этом хронический болевой синдром может быть вызван группой различных нозологий (асептический некроз головки бедренной кости, остеоартрит, ревматоидный артрит, инфекционный артрит и др.), объединённых в одно распространённое полиэтиологическое заболевание — коксартроз [1–4]. Многочисленные факторы риска, такие как пожилой возраст, женский пол, ожирение, травматизм, повторяющиеся перегрузки, слабость мышечного аппарата, курение [5],

играют определённую роль в его развитии и прогрессировании.

Наиболее распространённой на сегодняшний день является основанная на рентгенологических показателях классификация коксартроза по J. Kellgren и J. Lawrence (1957) [6], в которой выделены четыре стадии патологии.

Традиционное комплексное консервативное лечение коксартроза любой стадии (лечебная физкультура, физиотерапия, приём нестероидных противовоспалительных средств, внутрисуставное введение глюкокортикостероидов и гиалуроновой кислоты) часто не в состоянии полностью устранить хроническую боль в суставах, к тому же большинству пациентов с III–IV стадией противопоказан золотой стандарт хирургического лечения — эндопротезирование сустава — из-за тяжести сопутствующих заболеваний. Нельзя не отметить и тот

POSSIBILITIES OF TREATMENT BY RADIOFREQUENCY DENERVATION IN COXARTHROSIS OF VARIOUS STAGES

M.A. Gorokhov¹, N.V. Zagorodniy^{2, 3}, V.I. Kuzmin¹, T.G. Sharamko¹

¹ General Medical Center of the Bank of Russia, Moscow, Russian Federation

² Priorov Central institute for Trauma and Orthopedics, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

The scientific review presents the treatment of coxarthrosis of various stages by the radiofrequency denervations technique. Full-text articles were searched in open electronic databases PubMed, eLibrary, CyberLeninka for the maximum possible time interval for the time interval from 1990 to 2023. Fifteen scientific articles were selected, in which 302 patients were treated with 489 radiofrequency denervations of the hip joint. The authors provide information about the state of the problem with special attention to the characteristics of various denervation protocols and justification of the choice of target points for exposure from the standpoint of anatomy and innervation of the hip joint. RCD is a modern, interventional, and effective solution to the main symptom, which is pain, according to numerous studies. The introduction of targeted effects on the articular branches of the locking and femoral nerves by radiofrequency denervation into the work of a practitioner can increase the period of remission of exacerbation of coxarthrosis and shorten the period of disability with a high level of intervention safety for the patient. Conducting further research on the role of radiofrequency denervation in coxarthrosis is critical.

Keywords: hip joint; radiofrequency denervation; coxarthrosis; hip pain.

For citation: Gorokhov MA, Zagorodniy NV, Kuzmin VI, Sharamko TG. Possibilities of Treatment by Radiofrequency Denervation in Coxarthrosis of Various Stages. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2): 79–87. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract202798>

Submitted 08.02.2023

Revised 24.04.2023

Published 17.05.2023

факт, что у 15–20% прооперированных боль сохраняется и при отсутствии нарушения техники операции (асептическая нестабильность компонентов, инфекционно-воспалительные осложнения) [7].

Радиочастотная денервация (РЧД) описана в 1998 году как альтернативный способ лечения хронической боли в тазобедренных суставах на основе положительного опыта широко применяемой методики воздействия на боль при фасет-синдроме в вертебрологии группой отечественных учёных во главе с О.В. Акатовым [8]. РЧД может быть выполнена с помощью различных режимов — обычного, импульсного и охлаждённого [9].

РАДИОЧАСТОТНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ: АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВАХ

Методология поиска источников

Информационный поиск научной литературы производился с помощью открытых электронных баз данных PubMed (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov),

eLibrary (<https://www.elibrary.ru>), CyberLeninka (<https://cyberleninka.ru>) за временной интервал с 1990 по 2023 год.

Ключевые слова для поиска: «radiofrequency denervation of the hip» (радиочастотная денервация тазобедренного сустава); «radiofrequency ablation of the hip» (радиочастотная абляция тазобедренного сустава); «hip pain» (боль в тазобедренном суставе). На этапе первичного поиска отображена 21 публикация.

Критериями включения служили исследования разной степени доказательности: клинические случаи и серии клинических случаев, когортные и рандомизированные исследования. Критерии исключения: исследования на животных, отдельные мнения и правки.

На втором этапе исключены дублирующие статьи, статьи без полнотекстовой версии, а также работы, не удовлетворяющие в полной мере критериям включения.

Из полученного материала отобрано 15 полнотекстовых работ (табл. 1) [8, 10–23]. В обзор вклю-

Таблица 1 / Table 1
Резюме научных исследований по эффективности методики радиочастотной денервации, включённая в обзор /
Works included in the review

Авторы	Год публикации	Пациенты (РЧД), n	Группа сравнения	Возраст, лет	Суставные ветви нервов	Параметры воздействия РЧД	Срок наблюдения, мес	Результат (шкала оценки)	Осложнения
Okada [10]	1993	15	-	>60	Запирательный Бедренный Нерв квадратной мышцы бедра	120 сек при 80°C	12	Снижение боли в 14 случаях	-
Акатов [8]	1997	13 (15)	-	47–79	Запирательный	120 сек при 80°C	36	Снижение боли в 12 случаях	-
Шпилевой [11]	2001	40 (43)	-	31–75	Запирательный	120 сек при 90°C	1–30	Снижение боли у 90% пациентов	-
Kawaguchi [12]	2001	14	-	26–85	Запирательный (n=9) Запирательный + бедренный (n=5)	90 сек при 75–80°C	11	Снижение боли более чем на 60% у 11 пациентов	-
Malik [13]	2003	4	-	49–70	Запирательный + бедренный	90 сек при 60–80°C	3	Снижение боли по VAS; 30–70% улучшение функции у 3 пациентов	-
Rivera [14]	2012	18	-	-	Запирательный + бедренный	90 сек при 90°C	6	Снижение боли более чем на 50% у 8 пациентов по VAS, WOMAC, Harris Hip Score	-
Gupta [15]	2014	1 (2)	-	55	Запирательный + бедренный	120 сек (2 цикла) при 80°C	6	Снижение боли на 90% и 20–50%	-
Cortinas-Saenz [16]	2014	3	-	33–79	Запирательный + бедренный	90 сек при 90°C	6	Снижение боли на 50–80%	-
Kasliwal [17]	2014	1	-	25	Запирательный + бедренный	90 сек (2 цикла) при 80°C	6	Снижение боли на 80%	-

Таблица 1 / Table 1

Продолжение /
Continued

Авторы	Год публикации	Пациенты (РЧД), n	Группа сравнения	Возраст, лет	Суставные ветви нервов	Параметры воздействия РЧД	Срок наблюдения, мес	Результат (шкала оценки)	Осложнения
Chye [18]	2015	15+14	+	66±11	Запирательный + бедренный	180 сек (2 цикла) при 42°C	3	Улучшение по VAS, OHS в сравнении с контрольной группой	1 гематома
Tinnirello [19]	2018	14	-	32–89	Запирательный + бедренный	300 сек при 42°C	12	Улучшение по NRS, OHS. Снижение боли на 50% у 9 пациентов	2 гематомы
Karural [20]	2018	23 (52)	-	27–73	Запирательный + бедренный	Охлаждённый режим 180 сек при 75°C	6	Снижение боли >80%	1 неврит
Naber [21]	2019	11	-	28–66	Запирательный + бедренный	Охлаждённый режим 180 сек при 75°C	6–8	Снижение боли по VAS >50%	-
Karural [22]	2021	84 (235)	-	26–97	Запирательный + бедренный	Охлаждённый режим 180 сек при 75°C	12	Снижение боли по VAS >50% у 69% через 6 мес, у 52% — через 12 мес	3
Фищенко [23]	2021	46 (47)	-	38–77	Запирательный + бедренный	90 сек при 90°C	12	Снижение боли по VAS через 6 мес у 69,5%, через 12 мес у 56,5% пациентов. Улучшение по Harris Hip Score через 6 мес у 65,2%, через 12 мес у 58,6% пациентов	1 гематома, 2 гипостезии

Примечание. РЧД — радиочастотная денервация.
Note: РЧД — radiofrequency denervation.

чены оригинальные статьи, написанные на русском и английском языках. Остальные источники литературы отображают общие данные о болевом синдроме при коксартрозе.

Иннервация тазобедренного сустава

Вопрос эффективности методики РЧД напрямую зависит от особенностей иннервации тазобедренного сустава для максимального воздействия на нервные окончания, передающие болевой импульс с периферического отдела.

При изучении особенностей иннервации с позиции анатомии отмечено преобладающее участие в формировании боли суставных ветвей запирающего и бедренного нервов [24]. Проведено множество исследований иннервации тазобедренного сустава. Так, в работе канадских учёных во главе с А. Alzaharani [25] показано, что чувствительная иннервация капсулы тазобедренного сустава происходит главным образом от пояснично-крестцового сплетения и периферических нервных ветвей, включающих бедренный, запирающий, седалищный и верхний ягодичный нервы. Переднемедиальную область иннервирует суставная ветвь запирающего нерва, а суставная ветвь бедренного нерва отвечает за переднюю область, соответственно, задняя иннервация осуществляется за счёт суставной ветви от седалищного нерва, а ветви верхнего ягодичного нерва иннервируют заднебоковую капсулу тазобедренного сустава [26–28].

Исследования анатомии показали, что большая часть тазобедренного сустава получает чувствительную иннервацию за счёт многочисленных нервных окончаний запирающего и бедренного нервов, а седалищный и верхний ягодичный — только дополняют их. Пусковые очаги боли могут возникать во внутри- и внесуставных структурах (связки, хрящ, синовиальная оболочка, суставная губа, сумки, сухожилия и др.). Так, согласно исследованию Y.T. Kim и H. Azuma [29], суставная губа содержит значительное количество рецепторов — тельца Фатера–Пачини и тельца Гольджи–Маццони, а тельца Руффини и колбы Краузе сосредоточены в передневерхней и задневерхней части губы. Данные результаты могут объяснить наблюдения с различным направлением боли у пациентов с коксартрозом тазобедренного сустава, преимущественно в пах и переднемедиальную часть бедра, в редких случаях — в ягодицу, коленный сустав и даже в голень [30].

Анатомические мишени радиочастотной денервации

Большой интерес специалистов вызывает выбор доступа и расположение точек-мишеней для направления радиочастотной канюли с целью денервации. Последние данные анатомии иннервации и доли нервов в развитии общего болевого синдрома в тазобедренном суставе, согласно систематическому обзору по технике РЧД Р. Kumar и соавт. [31], свидетельствуют, что боль в паху и медиальной части бедра может быть уменьшена путём воздействия на суставную ветвь запирающего нерва, поместив кончик иглы передним или переднелатеральным доступом под рентген-контролем в месте соединения седалищной и лобковой кости с установкой в область запирающей борозды. Боль по наружной поверхности бедра и области трохантера блокируется воздействием на суставную ветвь бедренного нерва, когда кончик иглы проводится ниже передней подвздошной ости рядом с переднелатеральным краем тазобедренного сустава.

Коллектив авторов под руководством S. Locher [27] провёл в 2008 году анатомическое исследование на трупном материале, а также с помощью МРТ-моделирования для оценки оптимального доступа игл-канюль к запирающему нерву. В заключении авторы предложили косое направление игл с приближением к параллельному расположению относительно нервного волокна для минимизации повреждений сосудов (бедренный нерв и артерия) и максимальной площади воздействия коагуляции на нерв с возможностью 2–3 повторений, в том числе сообщили о необходимости дальнейших клинических испытаний, однако данная методика не нашла дальнейшего практического применения.

Одним из первых РЧД при болях в тазобедренном суставе путём разрушения суставной ветви запирающего нерва у 7 больных с положительным результатом наблюдения около 2 лет выполнил О.В. Акатов в 1997 году [8]. В 2001 году свои результаты лечения боли при коксартрозе представила группа российских нейрохирургов во главе с В.В. Шпилевым [11], которые выполнили РЧД с высокой эффективностью сроком до 2,5 лет у 40 пациентов с воздействием только на запирающий нерв. Авторы установили показания к процедуре (болевой синдром) при различных стадиях коксартроза, а также противопоказания к ней (психические заболевания).

Начиная с работы М. Kawaguchi и соавт. (2001) [12], все последующие публикации включают в методику денервации воздействие на суставную ветвь бедренного нерва. Уже в первом исследовании [12] показано снижение показателей боли более чем на 50% в период от 1 до 11 месяцев у 86% пациентов. Кроме наблюдения К. Okada [10], в клинических исследованиях обсуждается только денервация передней капсулы, а область задней иннервации сустава нуждается в дальнейшем изучении, чтобы определить расположение и количество суставных ветвей седалищного и верхнего ягодичного нервов, а также их проецирование относительно костных ориентиров.

Характеристика и эффективность методики

Протокол денервации описывается с использованием обычного, импульсного или охлаждённого режима радиочастотного генератора и введением иглы-канюли под рентгенологическим интраоперационным контролем; в нескольких случаях сообщалось о дополнительном использовании ультразвука для исключения повреждения сосудов и окружающих тканей [20, 32, 33]. Заслуживает внимания ретроспективный анализ лечения 136 пациентов с 235 случаями РЧД со сроком наблюдения более 12 месяцев, проведённый американскими учёными из Института боли под руководством Л. Карурал (2021) [22]. Ультразвуковое сопровождение проводилось для точной локализации канюли с целью предотвращения повреждения бедренной артерии и вены, при этом не было зарегистрировано ни одного такого случая.

Во всех отобранных нами исследованиях используется радиочастотная игла-канюля размером от 18G до 22G с активным рабочим наконечником иглы 5–10 мм и общей длиной 100 мм или 150 мм. Температурный режим стандартной методики РЧД — от 60°C до 90°C и продолжительностью воздействия от 90 до 300 секунд.

Отдельной группой выделяются работы с использованием радиочастотного генератора в импульсном режиме. В своих публикациях С.Л. Чью [18], А. Тинпирелло и соавт. [19] применяют короткоимпульсный режим с температурой не более 42°C и длительность 180–300 секунд у 29 и 14 пациентов соответственно для сравнения с консервативным лечением и уменьшением риска развития таких осложнений, как неврит и невринома. При этом только в исследовании Л. Карурал (2018) по РЧД тазобедренного сустава [20] упоминается

единственный случай осложнения в виде неврита, проявившегося чувством местного жжения с самостоятельным разрешением в течение недели, который, по опыту лечения вертеброгенного болевого синдрома, имеет распространённость в 0,5% случаев [34]. Нельзя не обратить внимания на технику денервации с использованием охлаждаемого режима, плюсом которого авторы считают большую площадь повреждения относительно обычной методики, но данное направление подлежит дальнейшему изучению в аспекте сопоставления с обычным режимом [20, 22].

Согласно обзору американских учёных С.В. Ченей и соавт. (2021) [35] по РЧД тазобедренного сустава, в 10 научных работах продемонстрировано достоверное снижение показателей боли от 30 до 80% с общим периодом наблюдений от 3 месяцев до 3 лет, в 6 — значительное уменьшение боли на срок не менее 6 месяцев. Указывается и положительное изменение функциональных характеристик по системам оценки WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), Harris Hip Score, OHS (Oxford Hip Score), несмотря на неоднородность показателей. Сокращение использования анальгетических препаратов после РЧД отмечено в работах С. Jaramillo [36] и Г. Gupta [15]. С позиции доказательной медицины, Американское общество боли и неврологии (American Society of Pain and Neuroscience, ASPN) с 2021 года рекомендует РЧД направленного воздействия на запирающий и бедренный нерв для лечения боли GRADE II-1 В [37].

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в общедоступных научных электронных базах представлено небольшое количество работ по тематике РЧД тазобедренного сустава. В имеющихся исследованиях используется как обычная методика РЧД, так и импульсная, с охлаждённой канюлей или поддержкой ультразвукового контроля. Авторы сообщают о преимуществах своей методики в сравнении со стандартной:

- использование ультразвука обеспечивает отсутствие повреждений сосудов (бедренной вены и артерии) и точную установку иглы к нерву [20, 22, 32, 33];
- импульсная техника предполагает минимальное разрушение нервного волокна при длительном подавлении боли за счёт синаптической активности, что снижает риск неврита, при этом требуется точное перпендикулярное расположение иглы [18, 19];

- техника с использованием охлаждённой канюли обеспечивает значительно больший размер очага поражения, чем обычный радиочастотный электрод того же размера [20–22].

По результатам исследований, только в 3 работах получены осложнения в виде послеоперационных местных гематом паховой области (у 4 пациентов) с быстрым разрешением без дополнительных лечебных мероприятий [18, 19, 23], а развитие неврита, также разрешившегося самостоятельно в течение недели, описано в одном случае [20]. Все осложнения носят единичный характер и не являются статистически значимыми, что свидетельствует о малотравматичности и высокой безопасности метода в целом.

Срок наблюдения пациентов в данном обзоре колебался от 1 до 36 месяцев и в большинстве случаев составил не более 6 месяцев.

Только в двух отечественных работах применялось воздействие исключительно на запирающий нерв, а исследование особенностей иннервации тазобедренного сустава и зон болевого синдрома (13 источников) демонстрирует эффективность денервации за счёт воздействия как на запирающий, так и бедренный нерв.

В связи с вышеизложенным невозможно говорить о преимуществе или недостатке использования импульсного или охлаждённого режима в сравнении с обычным ввиду малого количества наблюдений, низкого качества исследований, редко используемых функциональных систем оценки тазобедренного сустава до и после РЧД (WOMAC, Harris Hip Score, OHS и др.). Группа контрольного сравнения с консервативным лечением имеется лишь в одном исследовании [18], но и там отсутствует рандомизация, пациенты выбирали способ лечения самостоятельно, что ставит результаты и выводы под сомнения. Однако в последние годы прослеживается устойчивая тенденция к увеличению количества наблюдений и изменению качества дизайна исследований (не только описание клинических примеров).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос целесообразности применения методики РЧД в лечении болевого синдрома при коксартрозе получает в последние годы всё большее распространение в связи с неудовлетворённостью пациентов и врачей периодом ремиссии консер-

вативного лечения, наличием противопоказаний к эндопротезированию, а в некоторых случаях и сохранением боли после операции. Данные литературы подтверждают высокую эффективность РЧД с длительным периодом ремиссии и сокращением сроков нетрудоспособности.

Перспективность методики не подлежит сомнению, но требует дальнейших исследований с современным дизайном для тщательного анализа безопасности и эффективности при каждой стадии коксартроза, разработки единого протокола вмешательства, определения показаний и противопоказаний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. М.А. Горохов — аналитическая и исследовательская работа, написание текста статьи; Н.В. Загородний — руководство группой исследователей, обсуждение и редактирование текста статьи; В.И. Кузьмин, Т.Г. Шарамко — редактирование и 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).

Authors' contribution. M.A. Gorokhov — analytical and research work, writing the text of the article; N.V. Zagorodny — leadership of a group of researchers, discussion and editing of the text of the article; V.I. Kuzmin, T.G. Sharamko — editing and 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 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. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):15–25. doi: 10.1002/art.23177
2. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26–35. doi: 10.1002/art.23176
3. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(1):5–15. doi: 10.1016/j.berh.2014.01.004
4. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. // *Научно-практическая ревматология.* 2018. Т. 56, № 1. С. 15–21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AV, Krichevskaya OA. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):15–21. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
5. Barbour KE, Helmick CG, Boring M, Brady TJ. Vital signs: Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation — United States, 2013–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(9):246–253. doi: 10.15585/mmwr.mm6609e1
6. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494–502. doi: 10.1136/ard.16.4.494
7. Глемба К.Е., Макаров М.А., Каратеев А.Е. Хроническая боль после эндопротезирования крупных суставов у больных остеоартритом // *Opinion Leader.* 2019. № 3. С. 70–75. [Glemba KE, Makarov MA, Karateev AE. Chronic pain after endoprosthesis of large joints in patients with osteoarthritis. *Opinion Leader.* 2019;(3):70–75. (In Russ).]
8. Акатов О.В., Древал О.Н., Гринев А.В. Новый метод лечения болевого синдрома при коксартрозе // *Вопросы нейрохирургии.* 1998. № 1. С. 37–39. [Akotov OV, Dreval ON, Grinev AV. A new method of treating pain syndrome in coxarthrosis. *Questions Neurosurgery.* 1998;(1):37–39. (In Russ).] doi: 10.1159/000099888
9. Hernández-González L, Calvo CE, Atkins-González D. Peripheral nerve radiofrequency neurotomy: Hip and knee joints. *Phys Med Rehab Clin.* 2018;29(1):61–71. doi: 10.1016/j.pmr.2017.08.006
10. Okada K. New approach to the pain of the hip joint: Percutaneous sensory nerve electrocoagulation of the hip joint. *Pain Res.* 1993;8:125–135.
11. Шпилевой В.В., Худяев А.Т., Шатохин В.Д. Отдаленные результаты лечения хронического болевого синдрома при коксартрозе методом чрескожной радиочастотной деструкции запирательного нерва // *Гений ортопедии.* 2001. № 3. С. 72–75. [Shpilevoy VV, Khudyaev AT, Shatokhin VD. Long-term results of treatment of chronic pain syndrome in coxarthrosis by percutaneous radiofrequency destruction of the occlusive nerve. *Genius Orthopedics.* 2001;(3):72–75. (In Russ).]
12. Kawaguchi M, Hashizume K, Iwata T, Furuya H. Percutaneous radiofrequency lesioning of sensory branches of the obturator and femoral nerves for the treatment of hip joint pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26:576–581. doi: 10.1053/rapm.2001.26679
13. Malik A, Simopolous T, Elkersh M, et al. Percutaneous radiofrequency lesioning of sensory branches of the obturator and femoral nerves for the treatment of non-operable hip pain. *Pain Physician.* 2003;6(4):499–502.
14. Rivera F, Mariconda C, Annaratone G. Percutaneous radiofrequency denervation in patients with contraindications for total hip arthroplasty. *Orthopedics.* 2012;35(3):e302–305. doi: 10.3928/01477447-20120222-19
15. Gupta G, Radhakrishna M, Etheridge P, et al. Radiofrequency denervation of the hip joint for pain management: Case report and literature review. *US Army Med Dep J.* 2014;41–51.
16. Cortinas-Saenz M, Salmeron-Velez G, Holgado-Macho IA. Joint and sensory branch block of the obturator and femoral nerves in a case of femoral head osteonecrosis and arthritis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2014;58(5):319–324. doi: 10.1016/j.recot.2014.01.009
17. Kasliwal P, Iyer V, Kasliwal S. Percutaneous radio frequency ablation for relief of pain in a patient of hip joint avascular necrosis. *Ind J Pain.* 2014;28:121–123.
18. Chye CL, Liang CL, Lu K, et al. Pulsed radiofrequency treatment of articular branches of femoral and obturator nerves for chronic hip pain. *Clin Interv Aging.* 2015;10:569–574. doi: 10.2147/CIA.S79961
19. Tinnirello A, Todeschini M, Pezzola D, Barbieri S. Pulsed radiofrequency application on femoral and obturator nerves for hip joint pain: Retrospective analysis with 12-month follow-up results. *Pain Physician.* 2018;21(4):407–414.
20. Kapural L, Jolly S, Mantoan J, et al. Cooled radiofrequency neurotomy of the articular sensory branches of the obturator and femoral nerves--combined approach using fluoroscopy and ultrasound guidance: Technical report, and observational study on safety and efficacy. *Pain Physician.* 2018;21(3):279–284. doi: 10.1097/AAP.0000000000000690
21. Naber J, Lee N, Kapural L. Clinical efficacy assessment of cooled radiofrequency ablation of the hip in patients with avascular necrosis. *Pain Manag.* 2019;9:355–359. doi: 10.2217/pmt-2018-0083134
22. Kapural L, Naber J, Neal K, Burchell M. Cooled radiofrequency ablation of the articular sensory branches of the obturator and femoral nerves using fluoroscopy and ultrasound guidance: A large retrospective study. *Pain Physician.* 2021;24(5):611–617.
23. Фищенко Я.В., Владимиров А.А., Рой И.В., и др. Лечение коксалгии у пациентов с дегенеративным остеоартрозом тазобедренного сустава 3–4 стадии // *Гений ортопедии.* 2021. Т. 27, № 2. С. 209–213. [Fishchenko IV, Vladimirov AA, Roy IV, et al. Treatment of coxalgia in patients with grades 3–4 hip osteoarthritis. *Genius Orthopedics.* 2021;27(2):209–213. (In Russ).] doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-2-209-213
24. Birnbaum K, Prescher A, Hessler S, Heller KD. The sensory innervation of the hip joint--an anatomical study. *Surg Radiol Anat.* 1997;19(6):371–375. doi: 10.1007/BF01628504
25. Alzaharani A, Bali K, Gudena R, et al. The innervation of the human acetabular labrum and hip joint: An anatomic study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;14:15–41. doi: 10.1186/1471-2474-15-41
26. Short AJ, Barnett JJ, Gofeld M, et al. Anatomic study of innervation of the anterior hip capsule: Implication for image-guided intervention. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(2):186–192. doi: 10.1097/AAP.0000000000000701
27. Locher S, Burmeister H, Bohlen T, et al. Radiological anatomy of the obturator nerve and its articular branches: Basis to develop a method for radiofrequency denervation for hip joint pain. *Pain Med.* 2008;9(3):291–298. doi: 10.1111/j.1526-4637.2007.00353.x
28. Simons MJ, Amin NH, Cushner FD, et al. Characterization of the neural anatomy in the hip joint to optimize periarticular regional anesthesia in total hip arthroplasty. *J Surg Orthop Adv.* 2015;24(4):221–224.
29. Kim YT, Azuma H. The nerve endings of the acetabular labrum. *Clin Orthop Related Res.* 1995;320:176–181.
30. Khan AM, McLoughlin E, Giannakas K, et al. Hip osteoarthritis: Where is the pain? *Ann R Coll Surg Engl.* 2004;86(2):119–121. doi: 10.1308/003588404322827518
31. Kumar P, Hoydonckx Y, Bhatia A. A review of current denervation techniques for chronic hip pain: Anatomical and technical considerations. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(6):38. doi: 10.1007/s11916-019-0775-z
32. Chaiban G, Paradis T, Atallah J. Use of ultrasound and fluoroscopy guidance in percutaneous radiofrequency lesioning of

- the sensory branches of the femoral and obturator nerves. *Pain Pract.* 2014;14(4):343–345. doi: 10.1111/papr.12069
33. Khan JS, Krane EJ, Higgs M, et al. A case report of combined ultrasound and fluoroscopic-guided percutaneous radiofrequency lesioning of the obturator and femoral articular branches in the treatment of persistent hip pain in a pediatric patient. *Pain Pract.* 2019;19(1):52–56. doi: 10.1111/papr.12724
34. Kornick C, Kramarich SS, Lamer TJ, Todd SB. Complications of lumbar facet radiofrequency denervation. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(12):1352–1354. doi: 10.1097/01.brs.0000128263.67291.a0
35. Cheney CW, Ahmadian A, Brennick C, et al. Radiofrequency Ablation for chronic hip pain: A comprehensive, narrative review. *Pain Med.* 2021;22:14–19. doi: 10.1093/pm/pnab043
36. Jaramillo S, Muñoz D, Orozco S, Herrera AM. Percutaneous bipolar radiofrequency of the pericapsular nerve group (PENG) for chronic pain relief in hip osteoarthritis. *J Clin Anesth.* 2020;64:109830. doi: 10.1016/j.jclinane.2020.109830
37. Lee DW, Pritzlaff S, Jung MJ, et al. Latest evidence-based application for radiofrequency neurotomy (LEARN): Best practice guidelines from the American society of pain and neuroscience (ASPEN). *J Pain Res.* 2021;14:2807–2831. doi: 10.2147/JPR.S325665

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Горохов Михаил Аркадьевич;

адрес: Россия, 117593, Москва,

Севастопольский пр-т, д. 66;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2279-023X>;

eLibrary SPIN: 5493-3566; e-mail: docgorohov@yandex.ru

Соавторы:

Загородний Николай Васильевич,

д.м.н., чл.-корр. РАН;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>;

eLibrary SPIN: 6889-8166; e-mail: zagorodniy51@mail.ru

Кузьмин Вячеслав Иванович, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-6314>;

eLibrary SPIN: 1669-2625; e-mail: drkuzmin@inbox.ru

Шарамко Тарас Георгиевич, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0508-8593>;

eLibrary SPIN: 4481-8526; e-mail: sharamko_t@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Mikhail A. Gorokhov;

address: 66 Sevastopol'skiy prospekt,

117593 Moscow, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2279-023X>;

eLibrary SPIN: 5493-3566; e-mail: docgorohov@yandex.ru

Co-authors:

Nikolay V. Zagorodniy, Dr. Sci. (Med.), Correspondent member of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>;

eLibrary SPIN: 6889-8166; e-mail: zagorodniy51@mail.ru

Vyacheslav I. Kuzmin, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-6314>;

eLibrary SPIN: 1669-2625; e-mail: drkuzmin@inbox.ru

Taras G. Sharamko, MD, PhD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0508-8593>;

eLibrary SPIN: 4481-8526; e-mail: sharamko_t@mail.ru

РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО НЕВРОЛИЗА СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

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

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

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

Обоснование. Эндоскопический невролиз седалищного нерва зарекомендовал себя как мало-травматичный и эффективный метод лечения глубокого ягодичного болевого синдрома и нейропатии седалищного нерва. Публикаций, посвящённых повреждению париетального листка брюшины после эндоскопического невролиза седалищного нерва, до настоящего времени не было.

Описание клинического случая. Представлена пациентка А., 70 лет, с глубоким ягодичным болевым синдромом и нейропатией седалищного нерва справа. Консервативное лечение не имело эффекта. Выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составила 10 см, степень двигательных нарушений по шкале VMRC — 4 балла, степень чувствительных нарушений по шкале Seddon — 3 балла, функциональная активность нижней конечности по шкале LEFS — 48 баллов. После инструментального обследования седалищного нерва (МРТ, УЗИ, ЭНМГ) выполнен эндоскопический невролиз в положении на животе с использованием физиологического раствора по опубликованной ранее методике. По результатам УЗИ и КТ в послеоперационном периоде выявлены наличие свободной жидкости в брюшной полости, отёк забрюшинного пространства справа. После лечебно-диагностической лапароскопии выявлен участок механического повреждения париетального листка брюшины в нижних отделах справа; из брюшной полости эвакуирована свободная прозрачная жидкость (физиологический раствор). На 10-е сутки после операции пациентка выписана на амбулаторное лечение. Через 6 месяцев наблюдения функциональная активность нижней конечности по шкале LEFS оценена в 52 балла, болевой синдром по шкале ВАШ — 8 см, степень двигательных нарушений по шкале VMRC — 4 балла, степень чувствительных нарушений по шкале Seddon — 3 балла. Констатирована неэффективность проведённого хирургического вмешательства. **Заключение.** Методика эндоскопического невролиза седалищного нерва на водной среде сопряжена с риском повреждения париетального листка брюшины, попаданием физиологического раствора в брюшную полость, развитием отёка забрюшинного пространства. Для уменьшения риска подобных осложнений необходимо использовать интраоперационную контролируемую гипотензию у пациента, что позволяет снижать давление в артроскопической помпе; длительность операции не должна превышать 1 ч; расход физиологического раствора не должен превышать 10 л; не рекомендуются диссекция и невролиз седалищного нерва значимо проксимальнее подгрушевидного отверстия.

Ключевые слова: седалищный нерв; эндоскопическая декомпрессия; нейропатия; глубокий ягодичный болевой синдром; невролиз; осложнение.

Для цитирования: Беляк Е.А., Пасхин Д.Л., Лазко Ф.Л., Призов А.П., Асратян С.А., Загородний Н.В. Редкое осложнение после эндоскопического невролиза седалищного нерва: клинический случай. *Клиническая практика.* 2023;14(2):88–95. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract120129>

Поступила 31.12.2022

Принята 21.02.2023

Опубликована 17.05.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Нейропатия седалищного нерва в структуре нейропатий нижней конечности занимает второе место, уступая только нейропатии малоберцового нерва. Причиной развития нейропатии чаще всего является низкоэнергетическая (падение в быту на ягодицы) или высокоэнергетическая (дорожно-транспортное происшествие, падение с высоты) травма, которая сопровождается переломами таза

и бедренной кости [1]. К сожалению, повреждение нерва иногда происходит во время ортопедических операций, таких как остеосинтез таза и бедренной кости, операции эндопротезирования тазобедренного сустава [2].

Консервативное лечение нейропатии седалищного нерва является методом выбора при сохранении анатомической целостности нерва [3], однако при его неэффективности прибегают к оператив-

A RARE COMPLICATION AFTER ENDOSCOPIC NEUROLYSIS OF THE SCIATIC NERVE: A CLINICAL CASE

E.A. Belyak^{1,2}, D.L. Pashkin², F.L. Lazko^{1,2}, A.P. Prizov^{1,2}, S.A. Asratyan², N.V. Zagorodniy¹

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

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

Background: Endoscopic neurolysis of the sciatic nerve has proven itself as a low traumatic and effective technique of treatment for deep gluteal pain syndrome and sciatic nerve neuropathy. Until now, there have been no publications dedicated to the parietal peritoneum damage after endoscopic sciatic nerve decompression.

Clinical case description: A 70-year-old female patient with deep gluteal pain syndrome and sciatic nerve neuropathy on the right side and failure of a conservative treatment. According to the VAS scale, the severity of pain syndrome was 10 cm. The severity of the motor dysfunction, according to the BMRC scale, was 4 points. The severity of the sensitive dysfunction, according to the Seddon scale, was 3 points. The functional activity of the lower limb, according to the LEFS scale, was 48 points. The instrumental investigation of the sciatic nerve included MRI, ultrasound, and ENMG. Endoscopic sciatic nerve decompression was performed in the prone position with saline irrigation using the technique published before. After the surgery, an ultrasound study and a CT scan were performed, which determined the presence of a free fluid in the abdominal cavity, and edema of the right retroperitoneal space. The patient underwent laparoscopy, which revealed the area of the parietal peritoneum damage in the lower floor, with a free saline fluid detected in the abdominal cavity, which was evacuated. The patient was discharged from the hospital on the 10th day after the surgery. 6 months after the surgery, the functional activity of the lower extremity, according to the LEFS scale, was 52 points. Pain syndrome, according to the VAS scale, was 8 cm. The severity of the motor dysfunction, according to the BMRC scale, was 4 points. The severity of the sensitive dysfunction, according to the Seddon scale, was 3 points. The performed surgical endoscopic treatment was rendered ineffective. **Conclusion:** The method of endoscopic sciatic nerve decompression with saline pumping has a risk of the following complication: damaging the parietal peritoneum, saline penetration into the abdominal cavity, edema of the retroperitoneal space. To decrease the risk of this complication, it is necessary to observe the specific surgical conditions such as: controlled hypotension in a patient and a low pressure in the arthroscopic pump, the time of surgery not exceeding 1 hour, and the saline consumption not exceeding 10 liters. It is also crucial not to perform the dissection and neurolysis too proximal to the piriformis area.

Keywords: sciatic nerve; endoscopic decompression; neuropathy; deep gluteal pain syndrome; neurolysis; complication.

For citation: Belyak EA, Pashkin DL, Lazko FL, Prizov AP, Asratyan SA, Zagorodniy NV. A Rare Complication after Endoscopic Neurolysis of the Sciatic Nerve: A Clinical Case. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):88–95. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract120129>

Submitted 31.12.2022

Revised 21.02.2023

Published 17.05.2023

ному вмешательству — невролизу и ревизии седалищного нерва, который, как правило, выполняется открытым способом. Открытый доступ к седалищному нерву в области подгрушевидного отверстия является достаточно травматичным, что обусловлено значительным кожным разрезом и отсечением большой ягодичной мышцы от большого вертела. Такая операция сопровождается объёмной кровопотерей, риском инфекционных осложнений, в том числе требует длительного и сложного реабилитационного периода, использования костылей при ходьбе в течение определённого времени после операции [4, 5].

Развитие миниинвазивных технологий невролиза периферического нерва всё прочнее входит в клиническую практику. Опубликован ряд работ по эндоскопическому невролизу седалищного нерва [6–9]. Особенностью артроскопической и эндоскопической техник является использование водной оптически прозрачной среды, которая нагнетается в суставное или межфасциальное пространство под давлением с помощью артропомпы для создания полости, в которой непосредственно проводится хирургическая операция.

В нашей публикации описан редкий клинический случай осложнения после эндоскопического

невролиза седалищного нерва в водной среде — повреждение париетального листка брюшины, попадание физиологического раствора в брюшную полость и отёк забрюшинного пространства. Анализ причин позволит хирургам в дальнейшем избегать данного осложнения, что сделает методику эндоскопического невролиза более безопасной и эффективной.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка А., 70 лет, получила бытовую травму в результате падения на область ягодиц. После травмы появился болевой синдром в правой ягодичной области в проекции подгрушевидного отверстия, который со временем стал усиливаться. Пациентка проходила неоднократные курсы консервативного противовоспалительного лечения, физиотерапии, лечебной физкультуры без улучшения клинической картины. Выполнялись противовоспалительные блокады в область выхода седалищного нерва в подгрушевидном отверстии из полости малого таза; инъекции ботулотоксина в грушевидную мышцу. Значимого эффекта от лечения не отмечено. Со временем стали появляться парестезии в области голени. Обратилась за помощью в ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы, осмотрена врачами травматологом-ортопедом и нейрохирургом.

Физикальная и инструментальная диагностика

Передвигается самостоятельно, без дополнительной опоры. Кожные покровы в области правого

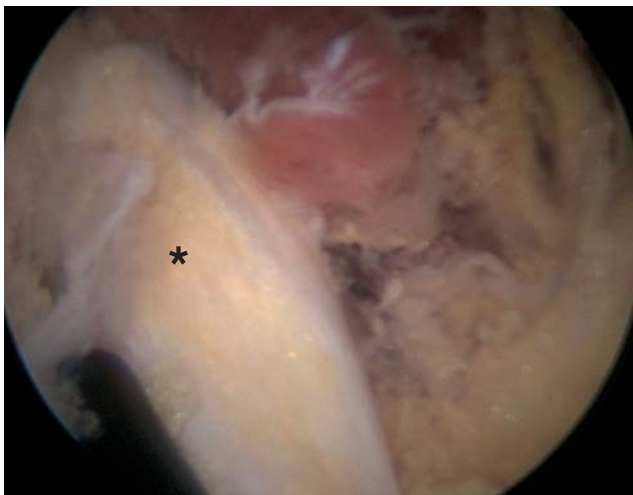


Рис. 1. Седалищный нерв (*) после выполнения невролиза.
Fig. 1. Sciatic nerve (*) after neurolysis.

тазобедренного сустава не изменены. Отмечается мышечная гипотрофия в области правого тазобедренного сустава и ягодицы. Амплитуда движений в правом тазобедренном суставе полная. Пальпаторно имеется болезненность в области подгрушевидного отверстия справа. Тест на грушевидную мышцу положительный. Выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 10 см; степень двигательных нарушений по шкале Британского медицинского совета (British Medical Research Council, BMRC) 4 балла; степень чувствительных нарушений по шкале Н. Seddon 3 балла; функциональная активность нижней конечности по шкале LEFS (Lower Extremity Functional Scale) 48 баллов.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) значимой патологии правого тазобедренного сустава не выявлено; обнаружены признаки тендинита объединённого сухожилия седалищного бугра. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) — рубцово-спаечный процесс в области подгрушевидного отверстия справа с включением в рубцовые ткани седалищного нерва без нарушения его анатомической целостности; по данным стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) — снижение амплитуды М-ответа по волокнам правого малоберцового и большеберцового нервов.

Диагноз и лечение

После проведения консилиума в составе врачей травматолога-ортопеда и нейрохирурга выставлен диагноз: «Посттравматическая нейропатия седалищного нерва справа, глубокий ягодичный болевой синдром».

Консилиумом принято решение о выполнении эндоскопического невролиза и ревизии седалищного нерва в области подгрушевидного отверстия.

Пациентка госпитализирована в стационар для проведения хирургического вмешательства. Проперирована в положении на животе под общим наркозом по опубликованной ранее эндоскопической методике [6, 10]. Операция выполнена эндоскопически с нагнетанием физиологического раствора с помощью артроскопической помпы. Выполнена эндоскопическая диссекция тканей в области подгрушевидного отверстия, визуализирован седалищный нерв, окружённый рубцово-спаечной тканью. Выполнены рассечение рубцово-спаечных тканей и невролиз седалищного нерва (рис. 1).

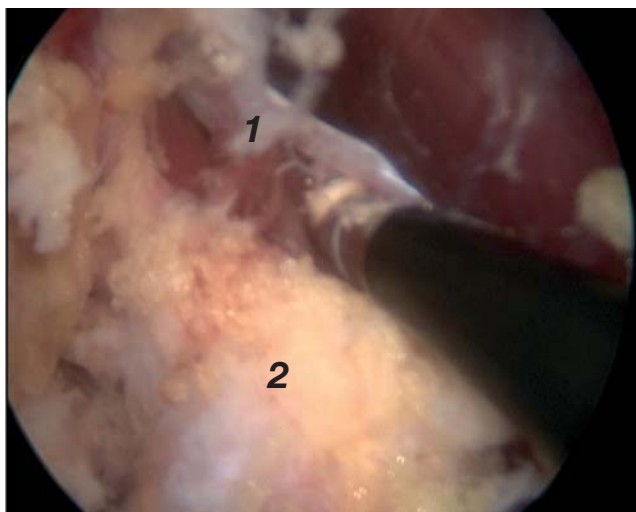


Рис. 2. Рассечение волокон грушевидной мышцы (1) вокруг седалищного нерва (2).

Fig. 2. Myotomy of the piriformis muscle (1) around the sciatic nerve (2).

При выполнении диссекции тканей в проксимальном направлении в области нижнего края грушевидной мышцы обнаружена анатомическая особенность седалищного нерва, а именно прохождение нерва непосредственно через нижнюю часть грушевидной мышцы: мышечные волокна окружали ствол нерва и могли быть причиной компрессии нерва и развития нейропатии. В связи с этим было принято решение рассечь мышечные волокна вокруг седалищного нерва (рис. 2). Во время этого этапа работа производилась достаточно «высоко» (проксимально), в непосредственной близости от внутритазовой клетчатки. Следует отметить, что интраоперационно отмечалась высокая кровоточивость тканей, что потребовало повысить давление на артроскопической помпе для улучшения эндоскопической картины. Последним этапом операции стала установка электрода-стимулятора через эндоскопический порт к седалищному нерву для послеоперационной стимуляции (рис. 3). Электрод был фиксирован к коже кистетным швом.

Общее время операции составило 80 мин. Интраоперационный расход физиологического раствора — 20 л, хотя средний расход на эту операцию, по нашему опыту, составлял 5–10 л. Большая часть физиологического раствора выделялась во время вмешательства через эндоскопические порты, другая часть инфильтрировала подкожно-жировую клетчатку и мягкие ткани.

По завершении операции выполнен поворот пациентки на спину, отмечены значимое увеличение живота в объеме, тимпанический звук при перкус-

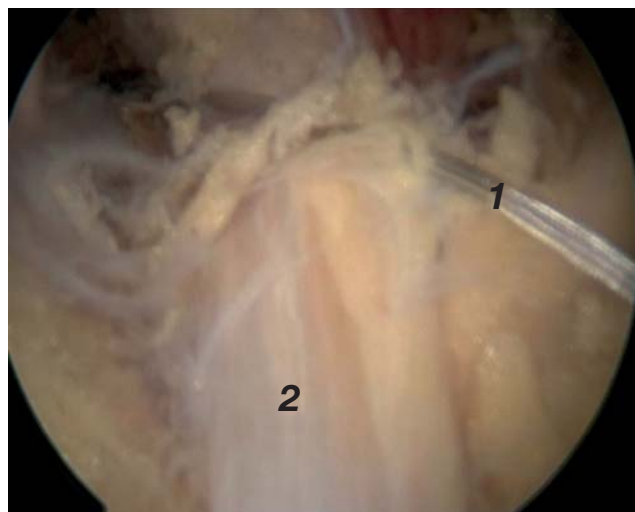


Рис. 3. Установка стимуляционного электрода (1) к седалищному нерву (2).

Fig. 3. Placement of an electrode-stimulator (1) to the sciatic nerve (2).

сии. После восстановления уровня сознания пациентка была экстубирована; предъявила жалобы на тянущие боли в области живота, позывы к мочеиспусканию, затруднение дыхания, в связи с чем направлена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для послеоперационного наблюдения и дообследования. По данным УЗИ органов брюшной полости выявлено наличие свободной жидкости. Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости показала наличие свободной жидкости в брюшной полости, отёк забрюшинного пространства и паранефральной клетчатки справа (рис. 4–6).

Учитывая наличие свободной жидкости в брюшной полости, пациентка экстренно подана в опера-



Рис. 4. Свободная жидкость в области малого таза (стрелка) по данным компьютерной томографии.

Fig. 4. Free liquid in the pelvic region (marked with arrow).

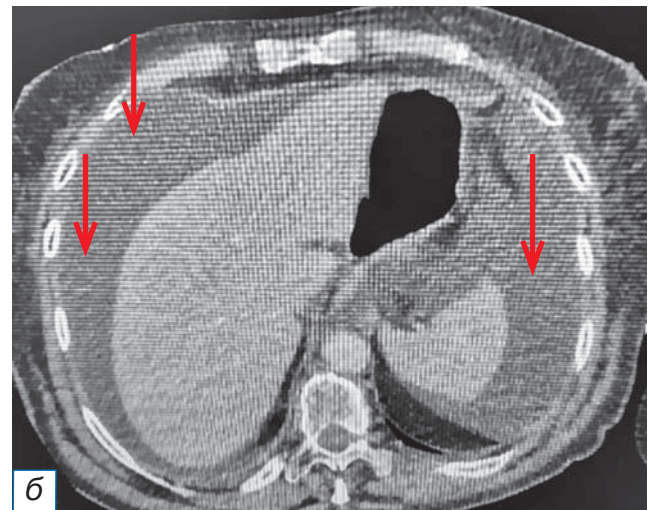
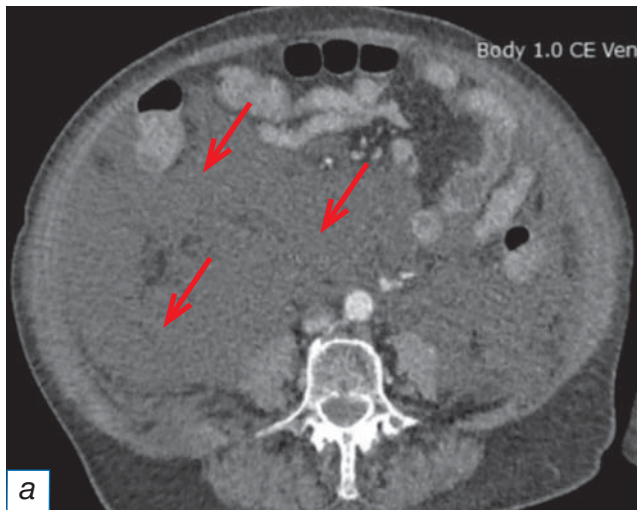


Рис. 5. Свободная жидкость в брюшной полости (стрелки на изображениях а, б) по данным компьютерной томографии.

Fig. 5. Free liquid in the abdominal cavity by computer tomography (marked with arrows).

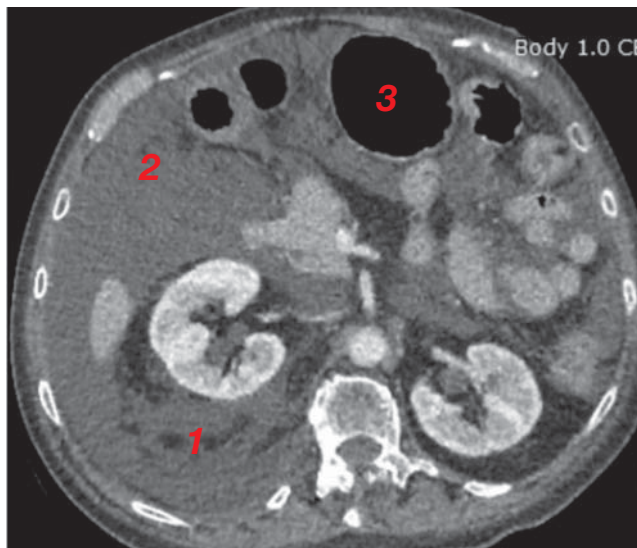


Рис. 6. Отёк забрюшинного пространства и паранефральной клетчатки справа (1); свободная жидкость в брюшной полости (2); желудок, раздутый газом (3), по данным компьютерной томографии.

Fig. 6. Edema of the retroperitoneal space right paranephral adipose tissue (1); free liquid in the abdominal cavity (2); the stomach, filled with gas (3), according to computed tomography.

ционную для выполнения лечебно-диагностической лапароскопии. Лапароскопия показала наличие свободной прозрачной жидкости (физиологический раствор) в брюшной полости в объёме 400 мл, участок повреждения париетальной брюшины в области малого таза справа; повреждений органов брюшной полости не выявлено. Выполнена эвакуация свободной жидкости из брюшной полости, установлен дренаж.

Динамика и исходы

В послеоперационном периоде пациентка находилась в отделении ОРИТ, ей проводилась обезболивающая, антикоагулянтная, симптоматическая, инфузионная терапия. В первые сутки после операции темп диуреза составлял 50 мл/1 кг массы тела в час. По данным контрольного УЗИ органов брюшной полости на следующий день после операции свободная жидкость отсутствовала, по дренажу из брюшной полости отделяемое практически отсутствовало, в связи с чем дренаж был удалён.

Учитывая пребывание пациентки в ОРИТ и тяжесть состояния, было принято решение воздержаться от проведения электростимуляции, электрод для нейростимуляции удалён.

После двух суток пребывания в ОРИТ при стабилизации состояния и восстановлении самостоятельного дыхания пациентка была переведена в отделение травматологии и ортопедии для дальнейшего наблюдения, лечения и активизации. Женщина активизирована, ей продолжена обезболивающая и антикоагулянтная терапия. На 10-е сутки после операции пациентка выписана из стационара на амбулаторное лечение. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением и были сняты в день выписки.

Контрольные осмотры проводились через 1, 3 и 6 месяцев после операции. Пациентка отмечала сохранение болевого синдрома в области правого подгрушевидного отверстия, а также неврологические расстройства. По результатам итогового контрольного осмотра (6 месяцев после операции)

функциональная активность нижней конечности по шкале LEFS оценена в 52 балла. Пациентка передвигалась самостоятельно без дополнительной опоры. Болевой синдром по шкале ВАШ составил 8 см; степень двигательных нарушений по шкале VMRC — 4 балла; степень чувствительных нарушений по шкале Seddon — 3 балла. Констатирована неэффективность проведённого хирургического вмешательства.

От рекомендованной операции по имплантации системы нейростимуляции пациентка отказалась, вместо неё в другом лечебно-профилактическом учреждении выполнена импульсная радиочастотная абляция корешка L5 справа с хорошим клиническим результатом.

В настоящее время проводится реабилитация, пациентка находится под наблюдением для оценки дальнейшей динамики.

ОБСУЖДЕНИЕ

В зарубежной литературе имеется ряд работ, в которых описаны осложнения после эндоскопического неврилиза седалищного нерва. J. Kay с соавт. [11] опубликовали в 2017 году метаанализ (28 работ; 481 пациент) по декомпрессии седалищного нерва как открытым, так и эндоскопическим способом. При открытой декомпрессии значимые осложнения (глубокая инфекция) наблюдались в 1% случаев, незначимые (онемение и парестезии, гиперестезии, поверхностная раневая инфекция, усиление болевого синдрома) — в 8%. При эндоскопической декомпрессии значимых осложнений не было, незначимые (усиление болевого синдрома) отмечены у 1% прооперированных больных. В публикации B. Aguilera-Bohorquez с соавт. [12] сообщается об избыточном образовании рубцовой ткани в области седалищного нерва после эндоскопической операции у 4 (10%) пациентов из 41, что потребовало выполнения ревизии. S. Metikala с соавт. [13] опубликовали в 2022 году системный обзор, в котором проанализировали результаты эндоскопического неврилиза седалищного нерва у 144 пациентов: за исключением одного случая (в котором пришлось выполнить интраоперационную конверсию в открытый доступ для удаления шванномы седалищного нерва), у всех пациентов получены хорошие и отличные результаты. Среди осложнений указан только один случай (менее 1%) усиления болевого синдрома после операции, что потребовало выполнения открытого ревизионного вмешательства.

Таким образом, основными осложнениями артроскопического неврилиза седалищного нерва, по данным литературы, являются раневая инфекция, грубое рубцевание с повторной компрессией нерва и углублением неврологических расстройств. Сообщений о повреждениях париетального листка брюшины и попадании физиологического раствора в брюшную полость не обнаружено. В отечественной литературе также отсутствуют сведения по осложнениям после эндоскопического неврилиза седалищного нерва, поэтому наше сообщение является первым. Повреждение париетального листка брюшины, по нашему мнению, произошло за счёт избыточного давления физиологического раствора в забрюшинном пространстве, что было вызвано, очевидно, высоким давлением в артроскопической помпе, длительностью выполнения операции, выполнением неврилиза в непосредственной близости от брюшины.

По данным собственного клинического наблюдения нами сформулированы следующие хирургические правила, позволяющие снизить риск повреждения париетальной брюшины и развития отёка забрюшинного пространства при неврилизе седалищного нерва на среде физиологического раствора:

1. Использовать интраоперационную контролирующую гипотензию у пациента.
2. Давление в артроскопической помпе по возможности должно быть минимальным.
3. Длительность операции не должна превышать 1 ч.
4. Следует внимательно следить за расходом физиологического раствора, примерно соизмерять с вытекшим количеством через эндоскопические порты. Расход раствора на операцию не должен превышать 10 л.
5. Не следует выполнять диссекцию и неврилиз седалищного нерва значительно проксимальнее подгрушевидного отверстия, так как это сопряжено с риском повреждения париетальной брюшины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика эндоскопического неврилиза седалищного нерва в водной среде является эффективной и малотравматичной, однако сопряжена с риском развития осложнений. Мы впервые описали редкий случай возможности повреждения париетального листка брюшины, попадания физиологического раствора в брюшную полость, отёка забрюшинного пространства.

С целью снижения риска развития подобного осложнения необходимо выполнять ряд хирургических условий: не выполнять невролиз значительно проксимальнее подгрушевидного отверстия; во время операции использовать контролируемую гипотензию и минимальное давление в артроскопической помпе; время операции не должно превышать 60 мин; интраоперационно следует учитывать расход физиологического раствора.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентки А. получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию её изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 20.11.2022).

INFORMED CONSENT

We received from the patient A. written informed permission for the publication of her pictures in medical journal, including its electronic version (date of signature 20.11.2022).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.А. Беляк, Д.Л. Пасхин — лечение пациентки, проведение операции; Е.А. Беляк, А.П. Призов — сбор и анализ инструментальных исследований; Е.А. Беляк, Ф.Л. Лазко, С.А. Асратян, Н.В. Загородний — 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).

Authors' contribution. E.A. Belyak, D.L. Paskhin — treatment of patient, performing surgery; 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 — 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 декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Yuen EC, So YT. Sciatic neuropathy. *Neurol Clin.* 1999;17(3): 617–631, viii. doi: 10.1016/s0733-8619(05)70155-9
2. De Fine M, Romagnoli M, Zaffagnini S, Pignatti G. Sciatic nerve palsy following total hip replacement: Are patients personal characteristics more important than limb lengthening? A systematic review. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8361071. doi: 10.1155/2017/8361071
3. Francis DA, Christopher AT, Beasley BD. Conservative treatment of peripheral neuropathy and neuropathic pain. *Clin Podiatr Med Surg.* 2006;23(3):509–530. doi: 10.1016/j.cpm.2006.04.004
4. Ham DH, Chung WC, Jung DU. Effectiveness of endoscopic sciatic nerve decompression for the treatment of deep gluteal syndrome. *Hip Pelvis.* 2018;30(1):29–36. doi: 10.5371/hp.2018.30.1.29
5. Coulomb R, Khelifi A, Bertrand M, et al. Does endoscopic piriformis tenotomy provide safe and complete tendon release? A cadaver study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018;104(8): 1193–1197. doi: 10.1016/j.otsr.2018.02.018
6. Беляк Е.А., Пасхин Д.Л., Лазко Ф.Л., и др. Эндоскопический невролиз седалищного нерва // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2021. № 11. С. 66–75. [Belyak EA, Paskhin DL, Lazko FL, et al. Endoscopic sciatic nerve decompression. *Khirurgia (Mosk).* 2021;(11):66–75. (In Russ).] doi: 10.17116/hirurgia202111166
7. Carro LP, Hernando MF, Cerezal L, et al. Deep gluteal space problems: piriformis syndrome, ischiofemoral impingement and sciatic nerve release. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2016; 6(3):384–396. doi: 10.11138/mltj/2016.6.3.384
8. Jackson TJ. Endoscopic sciatic nerve decompression in the prone position—an ischial-based approach. *Arthrosc Tech.* 2016; 5(3):e637–642. doi: 10.1016/j.eats.2016.02.020
9. Park MS, Jeong SY, Yoon SJ. Endoscopic sciatic nerve decompression after fracture or reconstructive surgery of the acetabulum in comparison with endoscopic treatments in idiopathic deep gluteal syndrome. *Clin J Sport Med.* 2019; 29(3):203–208. doi: 10.1097/JSM.0000000000000504
10. Патент РФ на изобретение № 2778600 С1 / 22.12.2021. Беляк Е.А., Пасхин Д.Л., Лазко Ф.Л., и др. Способ эндоскопического невролиза седалищного нерва. [Patent RUS № 2778600 С1 / 22.12.2021. Belyak EA, Paskhin DL, Lazko FL, et al. Method of endoscopic sciatic nerve neurolysis. (In Russ).] Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2778600C1/ru>. Дата обращения: 15.02.2023.
11. Kay J, de Sa D, Morrison L, et al. Surgical management of deep gluteal syndrome causing sciatic nerve entrapment: A systematic review. *Arthroscopy.* 2017;33(12):2263–2278 e1. doi: 10.1016/j.arthro.2017.06.041
12. Aguilera-Bohorquez B, Cardozo O, Brugiatti M, et al. Endoscopic treatment of sciatic nerve entrapment in deep gluteal syndrome: Clinical results. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol (Engl Ed).* 2018;62(5):322–327. English, Spanish. doi: 10.1016/j.recot.2018.03.004
13. Metikala S, Sharma V. Endoscopic sciatic neurolysis for deep gluteal syndrome: A systematic review. *Cureus.* 2022;14(3): e23153. doi: 10.7759/cureus.23153

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Беляк Евгений Александрович, к.м.н.;
адрес: Россия, 117198, Москва,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2542-8308>;
eLibrary SPIN: 7337-1214; e-mail: belyakevgen@mail.ru

Соавторы:

Пасхин Дмитрий Львович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3915-7796>;
eLibrary SPIN: 8930-1390; e-mail: yas-moe@mail.ru

Лазко Федор Леонидович, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>;
eLibrary SPIN: 8504-7290; e-mail: fedor_lazko@mail.ru

Призов Алексей Петрович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3092-9753>;
eLibrary SPIN: 6979-6480; e-mail: aprizov@yandex.ru

Асратян Саркис Альбертович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-4249>;
eLibrary SPIN: 1037-4232; e-mail: dr.sako@mail.ru

Загородний Николай Васильевич, д.м.н.,
чл.-корр. РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>;
eLibrary SPIN: 6889-8166; e-mail: zagorodniy51@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Evgeniy A. Belyak, MD, PhD;
address: 6 Miklukho-Maklaya street,
117198 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2542-8308>;
eLibrary SPIN: 7337-1214; e-mail: belyakevgen@mail.ru

Co-authors:

Dmitry L. Paskhin;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3915-7796>;
eLibrary SPIN: 8930-1390; e-mail: yas-moe@mail.ru

Fedor L. Lazko, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>;
eLibrary SPIN: 8504-7290; e-mail: fedor_lazko@mail.ru

Alexey P. Prizov, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3092-9753>;
eLibrary SPIN: 6979-6480; e-mail: aprizov@yandex.ru

Sarkis A. Asratyan, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-4249>;
eLibrary SPIN: 1037-4232; e-mail: dr.sako@mail.ru

Nikolay V. Zagorodniy, Dr. Sci. (Med.),
correspondent member of Russia Academy of Science;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>;
eLibrary SPIN: 6889-8166; e-mail: zagorodniy51@mail.ru

ПРИМЕНЕНИЕ КВАДРОТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ)

А.К. Пересада, Н.В. Дупик, Д.П. Дундуа, А.Г. Кедрова, С.В. Королев, Р.С. Чайкин

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

Обоснование. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у пациентов с онкологическими заболеваниями представляет серьёзную проблему, так как повышает риски противоопухолевого лечения, затягивает начало химиотерапии, ухудшает качество жизни и прогноз больного. В ряде случаев тяжёлая ХСН является противопоказанием к проведению химиотерапии или хирургического лечения. Несмотря на значительные успехи в фармакотерапии ХСН, некоторые группы препаратов, в частности блокаторы ангиотензиновых и неприлизиновых рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, не исследованы у онкологических пациентов, опыт их применения основан на малых выборках. **Описание клинических случаев.** Публикуем два клинических наблюдения, в которых усилиями кардиоонкологической команды удалось решить сложные задачи лечения больных с ХСН и онкологическим заболеванием. В первом случае у пациента с тяжёлой ХСН удалось достигнуть регресса систолической дисфункции, несмотря на прогрессирование рака мочевого пузыря T4N1M0. Во втором случае, благодаря своевременному назначению квадротерапии, больному с тяжёлой ишемической кардиопатией и ХСН удалось улучшить кардиальный статус и повысить фракцию выброса левого желудочка настолько, что он без осложнений перенёс операции гастрэктомии и холецистэктомии по поводу рака кардиального отдела желудка cT2N0M0. **Заключение.** Приведённые клинические случаи наглядно демонстрируют возможности командного, мультидисциплинарного подхода в лечении сложной категории больных, какими являются пациенты с ХСН и активным онкологическим заболеванием. Современная терапия онкологических больных с тяжёлой сердечной недостаточностью позволяет успешно проводить противоопухолевое лечение.

Ключевые слова: кардиоонкология; кардиотоксичность; квадротерапия хронической сердечной недостаточности; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; катетерная абляция желудочковой аритмии.

Для цитирования: Пересада А.К., Дупик Н.В., Дундуа Д.П., Кедрова А.Г., Королев С.В., Чайкин Р.С. Применение квадротерапии при хронической сердечной недостаточности у онкологических больных (серия клинических случаев). *Клиническая практика*. 2023;14(2):96–104. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract202813>

Поступила 09.02.2023

Принята 21.02.2023

Опубликована 06.06.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания часто встречаются у онкологических больных, а у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) чаще выявляют злокачественные новообразования, чем у больных без заболеваний сердца и сосудов [1]. В первую очередь это связано с увеличением продолжительности жизни пациентов, при котором возрастает вероятность возникновения обоих заболеваний. Во-вторых, риск-факторы сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний часто общие: низкая физическая активность, ожи-

рение, сахарный диабет, курение, стресс и неблагоприятная экология. Третья причина — влияние противоопухолевого лечения на развитие сердечно-сосудистого заболевания. Пациенты с онкологическим заболеванием требуют оценки риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Некоторые виды химиотерапии и лучевой терапии оказывают токсическое влияние на сердце, которое проявляется нарушениями ритма сердца, тромбозами, эмболиями, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, ХСН и др. [2].

THE USE OF QUADROTHERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE IN CANCER PATIENTS (CASE SERIES)

A.K. Peresada, N.V. Dupik, D.P. Dundua, A.G. Kedrova, S.V. Korolev, R.S. Chaikin

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

Background: Chronic heart failure (CHF) for a patient with cancer is complex, as it complicates antitumor treatment. In some cases, severe CHF is a contraindication to the chemotherapy or surgical treatment. Despite significant progress in CHF treatment, some groups of drugs, particularly mineralocorticoid receptor inhibitors, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors, and sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors, have not been studied related to cancer patients. **Clinical case description:** In this report, we introduce two clinical cases in which, because of the invaluable contribution of the cardio-oncological team, we have managed to solve complex problems of treating patients with CHF and cancer. In patient 1 with severe CHF, it was possible to achieve regression of systolic dysfunction, despite the progression of bladder cancer T4N1M0. In patient 2 with severe ischemic cardiopathy and CHF, owing to the timely administration of quadruple therapy, we managed to significantly improve the cardiac status and increase the LV EF that the patient underwent gastrectomy and cholecystectomy for cancer of the cardiac part of the stomach cT2N0M0 without complications. **Conclusion:** The above clinical cases demonstrate the possibilities of a team, multidisciplinary approach in the treatment of complex category of patients with CHF and active oncological disease. Modern therapy of cancer patients with severe heart failure allows successful antitumor treatment.

Keywords: cardio-oncology; cardiotoxicity; quadrotherapy of chronic heart failure; sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors; catheter ablation of ventricular arrhythmia.

For citation: Peresada AK, Dupik NV, Dundua DP, Kedrova AG, Korolev SV, Chaikin RS. The Use of Quadrotherapy of Chronic Heart Failure in Cancer Patients (Case Series). *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):96–104. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract202813>

Submitted 09.02.2023

Revised 21.02.2023

Published 06.06.2023

При лечении злокачественных новообразований кардиотоксичными химиопрепаратами (в первую очередь антрациклинами) происходит необратимая гибель кардиомиоцитов, которая зависит от суммарной дозы препаратов. Некоторые таргетные препараты (трастузумаб) вызывают обратимую дисфункцию миокарда. Ингибиторы тирозинкиназы и средства, влияющие на фактор роста эндотелия, вызывают артериальную гипертензию, нарушение коронарной микроциркуляции, уменьшение плотности капилляров, что, в конечном итоге, может привести к снижению сократимости миокарда и ХСН [3].

В патогенезе ХСН ишемического генеза основную роль играют активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышение уровня натрий-уретических пептидов. Современное лечение ХСН подразумевает одномоментное назначение четырёх основных групп препаратов (квадротерапия): ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, или блокаторов рецепторов ангиотензина, или инги-

битора неприлизиновых рецепторов (сакубитрил/валсартан); блокаторов минералокортикоидных рецепторов; бета-адреноблокаторов и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. На данный момент у онкологических больных, получающих кардиотоксическую химиотерапию, только два класса препаратов доказали свою эффективность в лечении и профилактике ХСН — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторов [4] или их комбинация [5]. Единичные работы посвящены успешному применению комбинации ингибитора неприлизиновых рецепторов и блокатора рецепторов ангиотензина (сакубитрила/валсартана) у онкобольных с ХСН [6, 7].

Обсуждается роль статинов в профилактике и лечении ХСН у кардиоонкологических больных. Достоверных данных за эффективность на данный момент не получено, однако статины необходимы онкобольным с высоким риском кардиотоксичности, факторами риска атеросклероза и ишемиче-

ской болезнью сердца, как и больным с атеросклерозом без онкозаболеваний [8].

В последние годы большой вклад в лечение ХСН внесли, в частности, ингибиторы минералокортикоидных рецепторов, блокаторы ангиотензиновых и неприлизиновых рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Механизм действия последнего на кардиомиоциты всё ещё до конца не ясен, однако установлено, что эта группа препаратов имеет многовекторное влияние. Известно, что при различных фенотипах ХСН снижается выработка аденозинтрифосфата кардиомиоцитами. Этот механизм в большей степени выражен у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа за счёт сниженного митохондриального окисления глюкозы [9]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа повышают уровень циркулирующих кетонов, вследствие чего улучшается митохондриальная функция, увеличивается продукция аденозинтрифосфата и растёт сократительная функция желудочков [10]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа стали препаратами выбора у пациентов с сахарным диабетом и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [11]. Благодаря своему многовекторному действию они уже показали высокую эффективность в лечении пациентов с сердечной недостаточностью как со сниженной, так и сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [12, 13].

До появления результатов рандомизированных клинических исследований или крупных метаанализов применение ингибиторов минералокортикоидных рецепторов, блокаторов ангиотензиновых и неприлизиновых рецепторов и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у онкологических пациентов с ХСН остаётся в категории off label. Именно поэтому интересны клинические случаи успешного применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в комплексе квадротерапии у онкологических больных с ХСН.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический случай 1

О пациенте. Больной К., 62 года, в анамнезе ишемическая болезнь сердца, нижний инфаркт миокарда от 2016 года. Артериальная гипертензия без систематического лечения. Факторы риска ишемической болезни сердца: курение более 30 лет, дислипидемия, артериальная гипертензия,

в прошлом злоупотребление алкоголем. С декабря 2019 года отметил появление крови в моче. В феврале 2020 года установлен диагноз: «Рак мочевого пузыря T4N1M0, пиелокаликотазия слева, вторично сморщенная левая почка, хроническая болезнь почек II стадии». В июне 2020 года при обычных физических нагрузках стал отмечать одышку без болевого синдрома в грудной клетке.

Физикальная, лабораторная и инструментальная диагностика. Объективно при осмотре от 06.06.2020: состояние удовлетворительное, худощав (рост 176 см, вес 62 кг). Артериальное давление 140/90 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений 78 уд./мин, ритм правильный. При аускультации S3 тон на верхушке сердца. В лёгких признаков застоя нет, сухие хрипы. Печень не увеличена, отёков нет. Из лабораторных данных: уровень NT-proBNP 3656 пг/мл (норма до 300), тропонин Т 24 пг/мл (норма до 15); мочевины 7,7 ммоль/л; глюкоза 8,64 ммоль/л. Расчётная скорость клубочковой фильтрации по Кокрофту–Голту 68 мл/мин. По эхокардиограмме: конечный диастолический объём ЛЖ 225 мл, конечный систолический объём ЛЖ 147 мл, ударный объём 78 мл, систолическое давление в лёгочной артерии 35 мм рт.ст. Нарушения локальной сократимости ЛЖ: акинез задней и заднебоковой стенок ЛЖ, глобальная сократимость миокарда снижена, ФВ ЛЖ 33%.

Лечение, динамика и исходы. План лечения больного обсуждался на кардиоонкологическом консилиуме: проведение радикального хирургического вмешательства или неoadъювантной терапии кардиотоксичными препаратами неоправданно из-за высокого риска кардиальных осложнений. Рекомендована иммунотерапия. На момент первичного обращения пациент получал сакубитрил+валсартан в дозе 50 мг 2 раза в сутки, карведилол по 6,125 мг 2 раза в сутки, фуросемид по 40 мг 2 раза в сутки. После первичной консультации в течение 1,5 месяцев проводилась титрация оптимальной дозировки: сакубитрил+валсартан 200 мг 2 раза в сутки (за 2,5 месяца суммарно достигнута максимальная суточная доза), карведилол 12,5 мг 2 раза в сутки, эплеренон 25 мг в сутки, торасемид 5 мг в сутки, аторвастатин 20 мг в сутки (рис. 1). Увеличение доз сакубитрила+валсартана и бета-блокаторов происходило очень плавно из-за тенденции к гипотонии. С первого месяца лечения к терапии добавлен эмпаглифлозин в дозе 10 мг в сутки. В августе 2020 года начата терапия ингибитором контрольных точек иммунного от-

вета пембролизумабом. Лечение больного, лабораторные и инструментальные исследования проводились по месту жительства, консультации кардиолога — дистанционно, контроль над лечением — с участием членов семьи. На фоне проводимой терапии признаки сердечной недостаточности регрессировали, отмечалось повышение ФВ ЛЖ до 45%, снижение уровней кардиомаркеров (тропонин Т до 5 пг/мл, NT-proBNP 370 пг/мл); рис. 2. Больной получал назначенную иммунотерапию в течение 10 месяцев.

Спустя 14 месяцев отмечен рост опухоли мочевого пузыря, больной без согласования с кардиоонкологом переведён на химиотерапию карбоплатином и гемцитабином. Проведена первая инфузия препаратов. Терапия сопровождалась общей слабостью, однократным приступом за грудины дискомфорта, по поводу которого за медицинской помощью не обращался, снижением уровня гемоглобина до 80 г/л, лейкопенией.

Спустя 2 недели, перед вторым курсом химиотерапии, внезапная смерть в медицинском учреждении с документированной желудочковой тахикардией с переходом в фибрилляцию желудочков. Реанимационные мероприятия оказались безуспешными. Вскрытие не проводилось.

Клинический случай 2

О пациенте. Больной И., 71 год, в анамнезе перенесённый Q-образующий инфаркт миокарда нижней локализации от 2002 года, операция маммарно-коронарного и аортокоронарного шунтирования от 2003 года, повторный инфаркт миокарда нижнебоковой локализации от 06.01.2021 года. Факторы риска ишемической болезни сердца: артериальная гипертензия, дислипидемия. Злоупотреблял алкоголем. В феврале 2020 года обратился в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Физикальная, лабораторная и инструментальная диагностика. При обследовании: частота сердечных сокращений 62 удара в минуту, ритм синусовый. Артериальное давление 100/70 мм рт.ст. Признаков застоя в малом и большом круге кровообращения нет, но при минимальной физической нагрузке отмечаются одышка, слабость. При коронарной ангиографии и шунтографии выявлены окклюзия передней межжелудочковой и огибающей ветвей левой коронарной артерии, окклюзия правой коронарной артерии; дистальные сегменты коронарных артерий заполняются через функционирующие маммаро-коронарный и аортокоро-

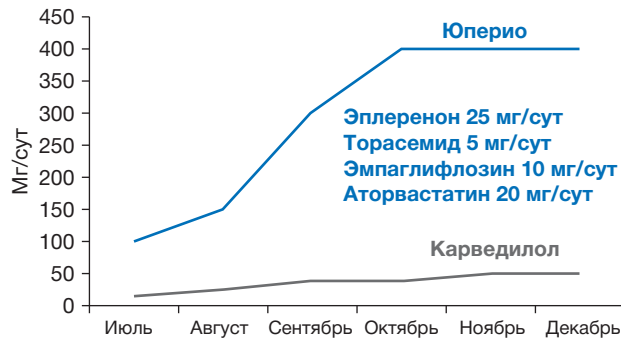


Рис. 1. Дозировки и длительность кардиопротективной терапии у больного К.

Fig. 1. Doses and duration of cardioprotective therapy in patient K.

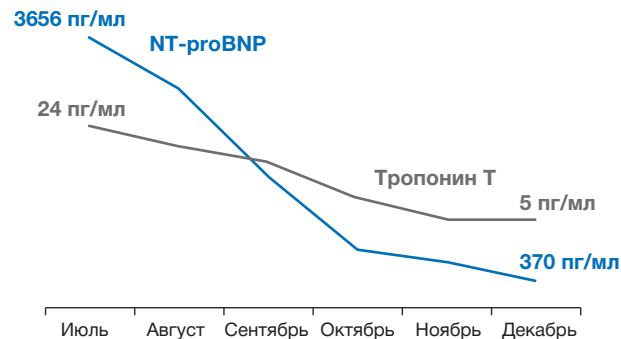


Рис. 2. Изменение уровня кардиомаркеров в динамике больного К.

Fig. 2. Change of patient K’s cardiomarkers in dynamics.

нарные шунты. При эхокардиографии выявлено значительное расширение полости ЛЖ. Конечный диастолический объём ЛЖ 190 мл, конечный систолический объём ЛЖ 140 мл, значительное расширение объёма левого предсердия, митральная регургитация III степени, лёгочная гипертензия II степени, диффузное снижение сократительной функции миокарда левого желудочка с ФВ ЛЖ до 26%. Сцинтиграфия миокарда: обширные зоны гипоперфузии в состоянии покоя и при нагрузке. На момент обращения в 2020 году — постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолия, принимал амиодарон по 200 мг в сутки, прямые оральные антикоагулянты, статины и петлевые диуретики. Из лабораторных данных в августе 2021 года: уровень предсердного натрийуретического гормона 3255 пг/мл, постоянно повышенный уровень сверхчувствительного тропонина Т (выше верхней границы нормальных значений). Расчётная скорость клубочковой фильтрации 59 мл в минуту.

Лечение, динамика и прогноз. С учётом невозможности проведения реваскуляризации миокарда назначена оптимальная медикаментозная терапия комбинацией сакубитрил+валсартан с титрованием дозы от 50 мг 2 раза в сутки (в течение 3 месяцев доза увеличена до 150 мг 2 раза в сутки), спиронолактоном по 50 мг 1 раз в сутки, торасемидом по 10 мг 1 раз в сутки, карведилолом по 12,5 мг 2 раза в сутки, аторвастатином по 40 мг 1 раз в сутки, ривароксабаном по 20 мг 1 раз в сутки. На амбулаторном этапе назначен дапаглифлозин в дозе 10 мг 1 раз в сутки. При холтеровском мониторинге электрокардиограммы выявлены неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии. С целью профилактики внезапной смерти в августе 2021 года проведена имплантация двухкамерного кардиовертера-дефибриллятора. Спустя 3 месяца при повторном обследовании отмечалось нарастание ФВ ЛЖ до 35%. В течение 10 месяцев на фоне оптимальной медикаментозной терапии состояние больного оставалось удовлетворительным, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности не было. Учитывая выраженную митральную регургитацию, больной готовился к плановому чрескожному вмешательству — эндоваскулярному клипированию митрального клапана. В мае 2022 года при плановой эзофагогастродуоденоскопии выявлен инфильтративный рак кардиального отдела желудка cT2N0M0, морфологически — низкодифференцированная G3 аденокарцинома.

Больной обсуждался на кардиоонкологическом консилиуме. С учётом ранней стадии онкологического заболевания, в отсутствие региональных и отдалённых метастазов, невозможности проведения химиотерапии, больному рекомендовано хирургическое лечение, несмотря на высокий кардиальный риск осложнений. 21.06.2022 под общим обезболиванием выполнена операция: видеоассистированная гастрэктомия, лимфодиссекция, реконструкция по Ру, холецистэктомия. Послеоперационное течение стабильное. Проводилось парентеральное питание. В раннем послеоперационном периоде антикоагулянты и мочегонные препараты вводились инъекционно, начиная со 2 суток — таблетированная терапия через назодуоденальный зонд. Активизирован в пределах стационара в течение 7 суток. Сразу после выписки из стационара, спустя 10 дней после операции, больной сообщил о приступах сердцебиения, срабатывании имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора. В течение последующего месяца больной госпитализировался 7 раз по поводу устойчивых пароксизмов «медленной» желудочковой тахикардии, требующих проведения наружной электрической кардиоверсии (рис. 3).

Антиаритмическая терапия комбинированными препаратами 1-й и 3-й групп не давала результатов. С учётом неэффективности медикаментозной терапии 16.08.2022 под внутрисердечным ультразвуковым контролем (без флюороскопии) выпол-

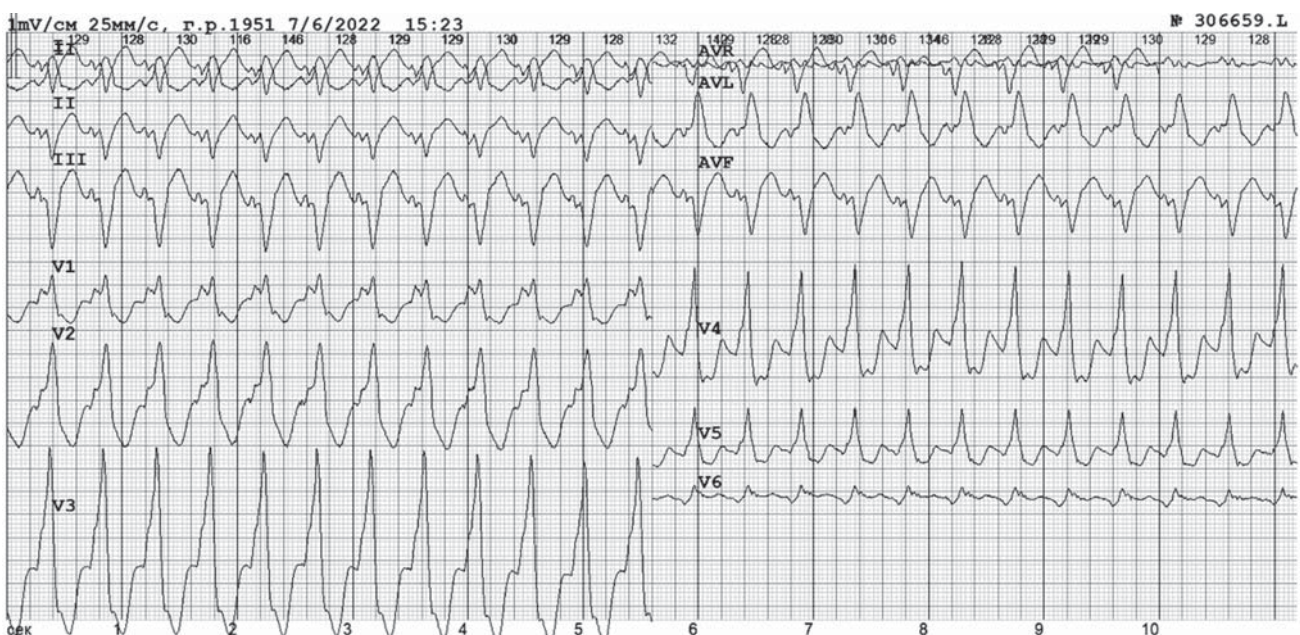


Рис. 3. Пароксизм устойчивой желудочковой тахикардии у больного И.

Fig. 3. Paroxysm of sustained ventricular tachycardia in patient I.

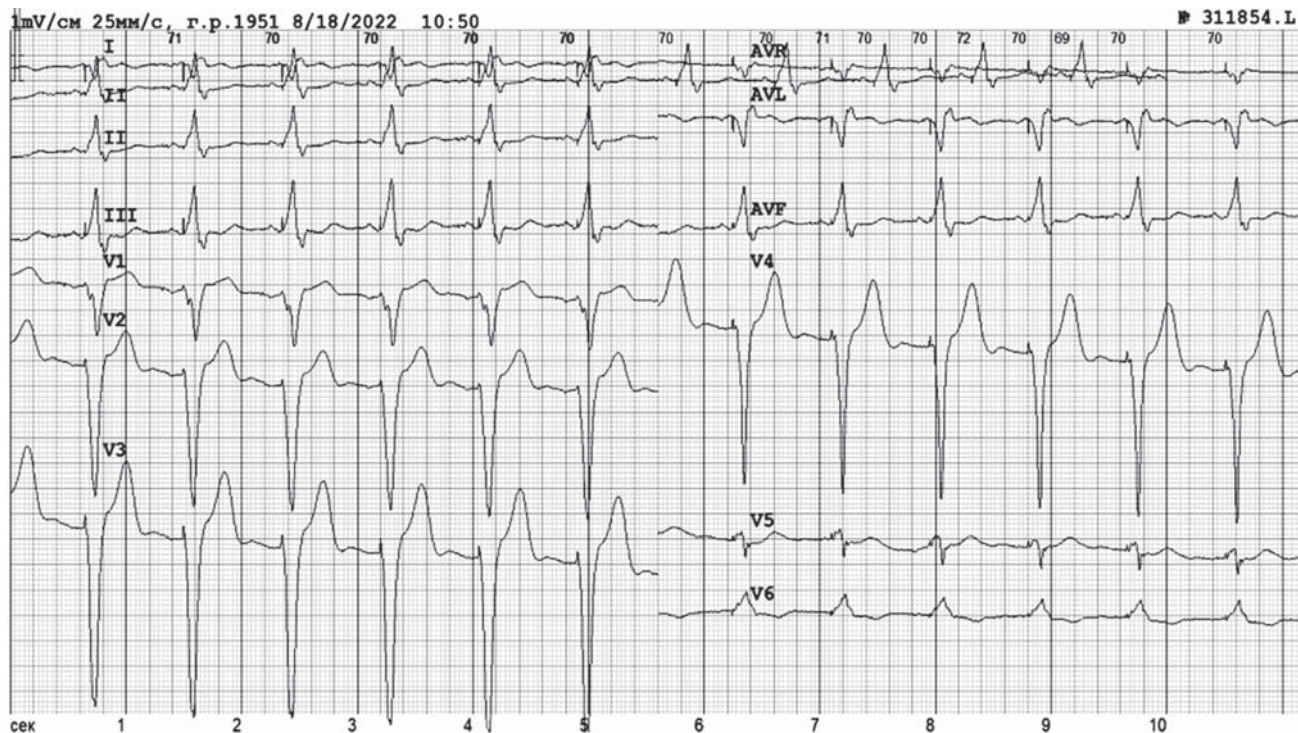


Рис. 4. Электрокардиограмма больного И.: ритм Р-синхронизированной желудочковой электрокардиостимуляции.
Fig. 4. Electrocardiogram of patient I.: Rhythm of P-synchronized ventricular pacing.

нены внутрисердечное электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция желудочковой экстрасистолии/тахикардии. Послеоперационное течение гладкое. Выписан домой на 3-и сутки (рис. 4). Спустя 4 месяца при контрольном исследовании пароксизмов желудочковой тахикардии не выявлено, признаки сердечной недостаточности не нарастают. При контрольном исследовании от 28.09.2022: ФВ ЛЖ 35%, уровень предсердного натрийуретического пептида 525 пг/мл. Терапия продолжена спиронолактоном, дапаглифлозином, карведилолом, аторвастатином, ривароксабаном. Из-за стойкой гипотонии временно отменён сакубитрил+валсартан, вновь начат приём спустя 2 месяца.

В течение 8 мес наблюдения состояние больного удовлетворительное. Госпитализаций по поводу сердечной недостаточности не было, прогрессирования онкологического заболевания нет. Ожидается благоприятный клинический прогноз при соблюдении всех рекомендаций и продолжении квадротерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания часто отмечаются у онкологических пациентов. ХСН может сосуществовать при онкологическом заболевании,

но может возникать или усугубляться в процессе противоопухолевой терапии [14]. С другой стороны, атеросклеротическое заболевание сердца может сочетаться с онкологическим заболеванием в силу общности факторов риска двух заболеваний. Терапия больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ подразумевает назначение четырёх групп препаратов: ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокаторов минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторов и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (так называемая квадротерапия). Показано, что подобный подход снижает смертность и госпитализацию по причине сердечной недостаточности [15]. Однако у больных с онкологическим заболеванием и ХСН эффективность доказана только для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторов. Нет рандомизированных исследований эффективности и безопасности квадротерапии у этой категории больных.

Приведённые клинические примеры, как и другие отдельные исследования [6, 7, 16], демонстрируют принципиальную возможность лечения синдрома ХСН у онкологических пациентов с применением современных подходов. В первом случае квадротерапия ХСН с назначением эмпаглифлозина спо-

способствовала значительному улучшению сократительной функции ЛЖ у больного раком мочевого пузыря. Терапия протекала без осложнений, не привела к появлению уроинфекции (больной регулярно проходил лабораторные обследования, включая общий анализ и посев мочи). Иммуноterapia по поводу рака мочевого пузыря в течение первого года была эффективна, больной перенес её без осложнений. Благодаря кватротерапии сердечная недостаточность регрессировала. Спустя год от начала противоопухолевой терапии отмечен рост злокачественной опухоли, больной переведён на потенциально кардиотоксическую химиотерапию по месту жительства. Карбоплатин в редких случаях может вызывать сердечную недостаточность, тромбоэмболию лёгочной артерии, цереброваскулярные нарушения, кровотечения и кровоизлияния, гипотензию. Гемцитабин часто вызывает анемию, тромбоцитопению, редко — обострение ишемической болезни сердца [17]. Можно только предположить, могло ли помочь исследование коронарного резерва (стресс-тест, коронарография) больному К. перед назначением данной схемы противоопухолевой терапии.

Во втором случае назначение препаратов четырёх групп позволило улучшить состояние пациента с тяжёлой ишемической кардиопатией и ХСН, повысить ФВ ЛЖ настолько, что он без осложнений перенёс операцию гастрэктомии и холецистэктомии. Больному И. с высоким риском внезапной сердечной смерти с целью профилактики, по показаниям I класса, был имплантирован двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор. После операции гастрэктомии стали возникать эпизоды «медленной» желудочковой тахикардии, при которой имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор не срабатывал, антиаритмическая терапия была неэффективна, поэтому выполнена чрескожная абляция желудочковой аритмии с хорошим клиническим эффектом.

В терапии ХСН, особенно с низкой ФВ ЛЖ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов занимают одну из ведущих позиций. За счёт снижения фиброза миокарда и блокирования эффектов альдостерона их добавление к двойной и тройной кардиопротективной терапии у онкологических пациентов, получающих кардиотоксичную химиотерапию, выглядит вполне оправданным. В обоих наших случаях применялся спиронолактон с положительным эффектом. В одном из исследований у пациентов с раком молочной железы было показано, что назна-

чение спиронолактона одновременно с терапией антрациклинами сопровождалось менее значимым снижением ФВ ЛЖ и диастолической функции [18]. Перспективным выглядит применение комбинированного препарата сакубитрил+валсартан у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ, которая развилась в связи с кардиотоксичной химиотерапией. Принимая во внимание полное нейрогуморальное ингибирование и значимое снижение смертности и госпитализации по поводу ХСН, можно ожидать достижения аналогичных результатов и у данной группы пациентов [19]. Исследование PRADA II, направленное на изучение возможности предотвращения дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности метопрололом, кандесартаном или их комбинацией у пациентов с раком молочной железы, получающих адьювантную химиотерапию антрациклинами и/или трастузумабом, на относительно небольшой выборке не показало различий по влиянию кардиопротективных препаратов на ФВ ЛЖ. Однако спустя 2 года в группе кандесартана конечный диастолический объём ЛЖ был меньше, а продольная деформация миокарда снижалась в меньшей степени, чем в группе сравнения. В группе метопролола снижался выброс сверхчувствительного тропонина.

Лечение синдрома ХСН включает назначение препаратов с доказанной клинической и прогностической эффективностью (кватротерапия ХСН), применение имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора и современную противоаритмическую терапию (при наличии показаний). Наши наблюдения особенно интересны тем, что в обоих случаях применялись ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у онкологических больных. При этом в первом случае больной К. страдал сахарным диабетом 2-го типа, во втором случае больной И. не имел сопутствующего сахарного диабета.

Препараты данной группы недостаточно изучены у онкобольных. Опубликованы первые данные о применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у онкологических пациентов с сахарным диабетом, которые получают терапию антрациклинами [16]. В данном исследовании в одинаковых по многим параметрам группах частота сердечно-сосудистых событий была ниже у пациентов, получающих ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, в сравнении с участниками контрольной группы (3 против 20%; $p=0,025$). Пациенты основной группы (32 пациен-

та) также имели более низкую общую смертность по сравнению с участниками контрольной группы (92 пациента) (9 против 43%; $p < 0,001$), однако частота сепсиса и нейтропенической лихорадки у них была ниже (16 против 40%; $p = 0,013$). Кроме того, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа оказались полностью безопасными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши наблюдения, а также первые сообщения об использовании квадротерапии ХСН у онкологических пациентов, в частности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, обнадеживают. Однако, безусловно, они требуют дальнейшего подтверждения в специально спланированных рандомизированных клинических исследованиях у больных с онкологическим заболеванием и ХСН, с сопутствующим сахарным диабетом и без него.

Приведённые клинические случаи наглядно демонстрируют возможности командного мультидисциплинарного подхода в лечении столь сложной категории больных, какими являются пациенты с ХСН и активным онкологическим заболеванием. Современная терапия онкологических больных с тяжёлой сердечной недостаточностью позволяет успешно проводить противоопухолевое лечение.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента К. (06.06.2020) и пациента И. (01.03.2021) получены письменные добровольные информированные согласия на описание и публикацию клинических случаев.

INFORMED CONSENT

Written voluntary informed consent was obtained from each, patient K. (06.06.2020) and patient I. (01.03.2021), for publication and description of clinical cases.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.К. Пересада — дизайн работы, написание текста, поисково-аналитическая работа; Н.В. Дупик — дизайн работы, сбор материала, лечение пациентов; Д.П. Дундуа — сбор материала, лечение пациентов, написание и редактирование текста; С.В. Королёв, Р.С. Чайкин — лечение пациентов и редактирование текста; А.Г. Кедрова — лечение пациентов, обсуждение и редактирование текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все

авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. A.K. Peresada — research design, text writing, search and analytical work; N.V. Dupik — research design, collection of material, treating patients; D.P. Dundua — collection of material, treating patients, writing and text editing; S.V. Korolev, R.S. Chaikin — treating patients, text editing; A.G. Kedrova — treating patients, discussion and text 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 competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hasin T., Gerber Y., McNallan S.M., et al. Patients with heart failure has an increased risk of incident cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(10):881–886. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.088
- Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
- Chen M.H., Colan S.D., Diller L. Cardiovascular disease: Cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers. *Circ Res.* 2011;108(5):619–628. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.224519
- Seicean A., Alan N. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: Follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):420–426. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055
- Livi L., Barletta G., Martella F., et al. Cardioprotective strategy for patients with nonmetastatic breast cancer who are receiving an anthracycline-based chemotherapy: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(10):1544–1549. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3395
- Виценья М.В., Потехина А.В., Гаврюшина С.В., и др. Профилактика и лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевой терапией: возможности и перспективы // *Эффективная фармакотерапия.* 2020. Т. 16, № 18. С. 108–120. [Vitsenya M.V., Potekhina A.V., Gavryushina S.V., et al. Prevention and treatment of left ventricular dysfunction and heart failure associated with antitumor therapy: Opportunities and prospects. *Effect Pharmacother.* 2020;16(18):108–120. (In Russ).] doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-18-108-120

7. Vitsenya M.V., Potekhina A.V., Stukalova O.V. Onset of heart failure after anthracycline therapy in the adult: Treatment and expectations for recovery. In: R.M. Steingart, J.E. Liu, eds. Atlas of imaging in cardio-oncology. Springer, Cham; 2021. doi: 10.1007/978-3-030-70998-3_27
8. Seicean S., Seicean A., Plana J.C., et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: An observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(23):2384–2390. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.067
9. Zelniker T.A., Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(4):422–434. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.031
10. Verma S., Rawat S., Ho K.L., et al. Empagliflozin increases cardiac energy production in diabetes: Novel translational insights into the heart failure benefits of SGLT2 Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(5):575–587. doi: 10.1016/j.jacbts.2018.07.006
11. Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В., и др. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом // *Евразийский кардиологический журнал.* 2021. № 2. С. 6–61. [Chazova I.E., Shestakova M.V., Zhernakova Yu.V., et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC) guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes and prediabetes. *Eur Heart J.* 2021;(2):6–61. (In Russ.)] doi: 10.38109/2225-1685-2021-2-6-61
12. Zannad F., Ferreira J.P., Pocock S.J., et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819–829. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9
13. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
14. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;18(8):891–975. doi: 10.1002/ehf.592
15. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
16. Gongora C.A., Drobni Z.D., Silva T.Q., et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and cardiac outcomes among patients treated with anthracyclines. *JACC Heart Fail.* 2022;10(8):559–567. doi: 10.1016/j.jchf.2022.03.006
17. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии // *Российский кардиологический журнал.* 2021. Т. 26, № 9. С. 4703. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E. The agreed opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. *Russ J Cardiol.* 2021;26(9):4703. (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703
18. Akpek M., Ozdogru I., Sahin O., et al. Protective effects of spironolactone against anthracyclin-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:81–89. doi: 10.1002/ehf.196
19. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;37:993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Пересада Антон Константинович;

адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7128-0183>;

eLibrary SPIN: 2518-6553; e-mail: tony.peresada@yandex.ru

Соавторы:

Дупик Николай Васильевич;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3597-4265>;

e-mail: dnv-74@yandex.ru

Дундуа Давид Петрович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7345-0385>;

e-mail: david.doundoua@gmail.com

Кедрова Анна Генриховна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>;

eLibrary SPIN: 3184-9760; e-mail: kedrova.anna@gmail.com

Королёв Сергей Владимирович, К.М.Н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5513-2332>;

eLibrary SPIN: 4545-3450; e-mail: sergejkorolev@yandex.ru

Чайкин Роман Сергеевич;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8667-0392>;

e-mail: chaikin.transpl@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Anton K. Peresada;

address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7128-0183>;

eLibrary SPIN: 2518-6553; e-mail: tony.peresada@yandex.ru

Co-authors:

Nikolay V. Dupik;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3597-4265>;

e-mail: dnv-74@yandex.ru

David P. Doundua, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7345-0385>;

e-mail: david.doundoua@gmail.com

Anna G. Kedrova, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>;

eLibrary SPIN: 3184-9760; e-mail: kedrova.anna@gmail.com

Sergey V. Korolev, MD, PhD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5513-2332>;

eLibrary SPIN: 4545-3450; e-mail: sergejkorolev@yandex.ru

Roman S. Chaikin;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8667-0392>;

e-mail: chaikin.transpl@gmail.com

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА CADASIL: РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.П. Голубинская, Т.П. Макалиш, М.А. Кальфа, О.В. Остапенко, Е.А. Савчук, Е.Ю. Зяблицкая, П.Е. Максимова

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Обоснование. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) представляет собой наследственное аутосомно-доминантное сосудистое повреждение головного мозга. В настоящее время клинический диагноз CADASIL основывается на следующих критериях: развитие состояния в относительно молодом возрасте (40–50 лет); повторные лакунарные инфаркты; постепенное прогрессирование энцефалопатии с развитием псевдобульбарного синдрома и деменции; различные эмоциональные расстройства; аутосомно-доминантный тип наследования; наличие в семейном анамнезе родственников со схожими симптомами. Диагноз верифицируют на основании результатов нейровизуализации, инструментальных, морфологических и лабораторных исследований, в том числе полученных методами магнитно-резонансной томографии (наличие лейкоареоза и множественных мелких двусторонних инфарктов в базальных ядрах и белом веществе полушарий головного мозга, зрительных буграх и мосту, стволе головного мозга) и электронной трансмиссионной микроскопии (гистологически выявляются зернистые осмиофильные включения в адвентициальной оболочке кровеносных сосудов головного мозга, а на периферии — в адвентиции сосудов скелетных мышц, соматических нервов и сосудистых биоптатах кожных лоскутов). Мутация в гене *NOTCH3* обуславливает клиническую картину заболевания и морфологические изменения сосудов, что выявляется молекулярно-генетическим методом. В статье представлен клинический случай данной редкой наследственной микроангиопатии. **Описание клинического случая.** Пациентка, 43 года, поступила в отделение неврологии Республиканской клинической больницы г. Симферополя по поводу ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии. По данным анамнеза, пациентка с молодого возраста страдала мигренью без ауры, перенесла лакунарные инсульты, при нейропсихологическом обследовании было выявлено снижение когнитивной функции, при магнитно-резонансной томографии — признаки микроангиопатии церебральных сосудов. Для постановки окончательного диагноза пациентке было проведено прижизненное патоморфологическое исследование биоптата кожно-мышечного лоскута: полученные результаты позволили подтвердить достоверный диагноз CADASIL. **Заключение.** Понимание и знание такой редкой патологии, как CADASIL, необходимо для быстрого распознавания характерной клинической картины с целью интерпретации результатов морфологической и молекулярно-генетической диагностики, что даёт возможность постановки верного диагноза и лечения.

Ключевые слова: CADASIL; микроскопия; молекулярная диагностика.

Для цитирования: Голубинская Е.П., Макалиш Т.П., Кальфа М.А., Остапенко О.В., Савчук Е.А., Зяблицкая Е.Ю., Максимова П.Е. Морфологическая и молекулярно-генетическая диагностика CADASIL: редкий клинический случай. *Клиническая практика*. 2023;14(2):105–111. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract121091>

Поступила 10.01.2023

Принята 24.04.2023

Опубликована 30.06.2023

ОБОСНОВАНИЕ

CADASIL — крайне редкая (от 0,8 до 5 человек на 100 тыс.) врождённая ангиопатия с повреждением сосудов микроциркуляторного русла и очагами инфарктов в головном мозге, вызванная мутацией в гене *NOTCH3* (neurogenic locus notch homolog protein 3) в хромосоме 19p13, с такими клиничес-

кими проявлениями, как приступы головной боли, прогрессирующие нарушения памяти и интеллекта, психические расстройства, сокращение продолжительности жизни на 5–10 лет [1, 2].

Морфологические проявления CADASIL сопровождаются поражением артерий мелкого калибра и артериол с преимущественной локализацией

MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS OF CADASIL: A RARE CLINICAL CASE

E.P. Golubinskaya, T.P. Makalish, M.A. Kalfa, O.V. Ostapenko, E.A. Savchuk, E.Yu. Zyablitskaya, P.E. Maksimova

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Background: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a hereditary autosomal dominant vascular injury of the brain. Currently, the clinical diagnosis of CADASIL is based on the following criteria: the onset of the condition at a relatively young age (40–50 years), recurrent lacunar infarcts, gradual progression of encephalopathy with the development of pseudobulbar syndrome and dementia, various emotional disorders, and autosomal dominant inheritance. Having a family history of relatives with similar symptoms. The diagnosis is verified on the basis of the results of the following studies: neuroimaging, instrumental, morphological, and laboratory. The presence of leukoariosis and multiple small bilateral infarctions in such anatomical structures as the basal ganglia and white matter of the cerebral hemispheres, visual tubercles and the pons, and brain stem during MRI diagnostics. Histologically, transmission electron microscopy reveals granular osmiophilic inclusions in the adventitial membrane of the blood vessels of the brain, and on the periphery — in the adventitia of the vessels of skeletal muscles and somatic nerves and in vascular biopsies of skin flaps. A mutation in the Notch3 gene determines the clinic of the disease and morphological changes in blood vessels and is detected by a molecular genetic method. The article presents a clinical case, which was a manifestation of this rare hereditary microangiopathy.

Clinical case description: A 43-year-old patient was admitted to the Department of Neurology of the Republican Clinical Hospital in Simferopol for ischemic stroke in the basin of the left middle cerebral artery. According to the anamnesis, the patient suffered from migraine without aura from a young age and lacunar strokes; examination revealed a decrease in cognitive function, and MRI showed signs of microangiopathy of cerebral vessels. For final diagnosis, the patient underwent an intravital pathomorphological examination of the biopsy of the musculoskeletal flap; the results obtained made it possible to make a reliable diagnosis of CADASIL. **Conclusion:** Understanding and knowledge of such a rare pathology as CADASIL is crucial for the rapid recognition of a characteristic clinical picture for further appointment and interpretation of the results of morphological and molecular genetic diagnostics, making it possible to make the correct diagnosis and treatment.

Keywords: CADASIL; microscopy; molecular diagnostics.

For citation: Golubinskaya EP, Makalish TP, Kalfa MA, Ostapenko OV, Savchuk EA, Zyablitskaya EYu, Maksimova PE. Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of CADASIL: a Rare Clinical Case. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):105–111. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract121091>

Submitted 10.01.2023

Revised 24.04.2023

Published 30.06.2023

в центральной нервной системе. Патогномоничными признаками, которые определяются методами молекулярно-генетической и морфологической диагностики, в том числе верификацией диагноза в доступных участках (биоптаты кожи и мышц), являются циркулярное утолщение стенки сосудов, вызванное фиброзом подэндотелиального слоя и гиалинозом эндотелия, отложение фибрина и отёк, развитие участков некроза и тромбообразование. Подтвердить диагноз возможно лишь при выявлении зернистых включений с выраженной осмиофилией, расположенных вблизи гладких

миоцитов средней (мышечной) оболочки артерий и артериол, методом электронной микроскопии [3].

Прогноз у пациентов с CADASIL является неблагоприятным, что связано с высоким риском развития лакунарных инфарктов головного мозга, прогрессированием когнитивных нарушений до степени деменции, нарастанием других проявлений лейкоэнцефалопатии в виде псевдобульбарного синдрома с нарушением речи, глотания, выраженными насильственными эмоциями. Перенесённые лакунарные инфаркты сопровождаются нарастанием двигательного дефицита. Наличие

когнитивного дефицита ограничивает возможности социальной адаптации пациента, со временем пациенты нуждаются в постороннем уходе.

К факторам, ухудшающим и без того неблагоприятный прогноз для данных пациентов, относятся гипертоническая болезнь, сахарный диабет, мерцательная аритмия, нарушения липидного обмена. Требуется своевременная диагностика данных заболеваний с последующим лечением. Пациентам, перенёвшим ишемический инсульт, необходимо назначение антиагрегантной терапии (аспирин, клопидогрел). Учитывая прогрессирующее ухудшение когнитивных функций, обязательным является назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Больная, 43 года, поступила в неврологическое отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения в связи с ухудшением состояния, нарастанием слабости в левой ноге, нарушением (нечёткостью) речи на фоне исходов перенесённых ранее лакунарных инсультов.

Из анамнеза заболевания известно, что в 2018, 2019, 2021 годах перенесла ишемические инсульты в различных бассейнах. В декабре 2021 года находилась на лечении в неврологическом отделении по поводу ишемического инсульта в вертебробазиллярном бассейне на фоне гипертонической болезни; после проведённого лечения отмечался полный регресс неврологической симптоматики, в качестве вторичной профилактики были назначены аспирин, антигипертензивная терапия. В течение последующего года пациентка отмечала прогрессирующее ухудшение речи, нарастание шаткости при ходьбе, снижение памяти, периодическое покашливание при глотании. В ноябре 2022 года утром на фоне повышения артериального давления до 180/110 мм рт.ст. отметила нарастание слабости в левой ноге, в связи с чем бригадой скорой медицинской помощи больная была доставлена в приёмный покой городской клинической больницы № 7 города Симферополя с диагнозом острого нарушения мозгового кровообращения.

Из анамнеза жизни (со слов пациентки) известно, что она страдает частыми головными болями пульсирующего характера, с тошнотой, звукобоязнью, длительностью более суток, которые купирует приёмом нестероидных противовоспалительных средств. Головные боли соответствуют критериям мигрени без ауры.

Наследственный анамнез отягощён по материнской линии, у которой в молодом возрасте развилась деменция.

Физикальная диагностика

Неврологический статус при поступлении. Сознание ясное. Выявлено когнитивное снижение по шкале психического состояния MMSE (mini-mental state examination) — 20 баллов. При движениях глазных яблок наблюдается нистагм в крайних отведениях. Лицо асимметрично: сглажена правая носогубная складка, опущен правый угол рта. Отмечается нарушение (неразборчивость) речи по типу выраженной дизартрии. Девиация языка вправо. Глотание, глоточный рефлекс сохранены. Определяются следующие положительные симптомы: Маринеску–Радовича, назолабиальный, хоботковый рефлекс. Выявлен тетрапарез: умеренно выраженный в правых конечностях и левой ноге, легко выраженный в левой руке; асимметричное повышение глубоких сухожильных и надкостничных рефлексов с двух сторон; положительный симптом Бабинского с двух сторон. Нарушения при выполнении следующих координаторных проб: с интенцией пальценосовая проба слева, коленно-пяточная проба с умеренной атаксией. Походка спастикопаретическая, передвигается при помощи опоры на ходунки. При осмотре возникали эпизоды насильственного плача.

Предварительный диагноз

При поступлении поставлен предварительный диагноз: «Ишемический инсульт (2022) в бассейне левой средней мозговой артерии, неуточнённый подтип по TOAST*, в виде правостороннего умеренно выраженного гемипареза. Гипертоническая болезнь III стадии, III степени, риск IV» (*Trial of org in acute stroke treatment — классификация патогенетических подтипов ишемического инсульта). Сопутствующая патология: дисциркуляторная энцефалопатия II стадии, когнитивное снижение, атактический синдром, дизартрия; мигрень без ауры.

Инструментальная, морфологическая и молекулярная диагностика

Проведено обследование согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с ишемическим инсультом.

В общеклинических анализах патологии не выявлено.

По данным эхокардиографии, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий значимых причин развития ишемического инсульта в молодом возрасте не определялось.

Компьютерная томография головного мозга: в обеих лобных долях, правой теменной и левой височной долях определяются лакунарные кисты, участки кистозно-глиозных изменений на фоне несимметричного очагового снижения плотности белого вещества в пери- и суправентрикулярных отделах обоих полушарий головного мозга. Заключение: «Компьютерно-томографические признаки перенесённых нарушений мозгового кровообращения в обоих полушариях головного мозга на фоне центральной и корковой атрофии, очагового снижения плотности паренхимы мозга как проявления церебральной микроангиопатии».

При магнитно-резонансной томографии головного мозга в глубинных отделах полушарий головного мозга, базальных ядрах с обеих сторон, субкортикально в лобных, височных и левой теменной долях, а также в мосту и полушариях мозжечка визуализированы множественные лакунарные инфаркты. В белом веществе больших полушарий головного мозга выявлены участки гиперинтенсивного сигнала в режиме T2 и FLAIR, сливного характера (Fazekas 3). Вокруг передних и задних рогов боковых желудочков — зона лейкоареоза. В белом веществе больших полушарий головного мозга, преимущественно в центральных отделах, а также в среднем мозге, структурах моста и обоих полушариях мозжечка — множественные очаги выпадения сигнала на SWI, размером 2–7 мм (микровоизлияния).

Методом магнитно-резонансной томографии выявлены поражения белого вещества полушарий головного мозга и отсутствие кортикальных инфарктов: клиническая картина соответствовала вероятной CADASIL (наличие мигрени, множественных инфарктов головного мозга в молодом — до 50 лет — возрасте, когнитивного снижения, наследственной отягощённости по сердечно-сосудистым заболеваниям и деменции).

У пациентки имелся значимый фактор риска развития инфаркта мозга — гипертоническая болезнь, однако наличие сопутствующей мигрени без ауры, когнитивное снижение, лакунарное состояние, выраженность поражения белого вещества головного мозга по данным нейровизуализации требовали исключения других — редких — причин развития данного состояния.

При наличии клинических критериев вероятной CADASIL для подтверждения диагноза, как правило, проводят биопсию кожно-мышечных лоскутов и/или генетическое исследование (определение мутации в гене *NOTCH3* на 19-й хромосоме, кодирующего трансмембранный рецептор, участвующий в контроле клеточного цикла и располагающийся на поверхности гладких мышц сосудистой стенки). В описанном случае выполнение генетического анализа в условиях стационара не представлялось возможным, поэтому была проведена биопсия кожно-мышечного лоскута.

С целью морфологической верификации диагноза проведено гистологическое светооптическое и электронно-микроскопическое исследование сосудов биоптатов кожно-мышечных лоскутов с внутренней поверхности бёдер и предплечий. Выявлен отёк сосочкового и сетчатого слоёв дермы. Кровеносные сосуды дермы гиперемированы, очагово паралитически расширены, имеют утолщённую стенку. Расположение эндотелиоцитов имеет вид «частокола» (рис. 1). В периваскулярной зоне лимфоцитарная инфильтрация с примесью единичных лейкоцитов.

На ультраструктурном уровне при изучении фрагментов сетчатого слоя дермы выявлены схожие изменения стенки сосудов. Базальная мембрана и другие соединительнотканые структуры стенки утолщены, гомогенизированы, отёчны; осмиофильные гранулы крупного размера имеют овальную, округлую или полигональную форму, располагаются группами в мышечной оболочке и не встречаются в периваскулярной зоне. Мышеч-

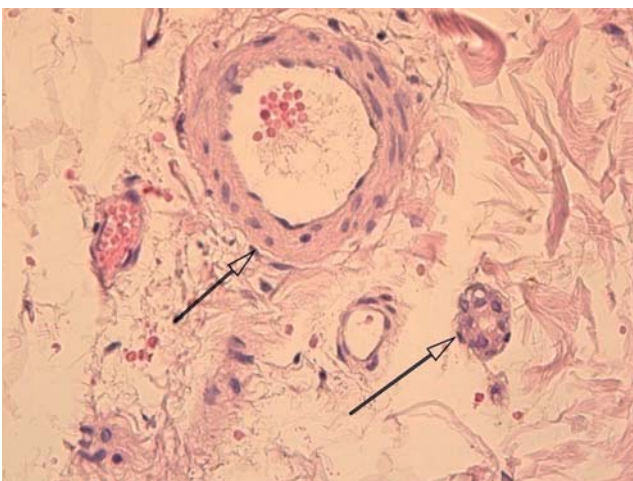


Рис. 1. Биопсия кожи пациента с CADASIL. Световая микроскопия, гематоксилин и эозин, $\times 400$ (стрелки — утолщение базальной мембраны).

Fig. 1. Skin biopsy of a patient with CADASIL. Light microscopy and hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$; transparent arrow — thickening of the basement membrane.

ная оболочка утолщена, гладкие миоциты с признаками белковой дистрофии, отёка; имеют хаотичное расположение в стенке сосуда (рис. 2).

В последующем диагноз был подтверждён молекулярно-генетическим исследованием данной герминальной миссенс-мутации.

Клинический диагноз

На основании проведённых исследований можно поставить клинический диагноз: «CADASIL. Последствия перенесённых ишемических инсультов в виде спастического тетрапареза (умеренно выраженный парез в правых конечностях и левой ноге и легко выраженный в левой руке), атактического синдрома с выраженным нарушением двигательной функции конечностей и функции ходьбы. Псевдобульбарный синдром, когнитивное снижение».

Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь III стадии, III степени, риск IV; сердечная недостаточность IIa степени; мигрень без ауры.

План лечения включал: магнезии сульфат 25% — 5,0 (внутривенно капельно на физрастворе 0,9% — 100,0); холина альфосцерат 1000 мг — 4,0 (внутримышечно); периндоприл в дозе 5 мг (1 таблетка утром); амлодипин по 5 мг (1 таблетка вечером); индапамид по 2,5 мг (1 таблетка утром); Ацекардол по 100 мг (1 таблетка утром после еды); аторвастатин по 20 мг (1 таблетка на ночь), мемантин по 20 мг. Лечение проводилось в стационаре в течение 14 дней.

Динамика и прогноз

Состояние пациентки за время динамического наблюдения без отрицательной динамики: в первые дни наблюдения — средней степени тяжести, ближе к выписке — состояние компенсированное, без динамики в неврологическом статусе.

После проведённого курса лечения пациентка выписана из отделения в компенсированном состоянии с последующим наблюдением и лечением у невропатолога, терапевта, кардиолога по месту жительства.

За период наблюдения с 2021 года у пациентки вырос двигательный дефицит, ухудшились когнитивные функции по данным теста MMSE (с 26 баллов в 2021 году до 20 баллов в 2022 году). Больная направлена во врачебно-трудовую экспертную комиссию с целью экспертизы трудоспособности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение метаболизма клеток с отложением гранул является причиной возникновения и прогрессии клинических проявлений болезни. Извест-

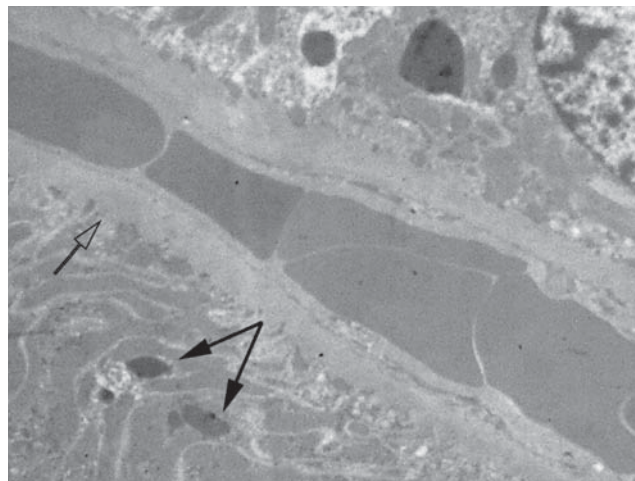


Рис. 2. Биопсия кожи пациента с CADASIL. Электронная микроскопия, $\times 2400$ (чёрная стрелка — осмиофильные гранулы, прозрачная стрелка — утолщение базальной мембраны).

Fig. 2. Skin biopsy of a patient with CADASIL. Electron microscopy, magnification $\times 2400$. Black arrow — osmiophilic granules; transparent arrow — thickening of the basement membrane.

но, что гранулы вновь образуются на протяжении всего периода жизни, постоянно увеличиваются в размерах, сливаются в конгломераты. Группой исследователей была осуществлена попытка классификации гранул, обнаруживаемых на стенках сосудов при CADASIL. В экспериментальном исследовании на гуманизированных трансгенных мышцах *NOTCH3*^{Arg182Cys} с мутацией в гене *NOTCH3* были исследованы осмиофильные гранулы в разные периоды жизни мышей. Исследователи предложили классифицировать гранулы следующим образом: отложения гранул на стадии I небольшие, слегка электронно-плотные, вызывают минимальную деформацию сосуда; отложения на стадиях II и III более электронно-плотные, вызывают выпячивание базальной мембраны и эндотелиоцитов и находятся в пределах (II) или выходят за пределы (III) нормальной ширины базальной мембраны; отложения на стадии IV простираются за нормальную ширину базальной мембраны и являются аморфными; на стадии V отложения сливаются в обширные конгломераты. Вероятно, имеется связь между прогрессией гранулообразования и тяжестью поражения полушарий головного мозга [4]. У описываемого нами пациента гранулы были небольшими и не выпячивали базальную мембрану, деформируя соседние клетки.

Нарушение синтеза *NOTCH* вследствие мутаций в кодирующем его гене приводит к повреждению

митохондрий клеток и, следовательно, нарушению энергетического баланса клетки. Помимо данного белка, в патологических гранулах методом хромотографии было обнаружено содержание таких веществ, как тканевый ингибитор металлопротеиназ 3, витронектин и латентный TGF- β -связывающий белок 1, амилоид P, аннексин 2 и периостин [5]. Энергетический дисбаланс может приводить к вторичному повреждению: нарушению экскреции патологических белков клетки с экзосомами. В одном из исследований экзосом плазмы периферической крови у пациентов с CADASIL было выявлено значительное снижение *NOTCH* в сравнении со здоровыми людьми [6]. Содержание *NOTCH* в экзосомах плазмы также коррелировало с тяжестью поражения белого вещества, что может быть применено в качестве диагностического и прогностического маркера-критерия при диагностике CADASIL. Прогресс заболевания связан также с фоновыми и сопутствующими заболеваниями (гипертоническая болезнь, атеросклероз и др.), прогрессирующими у лиц среднего и старшего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в молекулярной и морфологической диагностике и изучении патогенеза синдрома CADASIL, не все аспекты этой редкой патологии изучены, что делает целесообразным дальнейшее накопление фактов для анализа результатов.

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 20.12.2022).

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 20.12.2022).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *Е.П. Голубинская, М.А. Кальфа* — морфологическая диагностика случая, описание морфологии; *О.В. Остапенко* — проведение и описание электронной микроскопии; *Е.А. Савчук* — клиническая диагностика; *Т.П. Макалиш,*

Е.Ю. Зяблицкая, П.Е. Максимова — обработка и 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).

Authors' contribution. *E.P. Golubinskaya, M.A. Kalfa* — morphological diagnosis of the case, description of morphology; *O.V. Ostapenko* — execution and description of electron microscopy; *E.A. Savchuk* — clinical diagnostics; *T.P. Makalish, E.Yu. Zyblytskaya, P.E. Maksimova* — processing and 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 финансировано программой развития «Приоритет 2030» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Funding source. The study was funded by the “Priority 2030” Development Program V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

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. Chabriat H, Bousser MG. Neuropsychiatric manifestations in CADASIL. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(2):199–208. doi: 10.31887/DCNS.2007.9.2/hchabriat
2. Di Donato I, Bianchi S, de Stefano N, et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: Update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Med.* 2017;15(1):41. doi: 10.1186/s12916-017-0778-8
3. Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрин М.И., и др. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое описание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене Notch3 // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2008. Т. 2, № 2. С. 45–50. [Illarioshkin SN, Slominskij PA, Shadrinaidr MI. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): The first description of a Russian family with an identified mutation in the Notch3 gene. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2008;2(2):45–50. (InRuss).]

4. Gravesteijn G, Munting LP, Overzier M, et al. Progression and classification of Granular Osmiophilic Material (GOM) deposits in functionally characterized human NOTCH3 transgenic mice. *Transl Stroke Res*. 2020;11(3):517–527. doi: 10.1007/s12975-019-00742-7
5. Felczak P, Cudna A, Błażejewska-Hyżorek B, et al. Ultrastructure of mitochondria and damage to small blood vessels in siblings with the same mutation in the NOTCH3 and coexisting diseases. *Pol J Pathol*. 2021;72(2):148–159. doi: 10.5114/pjp.2021.109517
6. Gao D, Shang J, Sun R, et al. Changes in the morphology, number, and protein levels of plasma exosomes in CADASIL patients. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(1):221–229. doi: 10.3233/JAD-210101

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Максимова Полина Евгеньевна, студент;
адрес: Россия, 295051, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-8664>;
e-mail: pmaksq@mail.ru

Соавторы:

Голубинская Елена Петровна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-924X>;
eLibrary SPIN: 8896-7481; e-mail: missive@mail.ru

Макалиш Татьяна Павловна, к.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>;
eLibrary SPIN: 1523-5893; e-mail: gemini_m@list.ru

Кальфа Маргарита Алексеевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-3402>;
eLibrary SPIN: 2360-0775; e-mail: rita.kalfa@mail.ru

Остапенко Ольга Валериевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2935-1985>;
eLibrary SPIN: 5247-6359; e-mail: stepashca@mail.ru

Савчук Елена Александровна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-5849>;
eLibrary SPIN: 9631-8715; e-mail: Elena_Savchuk12@mail.ru

Зяблицкая Евгения Юрьевна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>;
eLibrary SPIN: 2267-3643; e-mail: evgu79@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Polina E. Maksimova, Student;
address: 5/7 Lenin boulevard, 295051 Simferopol, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-8664>;
e-mail: pmaksq@mail.ru

Co-authors:

Elena P. Golubinskaya, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-924X>;
eLibrary SPIN: 8896-7481; e-mail: missive@mail.ru

Tatyana P. Makalish, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>;
eLibrary SPIN: 1523-5893; e-mail: gemini_m@list.ru

Margarita A. Kalfa, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-3402>;
eLibrary SPIN: 2360-0775; e-mail: rita.kalfa@mail.ru

Olga V. Ostapenko, MD, PhD, Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2935-1985>;
eLibrary SPIN: 5247-6359; e-mail: stepashca@mail.ru

Elena A. Savchuk, MD, PhD, Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-5849>;
eLibrary SPIN: 9631-8715; e-mail: Elena_Savchuk12@mail.ru

Evgenia Yu. Zyablitskaya, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>;
eLibrary SPIN: 2267-3643; e-mail: evgu79@mail.ru

АУТОИММУННЫЙ АНТИ-NMDA-РЕЦЕПТОРНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ НА ФОНЕ COVID-19: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О.В. Ульянова¹, Н.А. Ермоленко¹, А.А. Дудина¹, В.В. Белинская², Т.И. Дутова², А.В. Куликов², Н.П. Головина², Е.О. Кулешова², А.В. Кусливая¹

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

² Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Воронеж, Российская Федерация

Обоснование. В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 значительно участились случаи аутоиммунных энцефалитов. Одной из современных проблем пациентов с данной патологией, характеризующейся высокой летальностью, является, прежде всего, её своевременная ранняя диагностика и назначение оптимального индивидуального курса иммунотерапии. В дебюте NMDA-энцефалита (инотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспаратат) отмечаются психические нарушения, в связи с чем такие пациенты первоначально госпитализируются в психиатрический стационар. В дальнейшем клиническая картина заболевания характеризуется значительным полиморфизмом. В таких условиях не всегда возможно заподозрить аутоиммунное поражение нервной системы. **Описание клинического случая.** В статье представлен клинический случай пациентки с серологически подтверждённым аутоиммунным энцефалитом на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 (U07.1 по МКБ-10). Заболевание дебютировало с психотической симптоматики, больная была переведена в неврологическое отделение ВГК БСМП № 1 из психиатрического стационара города, когда проявились общемозговые нарушения. Согласно диагностическим критериям, психические нарушения и генерализованные эпилептические приступы являются одними из значимых при верификации диагноза аутоиммунных энцефалитов. Аутоиммунный энцефалит был заподозрен на основании присоединения общемозговой неврологической симптоматики и генерализованных судорожных приступов и подтверждён путём детекции антител к NMDA в сыворотке крови. Наиболее информативным методом диагностики аутоиммунного энцефалита является анализ на антитела к NMDA-рецепторам в крови и цереброспинальной жидкости. **Заключение.** Аутоиммунный энцефалит требует осторожности врачей всех специальностей, которые могут встретиться с данным заболеванием. Важны своевременные диагностические мероприятия и назначение патогенетического лечения.

Ключевые слова: аутоиммунный энцефалит; иммунотерапия; NMDA-рецепторы; новая коронавирусная инфекция U07.1 COVID-19; психические нарушения; титр антител к NMDA-рецепторам; клинический случай.

Для цитирования: Ульянова О.В., Ермоленко Н.А., Дудина А.А., Белинская В.В., Дутова Т.И., Куликов А.В., Головина Н.П., Кулешова Е.О., Кусливая А.В. Аутоиммунный анти-NMDA-рецепторный энцефалит на фоне COVID-19: клинический случай. *Клиническая практика*. 2023;14(2):112–119. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract225851>

Поступила 12.02.2023

Принята 28.02.2023

Опубликована 30.06.2023

ОБОСНОВАНИЕ

На сегодняшний день мы знаем о коронавирусе значительно больше, чем в 2019 и 2020 годах, когда он только начал распространяться по миру. Впервые коронавирус был описан в литературе в 1968 году британскими вирусологами Джуной Алмейдой (June Dalziel Almeida) и Дэвидом Тиррелом (David Arthur John Tyrrell), которые первыми получили электронномикроскопическое изображение вируса. Несмотря на то, что пандемия рано или поздно завершится, коронавирусы не исчезнут совсем,

нам придётся сосуществовать с ними и дальше [1, 2]. Уже известны основные пути проникновения коронавируса в организм, а также неврологические осложнения COVID-19 [1, 2]. Аутоиммунные осложнения новой коронавирусной инфекции, такие как синдром Гийена–Барре, синдром Миллера–Фишера, лейкоэнцефалопатия, аутоиммунный энцефалит, ромбэнцефалит Бикерстаффа, лимбический энцефалит, анти-NMDAR-энцефалит, острый диссеминированный энцефаломиелит, поперечный/продольный миелит, оптикомиелит, рассеянный

AUTOIMMUNE ANTI-NMDA RECEPTOR ENCEPHALITIS ON THE BACKGROUND OF COVID-19: A CLINICAL CASE

O.V. Ulyanova¹, N.A. Ermolenko¹, A.A. Dudina¹, V.V. Belinskaya², T.I. Dutova², A.V. Kulikov², N.P. Golovina², E.O. Kuleshova², A.V. Kuslivaya¹

¹ Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

² City Clinical Emergency Hospital No. 1, Voronezh, Russian Federation

Background: During the new COVID-19 coronavirus infection pandemic, a growing incidence of autoimmune encephalitis cases has been observed. One of the primary problems related to patients with this highly lethal pathology is its timely early diagnostics and prescription of an optimal individual course of immunotherapy. In a debut of anti-NMDA receptor (ionotropic glutamate receptor, selectively binding N-methyl D-aspartate) encephalitis, mental disorders are observed, prompting the initial admission of such patients to a psychiatric hospital. Then, the clinical picture of the disease is characterized by a significant polymorphism. In such cases, it is not always possible to suspect an autoimmune lesion of the nervous system. **Clinical case description:** In this article, we present a clinical case of a female patient with serologically confirmed autoimmune encephalitis against the background of the new coronavirus infection (U07.1 according to ICD-10). The disease onset involved psychiatric symptoms; the patient was transferred to the Department of neurology of the VGK BSMP No. 1 Municipal Clinical Hospital of Emergency Care No.1 from the municipal psychiatric hospital, when generalized cerebral symptoms appeared. According to the diagnostic criteria, mental disorders and generalized epileptic seizures are the most significant signs in the verification of autoimmune encephalitis. Autoimmune encephalitis was suspected based on the developed neurological symptoms and generalized epileptic seizures and confirmed by the detected anti-NMDA antibodies in the blood serum. The anti-NMDA antibody analysis in the blood and cerebrospinal fluid is the most informative way of autoimmune encephalitis diagnosis. **Conclusion:** Autoimmune encephalitis requires vigilance of physicians of all specialties who may encounter this disease. Timely diagnostic procedures and prescription of pathogenetically justified treatment are of importance.

Keywords: autoimmune encephalitis; immunotherapy; NMDA receptors; new coronavirus infection U07.1 COVID-19; mental disorders; titer of antibodies to NMDA receptors; clinical case.

For citation: Ulyanova OV, Ermolenko NA, Dudina AA, Belinskaya VV, Dutova TI, Kulikov AV, Golovina NP, Kuleshova EO, Kuslivaya AV. Autoimmune Anti-NMDA Receptor Encephalitis on the Background of COVID-19: A Clinical Case. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):112–119. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract225851>

Submitted 12.02.2023

Revised 28.02.2023

Published 30.06.2023

склероз (РС), миастения de novo, множественные мононевриты, представляют собой тяжёлые поражения нервной системы, некоторые из них часто приводят к летальному исходу [1, 2].

Аутоиммунные энцефалиты — группа неврологических заболеваний, которая характеризуется поражением головного мозга аутоантителами, вырабатываемыми к антигенам нервной ткани. В частности, поражение центральной нервной системы может быть обусловлено наличием антител к NR1-субъединице NMDA-рецептора. Данный вид аутоиммунного поражения характеризуется развитием тяжёлого психического и неврологического

дефицита у пациентов [3–5]. В связи с ограниченными возможностями использования специальных методов диагностики в условиях ковидного стационара, таких как люмбальная пункция, электроэнцефалография (ЭЭГ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), для постановки диагноза психоневрологических осложнений COVID-19 важны клиническое мышление и высокий профессионализм специалистов [5–7]. Всегда нужно помнить о необходимости полноценного обследования при доминировании в клинической картине психопатологических нарушений, отсутствии менингеальных и очаговых

симптомов, позволяющих заподозрить, а в последствии и диагностировать аутоиммунную природу их развития [1, 6, 8].

Выделяют три группы аутоантител к антигенам нервной ткани [8–10]. Первая группа — антитела к ядерным и цитоплазматическим антигенам нейронов, например NU-белки, Ma2-протеины, CDR1-2 [11–13]. Этот вид антител образуется к антигенам, часто продуцируемым как клетками злокачественных опухолей, так и нейронами (паранеопластические и онконевральные). Этот подтип аутоантител самостоятельно не повреждает нейроны, но может активировать цитотоксический Т-клеточный иммунный ответ. Антитела к внутриклеточным антигенам, вероятно, вызывают повреждение путём активации цитотоксического Т-клеточного механизма [14]. Вторая группа — антитела к внутриклеточным синаптическим антигенам нейронов. Антитела к GAD65 (участвующие в патогенезе синдрома ригидного человека, церебеллита, лимбического энцефалита) крайне редко ассоциированы с новообразованиями, антитела к амфифизину часто выявляются при раке молочной железы [14]. Третья группа — антитела к поверхностным (в том числе синаптическим) антигенам нейронов. В данном случае аутоиммунные процессы могут возникать как при наличии некоторых новообразований, так и у ранее здоровых лиц. Наблюдаются обратимое нарушение функции специфических рецепторов нейронов и хороший ответ на иммуносупрессивную терапию. Именно в этой группе рассматривается NMDA-энцефалит, при котором аутоиммунная агрессия направлена на определённую субъединицу NMDAR. Данные рецепторы содержат ионные каналы, раскрытие которых происходит под влиянием глутамата в присутствии глицина, что вызывает деполяризацию клеточной мембраны постсинаптического нейрона. При этом в нейрон поступают ионы Na^+ и Ca^{2+} , а из клетки выходят ионы K^+ . Предполагается, что усиленная активность NMDA-рецепторов играет большую роль в механизмах развития многих патологий — эпилепсии, деменции, инсультов, в то время как их низкую активность связывают с определёнными психотическими нарушениями [3, 7, 13].

NMDA-энцефалит в некоторых случаях возникает идиопатически, в 10–45% ассоциирован с тератомой яичника, клиническая картина отличается психической и неврологической симптоматикой. Встречаются и другие энцефалиты. Например, GABA_B-энцефалит (лимбический) в 50% случаев ассоциирован с раком лёгких и нейроэндокринным

раком, AMPAR (лимбический энцефалит с выраженными психическими нарушениями) в 70% случаев — с раком лёгких, тимомой; mGluR5 (лимбический энцефалит, синдром Офелии) — часто с лимфомой Ходжкина [11–13]. Аутоиммунные энцефалиты в некоторых случаях могут быть ассоциированы с тератомой яичника; многофазны по своему течению; отмечаются рецидивы и полиморфная клиническая картина. Преимущественно встречаются у лиц молодого возраста, обычно женского пола. Морфологически при данных энцефалитах развивается В-клеточная инфильтрация головного мозга. В некоторых случаях наблюдается хороший ответ на иммуносупрессивную терапию [4, 5, 9].

Приводим описание клинического случая аутоиммунного энцефалита, который развился на фоне новой коронавирусной инфекции U07.1 COVID-19, а также комплексный анализ данных литературы и собственных клинических наблюдений пациентов с аутоиммунным энцефалитом на фоне COVID-19.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка Л., 22 года, переведена из психиатрического стационара, куда поступила в связи с психотическими расстройствами и выраженными когнитивными нарушениями, которые развились на 9-е сутки после перенесённой U07.1 COVID-19. В анамнезе вирусный гепатит С. Работала медицинской сестрой в ковидном госпитале.

Физикальная, лабораторная и инструментальная диагностика

Неврологический статус при поступлении. В сознании, на вопросы отвечает односложно, речевые эмболы. Простые команды не выполняет, лежит с открытыми глазами, следит за действиями медицинского персонала. Зрачки D=S, реакция зрачков на свет (+) с двух сторон. Лицо симметричное, язык в полости рта. Чувствительность на лице сохранена. Объём активных движений полный во всех конечностях. Глубокие рефлексy D=S. Патологических стопных знаков нет. На уколы подошвенной поверхности стоп реагирует одинаково с обеих сторон. Координаторные пробы не выполняет. Менингеальных знаков нет.

Периоды спокойствия сменялись психомоторным возбуждением: сначала пациентка пыталась встать, сопротивлялась медицинским процедурам, пыталась самостоятельно удалить назогастральный зонд, затем перестала отвечать на вопросы,

не выполняла простые команды, лежала с открытыми глазами, за действиями медицинского персонала не следила. Кататония. В связи с ухудшением состояния больная переведена в реанимационное отделение. Спустя некоторое время у пациентки появились развёрнутые тонико-клонические эпилептические приступы.

Рентгеновская компьютерная томография головного мозга — патологии не выявлено. *MPT головного мозга* провести не представляется возможным из-за психотических расстройств.

Цереброспинальная жидкость: небольшое повышение глюкозы (4,1 ммоль/л), повышение белка (0,180 г/л). В биохимическом анализе крови гипонатриемия (129 ммоль/л).

Антитела к NMDA рецептору — 1:320 (норма <1:10).

УЗИ органов брюшной полости, малого таза и щитовидной железы патологии не выявило. Дополнительные объёмные образования отсутствуют.

Диагноз, лечение, исходы

Предварительный диагноз: «Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам. Выраженный дефицит когнитивных функций, поведенческие и психотические расстройства. Эпилептические приступы, серийное течение, тяжёлая форма».

Пациентке проводилась иммунотерапия первой линии (глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины, плазмаферез), противосудорожная (Депакин хроно, тиопентал натрия, Сибазон) и симптоматическая (Мексидол, Цитофлавин, Кор-

тексин, омепразол, эноксапарин натрия, Реамберин, раствор Рингера, парацетамол, галоперидол, Дофамин) терапия. Несмотря на проводимую терапию, состояние ухудшилось, развился эпилептический статус, который завершился летальным исходом.

На аутопсии выявлены отёк головного мозга, энцефалит. Гистологическое описание: периваскулярный, перичеллюлярный отёк, полнокровие сосудов (рис. 1, 2).

В лёгких нижнедолевая левосторонняя пневмония с сильным отёком. Гистологическое описание: дистелектаз, неравномерное кровенаполнение капилляров меж альвеолярных перегородок; в просветах альвеол эозинофильные аморфные массы, во всех срезах отмечается нейтрофильная инфильтрация лёгочной ткани со скоплением нейтрофилов в просвете большей части альвеол и бронхиол, респираторный эпителий бронхов частично десквамирован (рис. 3, 4).

Посмертный диагноз: «Аутоиммунный энцефалит с преимущественным поражением подкорковых структур с антителами к NMDA-рецепторам. Выраженный дефицит когнитивных функций, поведенческие и психотические расстройства. Осложнения: эпилептические приступы, серийное течение, тяжёлая форма; двусторонняя полисегментарная гнойная бронхопневмония; отёк лёгких; отёк головного мозга (см. рис. 1, 2). Сопутствующие заболевания: новая коронавирусная инфекция, реконвалесцент; хронический вирусный гепатит С».

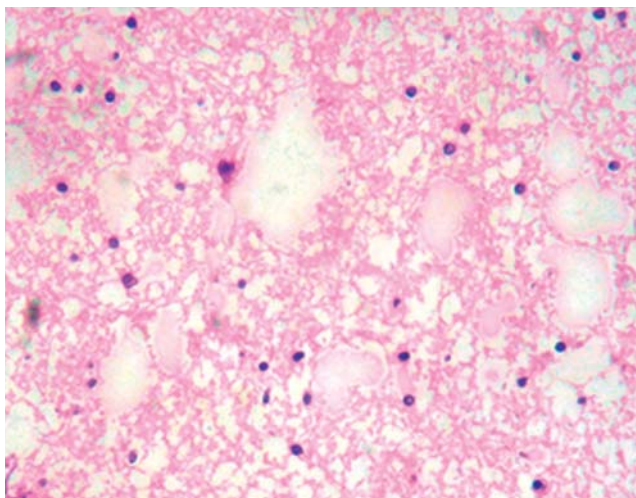


Рис. 1. Участки безъядерности в ткани головного мозга (очаги некроза). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 1. Areas of a non-nuclear tissue in the brain tissue (foci of necrosis). Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$.

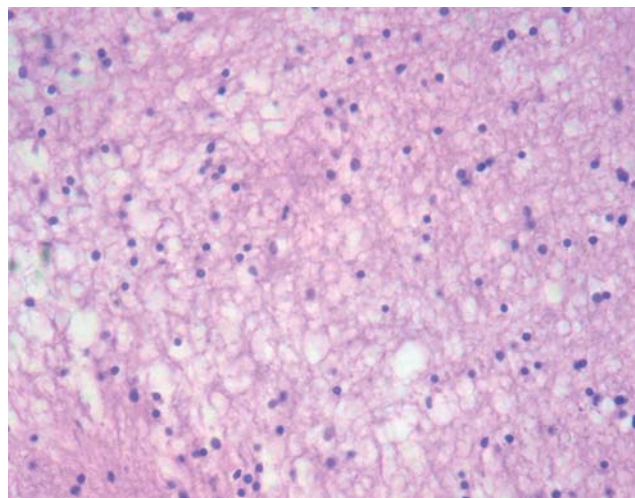


Рис. 2. Ткани головного мозга с явлениями перичеллюлярного отёка и очаговыми некрозами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 2. The brain with the phenomena of pericellular edema and focal necrosis. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$.

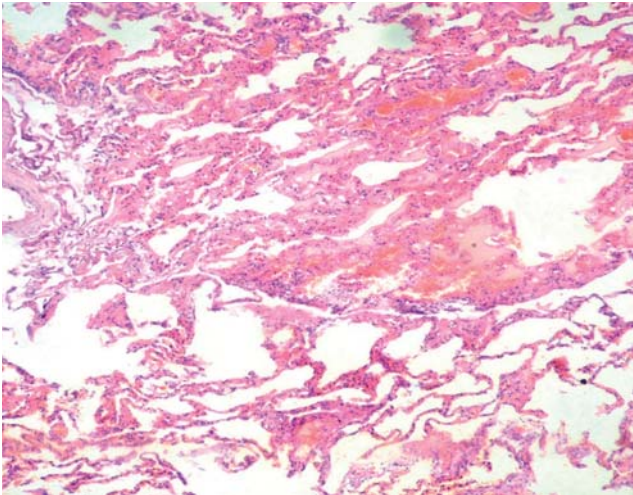


Рис. 3. Лёгочная ткань с явлениями сосудистого полнокровия и неравномерно выраженного отёка, дистелектаза. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Fig. 3. Lung tissue with the phenomena of vascular plethora and unevenly pronounced edema, distelectasis. Hematoxylin and eosin stain, $\times 100$.

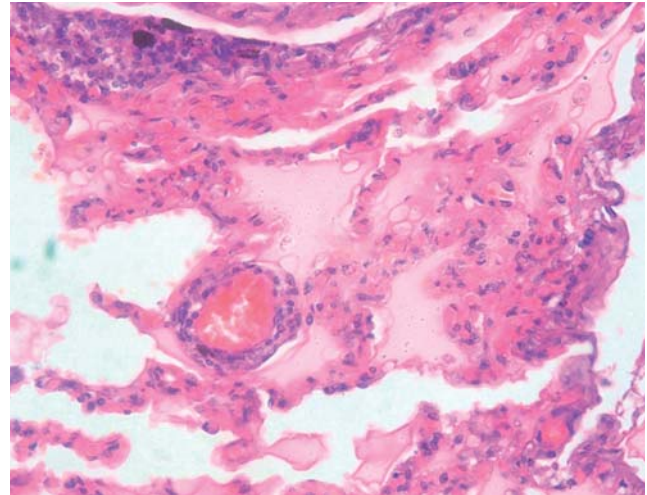


Рис. 4. Ткань лёгкого с явлениями сосудистого полнокровия, часть альвеол заполнена экссудатом, десквамированным эпителием. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 4. Lung tissue with the phenomena of vascular plethora, some alveoli are filled with exudate, desquamated epithelium. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинически при NMDA-энцефалите выделяют пять стадий течения [1, 5, 8]. Первая — продромальная стадия, для которой характерны неспецифические ОРВИ-подобные симптомы (длительность 5 дней). Вторая — психотическая стадия. Дебют психических нарушений, могут встречаться эмоциональные и когнитивные расстройства, а также выраженные шизофреноподобные симптомы. Третья стадия — гиперкинетическая — наступает через 2 недели после психотических симптомов. У большинства пациентов (более 70%) перед этим возникают судорожные припадки, преобладают генерализованные тонико-клонические приступы, постепенно развиваются гиперкинезы (орофасциальные и оролингвальные дискинезии, дистонические позы), вегетативные расстройства в виде лабильности артериального давления, пульса, гипертермии, потливости. Особую опасность представляет гиповентиляция. Для четвёртой стадии болезни (ареактивной) характерно нарушение сознания, напоминающее кататонию, мутизм, для пятой (обратного регресса симптомов) — конградная амнезия длительностью от 2 месяцев до полугода [10, 15].

Диагностика аутоиммунного энцефалита. Наиболее информативным методом диагностики является анализ на антитела к NMDA-рецепторам в крови и цереброспинальной жидкости (рефе-

ренсные значения $<1:10$) [10, 11, 13]. К сожалению, в России до настоящего времени лабораторная иммунологическая диагностика аутоиммунного энцефалита затруднена в связи с недоступностью ряда современных иммунологических тест-систем для выявления антинейронных антител [4, 15]. В цереброспинальной жидкости и в биохимическом анализе крови при аутоиммунном энцефалите специфических изменений не отмечается. В цереброспинальной жидкости возможны лимфоцитарный плеоцитоз, увеличение концентрации белка, уровень глюкозы в пределах нормы, в биохимическом анализе крови ожидаемы гипонатриемия, снижение общего белка [4, 10, 12].

Из инструментальных методов обследования наиболее важной и клинически значимой является ЭЭГ, на которой часто выявляется очаговая или диффузная медленная активность во время эпизодов дискинезий или патологических движений, иногда — специфичная для анти-NMDAR-энцефалита эпилептическая активность (extreme delta brush), которая характеризуется ритмической продолжительной дельта-активностью с наложенной бета-активностью на каждой дельта-волне [7, 8, 11].

Нейровизуализация. Наиболее информативной является МРТ головного мозга, на которой не всегда, но иногда обнаруживаются зоны гиперинтенсивности на T2/FLAIR в гиппокампе, коре полуша-

рий или мозжечка, лобно-базальной и островковой областях, базальных ганглиях, стволе головного мозга [5, 7, 13].

Стоит отметить, что все пациенты с подозрением на аутоиммунный энцефалит требуют диагностического онкологического поиска, который включает проведение УЗИ органов брюшной полости и малого таза, УЗИ щитовидной железы, по показаниям — консультации узких специалистов [4, 8, 11].

При постановке диагноза аутоиммунного энцефалита выделяют два уровня его достоверности — вероятный и достоверный. Вероятный NMDA-энцефалит устанавливают в основном по клиническим критериям: быстрое, менее чем за 3 месяца развитие; наличие не менее четырёх из следующих шести симптомов: поведенческие и когнитивные нарушения, нарушения речи (мутизм, дизартрия), эпилептические приступы, экстрапиримидные нарушения (гиперкинезы, дистонические позы), угнетение сознания, вегетативная дисфункция или гиповентиляция, а также по параклиническим признакам: изменения на ЭЭГ (фокальная или диффузная медленная активность, вспышки дельта-волн, эпилептическая активность), в цереброспинальной жидкости (плеоцитоз или олигоклональные антитела). Достоверный диагноз устанавливается путём лабораторного подтверждения клинических проявлений (обнаружение антител к субъединице NMDAR) при исключении других заболеваний. Исследованию на наличие антител подвергается не только кровь, но и цереброспинальная жидкость [7, 12, 15].

Лечение проводится согласно Международным консенсусным рекомендациям Американской академии неврологии (International Consensus Recommendations for the Treatment American Academy of Neurology, 2021) [16]. При подозрении на NMDARE-энцефалит рекомендуется незамедлительно, ещё до того как будут получены результаты анализов на антитела (срок получения результата в течение 10–14 дней), приступить к иммунотерапии [16].

Согласно национальным рекомендациям, в лечении применяется иммунотерапия первой и второй линии. Иммунотерапия первой линии представлена глюкокортикостероидами (метилпреднизолон по 20–30 мг/кг в сутки, но не более 1 г в сутки, в течение 1–3 дней ежемесячно. Если внутривенная терапия глюкокортикостероидами недоступна, назначается пероральная терапия — преднизолоном по 2 мг/кг в сутки, максимум 60 мг в сутки, в те-

чение первой недели с дальнейшим постепенным снижением дозы или дексаметазоном по 20 мг/м² в сутки, разделённая на 2–3 приёма, в течение 3 дней). Длительная иммунотерапия первой линии может быть назначена на срок от 3 до 12 месяцев в зависимости от тяжести заболевания. Используется также терапевтический плазмаферез (необходимо отметить, что плазмаферез должен предшествовать внутривенному введению иммуноглобулинов), а затем назначается иммунотерапия внутривенными иммуноглобулинами (2 г/кг) [4, 8].

Иммунотерапия второй линии представлена химиотерапевтическими препаратами и моноклональными антителами. Рекомендуется использование ритуксимаба, циклофосфамида, микофенолата мофетила.

Аутоиммунный энцефалит в значительной степени поражает молодых людей, и его диагностике способствует характерная клиническая картина, развивающаяся в ассоциации с плеоцитозом ликвора. В отличие от согласованной клинической картины, результаты МРТ менее предсказуемы: только 55% пациентов имеют повышенный сигнал FLAIR или T2 в одной или нескольких областях головного мозга, без существенной корреляции с симптомами пациентов (данные не показаны). Согласно результатам собственных наблюдений, 41% пациентов с анти-NMDA-рецепторным энцефалитом не имеют клинически обнаруживаемой опухоли [5, 10, 11].

Как показывает представленный нами клинический случай, при диагностике аутоиммунного энцефалита следует обращать внимание на острый или подострый характер развития заболевания, преморбидный инфекционный фон, появление комбинации синдромов, демонстрирующих диффузный, а не очаговый характер патологии.

По данным отечественных и зарубежных авторов, у всех пациентов с аутоиммунным энцефалитом отмечаются психические и/или когнитивные расстройства [1, 4, 11]. В представленном клиническом случае заболевание начиналось с психических нарушений и двигательного возбуждения (негативизм, лабильность настроения, галлюцинаторный синдром, бред, дефицит когнитивных функций). Больная была переведена из психиатрического стационара при появлении общемозговой симптоматики. В дальнейшем присоединились неврологические симптомы: отсутствие речевой продукции, отсутствие реакции на болевые раздражители, генерализованные эпилептические припадки.

На ЭЭГ наблюдались выраженные диффузные изменения биопотенциалов головного мозга регуляторного характера, КТ головного мозга и УЗИ органов малого таза органической патологии не выявили. Анализируя лабораторные исследования, у нашей пациентки в цереброспинальной жидкости не выявлено патологических отклонений от референсных параметров, в биохимическом анализе отмечалась гипонатриемия (129 ммоль/л), что соответствует данным литературных источников [4, 9, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутоиммунный энцефалит требует настороженности врачей всех специальностей (неврологов, психиатров, гинекологов, реаниматологов, инфекционистов), которые могут встретиться с данным, в высшей степени драматичным, но вполне поддающимся своевременно начатому лечению заболеванием. При этом важно отметить, что клинических различий между аутоиммунным энцефалитом, развившимся на фоне U07.1 COVID-19 или других факторов риска, не существует. У врачей всех специальностей должна быть определённая настороженность в отношении тех пациентов, у которых на фоне U07.1 COVID-19 манифестируют прежде всего психопатологические симптомы.

Своевременная диагностика данной патологии, базирующаяся на знании клинических особенностей, в сочетании с современными лабораторными и инструментальными методами исследований, позволит вовремя провести адекватную иммунотропную терапию и значительно улучшить исходы, предотвратить развитие когнитивного дефицита, очаговых неврологических осложнений и симптоматической эпилепсии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента (законного представителя) не получено письменного информированного согласия на публикацию его изображений в медицинском журнале по причине смерти пациента и отсутствия его законных представителей. Решение о публикации анонимизированного описания клинического случая принято врачебной комиссией.

INFORMED CONSENT

No written informed consent has been received from the patient (legal representative) to publish her images in a medical journal due to the death of the patient and the absence of her legal representatives.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Т.И. Дутова, В.В. Белинская, А.В. Куликов, Н.П. Головина — лечение пациентки; Е.О. Кулешова — лабораторные исследования биологических образцов пациентки; О.В. Ульянова, А.А. Дудина, А.В. Кусливая — сбор и обработка материала; О.В. Ульянова, Н.А. Ермоленко — концепция и дизайн, написание текста, редактирование. 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. T.I. Dutova, V.V. Belinskaya, A.V. Kulikov, N.P. Golovina — treatment of the patient; E.O. Kuleshova — laboratory studies of biological samples of the patient; O.V. Ulyanova, A.A. Dudina, A.V. Kuslivaya — collection and processing of material; O.V. Ulyanova, N.A. Ermolenko — concept and design, writing text, editing. The authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторов.

Funding source. The study had no sponsorship.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. 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. *Journal Clinical Practice*. 2021;12(2): 69–82. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract71137
2. 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 Ya, Samoylova EM, Baklaushev VP. Nervous system damage in COVID-19. *Journal Clinical Practice*. 2020;11(2):60–80. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract34851
3. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1091–1098. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2
4. Полонский Е.Л., Скулябин Д.И., Лапин С.В., и др. Полиморфизм аутоиммунного энцефалита // *Анналы клинической*

- и экспериментальной неврологии 2019. Т. 13, № 2. С. 79–91. [Polonsky EL, Skulyabin DI, Lapin SV, et al. Polymorphism of autoimmune encephalitis. *Annals Clinical Experimental Neurology* 2019;13(2):79–91 (In Russ).] doi: 10.25692/ACEN.2019.2.9
5. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):157–165. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1
 6. Varley J, Taylor J, Irani SR. Autoantibody-mediated diseases of the CNS: Structure, dysfunction and therapy. *Neuropharmacology.* 2018;132:71–82. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.046
 7. Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2011;69:892–900. doi: 10.1002/ana.22307
 8. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091–1098. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2
 9. Loughan AR, Allen A, Perna R, Malkin MG. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A review and neuropsychological case study. *Clin Neuropsychol.* 2016;30(1):150–163. doi: 10.1080/13854046.2015.1132772
 10. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391–404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9
 11. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):63–74. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2
 12. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol.* 2013;70(9):1133–1139. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.3216
 13. Guasp M, Dalmau J. Encephalitis associated with antibodies against the NMDA receptor. *Med Clin (Barc).* 2018;151(2):71–79. doi: 10.1016/j.medcli.2017.10.015
 14. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens: pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(7):380–390. doi: 10.1038/nrneurol.2012.99
 15. Мартынов М.Ю., Куташов В.А., Ульянова О.В. COVID-19 в семье с редким генетическим заболеванием нервной системы // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022. Т. 14, № 1. С. 108–114. [Martynov MYu, Kutashov VA, Ulyanova OV. COVID 19 in a family with rare genetic disease of the nervous system. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1):108–114. (In Russ).] doi: 10.14412/2074-2711-2022-1-108-114
 16. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, et al. International Consensus Recommendations for the treatment of pediatric NMDAR antibody encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(5):e1052. doi: 10.1212/NXI.0000000000001052

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Ульянова Ольга Владимировна, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 394036, Воронеж,
ул. Студенческая, д. 10;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2754-2670>;
eLibrary SPIN: 9099-1878; e-mail: alatau08@mail.ru

Соавторы:

Ермоленко Наталия Александровна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>;
eLibrary SPIN: 8604-1145; e-mail: ermola@bk.ru

Дудина Анна Анатольевна, к.м.н., ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5875-2393>;
eLibrary SPIN: 9252-5684; e-mail: anna.dudina.77@mail.ru

Белинская Вера Викторовна, к.м.н.;
e-mail: v.v.belinskaya@gmail.com

Дутова Татьяна Ивановна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8181-3991>;
eLibrary SPIN: 5493-0607; e-mail: dutova80@mail.ru

Куликов Аркадий Викторович;
e-mail: alatau08@mail.ru

Головина Надежда Петровна;
e-mail: golovinanp78@mail.ru

Кулешова Екатерина Олеговна;
e-mail: Sladkix14@mail.ru

Кусливая Анастасия Вячеславовна, студент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7593-0590>;
eLibrary SPIN: 1626-8037;
e-mail: anastassiadorohina@yandex.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Oliga V. Ulyanova, MD, PhD, Associate Professor;
address: 10 Studencheskaya street,
394036 Voronezh, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2754-2670>;
eLibrary SPIN: 9099-1878; e-mail: alatau08@mail.ru

Co-authors:

Natalia A. Ermolenko, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>;
eLibrary SPIN: 8604-1145; e-mail: ermola@bk.ru

Anna A. Dudina, MD, PhD, Assistant;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5875-2393>;
eLibrary SPIN: 9252-5684; e-mail: anna.dudina.77@mail.ru

Vera V. Belinskaya, MD, PhD;
e-mail: v.v.belinskaya@gmail.com

Tatyana I. Dutova, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8181-3991>;
eLibrary SPIN: 5493-0607; e-mail: dutova80@mail.ru

Arkady V. Kulikov;
e-mail: alatau08@mail.ru

Nadezhda P. Golovina;
e-mail: golovinanp78@mail.ru

Ekaterina O. Kuleshova;
e-mail: Sladkix14@mail.ru

Anastasia V. Kuslivaya, Student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7593-0590>;
eLibrary SPIN: 1626-8037;
e-mail: anastassiadorohina@yandex.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫЗВАННОЙ ПРИЁМОМ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

О.Н. Антропова¹, И.В. Осипова¹, С.Б. Силкина², Л.А. Образцова¹

¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

² Консультативно-диагностический центр Алтайского края, Барнаул, Российская Федерация

Обоснование. В клинической практике лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия часто остаётся недиагностированной, что является значимой проблемой, поскольку выявление этиологического фактора при данной форме артериальной гипертензии позволяет подчас избежать приёма антигипертензивных препаратов. Важное место в дифференциальной диагностике артериальной гипертензии и планировании дальнейшей стратегии ведения пациента занимает тщательное изучение свойств принимаемых лекарственных препаратов и патофизиологических механизмов, лежащих в основе повышения артериального давления на фоне приёма той или иной субстанции.

Описание клинического случая. Представлен клинический случай пациентки 57 лет европеоидной расы с синдромом артериальной гипертензии, анамнезом кризового повышения артериального давления в течение года. На фоне двухкомпонентной гипотензивной терапии (индапамид 2,5 мг + телмисартан 80 мг) сохраняется повышение артериального давления. Из анамнеза жизни примечательно, что пациентка состоит на учёте у гепатолога по поводу хронического вирусного гепатита С умеренной активности, принимает Фосфоглив. Физикальное исследование подтвердило наличие артериальной гипертензии II степени, признаков поражения органов-мишеней не обнаружено. Выявлены цитолитический синдром минимальной активности (АСТ 74,8 Ед/л, АЛТ 60,5 Ед/л), гипокалиемия (K^+ 2,1 ммоль/л) неясной этиологии, альдостерон в пределах нормы, метанефрин (80,4 пг/мл при норме <64) и норметанефрин (276 пг/мл при норме <176) в плазме крови повышены. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии почек и надпочечников дополнительных образований не выявлено. Выставлен клинический диагноз: «Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия. Сопутствующие заболевания: Хронический вирусный гепатит С, умеренная активность. Варикозная болезнь вен нижних конечностей». После отмены глицирризиновой кислоты показатели артериального давления и уровень калия в плазме крови нормализовались, что не потребовало дальнейшего приёма антигипертензивных препаратов. **Заключение.** Рассмотренная клиническая ситуация является ярким примером редкого побочного эффекта глицирризиновой кислоты в виде лекарственно-индуцированной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия; симптоматическая артериальная гипертензия; глицирризиновая кислота.

Для цитирования: Антропова О.Н., Осипова И.В., Силкина С.Б., Образцова Л.А. Клинический случай лекарственно-индуцированной артериальной гипертензии, вызванной приёмом глицирризиновой кислоты. *Клиническая практика.* 2023;14(2):120–124. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract138628>

Поступила 26.01.2023

Принята 26.02.2023

Опубликована 17.05.2023

ОБОСНОВАНИЕ

В клинической практике лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия часто остаётся недиагностированной, что является значимой проблемой, поскольку выявление этиологического фактора при данной форме артериальной гипертензии позволяет избежать инициирования гипотензивной терапии. Количество таких пациентов неуклонно увеличивается, что связано с полипраг-

мазией, в чём определённую роль играет нарастающая популярность приёма биологически активных добавок, которые могут приводить к развитию серьёзных побочных эффектов, в том числе к повышению артериального давления. Известно, что препараты на основе глицирризиновой кислоты обладают способностью вызывать псевдогиперальдостеронизм, что влечёт за собой подъём артериального давления [1–3]. Таким образом, данные

A CLINICAL CASE OF DRUG-INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION CAUSED BY GLYCYRRHIZIC ACID

O.N. Antropova¹, I.V. Osipova¹, S.B. Silkina², L.A. Obratsova¹

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

² Consultative and Diagnostic Institute of the Altai Territory, Barnaul, Russian Federation

Background: In clinical practice, drug-induced arterial hypertension (AH) often remains undiagnosed, since the identification of an ethical disease in this form of AH avoids the initiation of antihypertensive therapy. A critical part in the differential diagnosis of hypertension and planning of long-term strategies for managing a patient requires a thorough study of the properties of the drugs taken and the pathophysiological mechanisms that depend on the increase in high blood pressure against the background of taking one or another substance. **Clinical case description:** Assumption of pregnancy in a random 57-year-old Caucasian female patient with AH syndrome and history of AD crisis during the year. Against the background of two-component antihypertensive therapy, indapamide 2.5 mg + telmisartan 80 mg, increased blood pressure. From the anamnesis of life, it is noteworthy that the patient should keep records with a hepatologist; with a diagnosis of chronic viral hepatitis C with moderate activity, she takes Phosphogliv. Physical examination confirmed the presence of grade 2 hypertension; no signs of target organ detection were found. Laboratory and instrumental research showed cytolytic syndrome of minimal activity (AST, 74.8 U/l; ALT, 60.5 U/l), hypokalemia (K⁺ 2.1 mmol/l), unknown etiology, aldosterone within the normal range, metanephrine (80.4 pg/ml at a rate of <64 pg/ml), and normetanephrine (276 pg/ml at a rate of <176 pg/ml) in blood plasma are increased. MSCT of the kidneys and adrenal glands revealed no enlarged formations. Drug-induced arterial hypertension was clinically diagnosed. Concomitant diseases: Chronic viral hepatitis C, moderate activity. Varicose veins, venous infection of the extremities. Dynamics and outcome. After the abolition of glycyrrhizic acid, blood pressure and potassium levels in the blood plasma returned to normal, which is not recommended to take antihypertensive drugs. **Conclusion:** An exceptional clinical situation is a pronounced manifestation of a rare side effect of glycyrrhizic acid in the form of drug-induced hypertension.

Keywords: drug-induced arterial hypertension; symptomatic arterial hypertension; glycyrrhizic acid.

For citation: Antropova ON, Osipova IV, Silkina SB, Obratsova LA. A Clinical Case of Drug-Induced Arterial Hypertension Caused by Glycyrrhizic Acid. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):120–124. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract138628>

Submitted 26.01.2023

Revised 26.02.2023

Published 17.05.2023

лекарственные средства должны рассматриваться лечащим врачом как потенциальная и обратимая причина неконтролируемой артериальной гипертонии [4, 5].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

На приём к кардиологу обратилась женщина в возрасте 57 лет европеоидной расы с жалобами на повышение артериального давления до 160/90–180/100 мм рт.ст., перебои в работе сердца, скованность в левой половине грудной клетки без связи с физической нагрузкой.

Из анамнеза заболевания известно, что подъёмы артериального давления отмечает с мая 2020 года; гипотензивные препараты ранее не принима-

ла и за медицинской помощью не обращалась. В ноябре 2021 года отмечала учащение эпизодов повышения артериального давления до 160/90–190/100 мм рт.ст., что требовало вызова бригады скорой медицинской помощи (рекомендован приём моксонидина, на фоне чего отмечен положительный эффект). Стойкие и частые подъёмы артериального давления послужили причиной обращения пациентки к кардиологу, которым была инициирована двухкомпонентная гипотензивная терапия, включавшая индапамид в дозе 2,5 мг и телмисартан в дозе 80 мг. На фоне лечения целевое артериальное давление не достигнуто.

Из анамнеза жизни известно о диагнозе хронического вирусного гепатита С умеренной активности, по поводу чего принимает регулярно Фосфоглив.

Физикальная диагностика

При осмотре состояние пациентки удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски. При аускультации лёгких выслушивается везикулярное дыхание, хрипы отсутствуют. Артериальное давление 165/95 мм рт.ст. на левой руке, 166/100 мм рт.ст. — на правой. Частота сердечных сокращений 74 уд./мин. По данным аускультации сердца, тоны ясные, ритм правильный, отмечается акцент 2-го тона над аортой. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю рёберной дуги, перкуторные размеры по Курлову 9×8×6 см. Мочевыделительная система без особенностей. При осмотре нижних конечностей отмечаются пастозность голеней и варикозное расширение вен левой нижней конечности.

Предварительный диагноз

Отмечается картина цитолитического синдрома минимальной активности (аспартатаминотрансфераза 74,8 Ед/л, аланинаминотрансфераза 60,5 Ед/л) и гипокалиемия (K^+ 2,1 ммоль/л) неясной этиологии, что послужило основанием для назначения дополнительных методов исследований.

Лабораторное и инструментальное исследование

Уровень альдостерона в плазме крови в пределах референсных значений (181,0 пг/мл), метанефрин 80,4 пг/мл (при норме <64) и норметанефрин 276 пг/мл (при норме <176), возможно, по причине нарушения принципов подготовки или самой процедуры забора крови; при повторном определении — показатели в норме.

При холтеровском мониторинге электрокардиограммы зарегистрирован синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений 77 уд./мин; преходящих нарушений проводимости и ишемических изменений за время исследования не выявлено. Мультиспиральная компьютерная томография почек и надпочечников не выявила дополнительных образований. Исключены феохромоцитомы и гиперальдостеронизм в качестве причин электролитных изменений и вторичного повышения артериального давления, что послужило поводом рассмотреть выявленные нарушения как результат побочного действия принимаемых пациенткой лекарств, в частности глицирризиновой кислоты, являющейся действующим веществом препарата Фосфоглив.

Клинический диагноз

Поставлен клинический диагноз: «Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия. Сопутствующие заболевания: Хронический вирусный гепатит С (генотип? вирусная нагрузка?), умеренная активность».

Динамика и исходы

После отмены глицирризиновой кислоты показатели артериального давления и концентрация калия в плазме крови нормализовались, что не потребовало дальнейшего приёма антигипертензивных препаратов. При амбулаторном наблюдении в динамике через 6 месяцев при суточном мониторинге артериального давления и самоконтроле артериальное давление в норме, жалоб пациентка не предъявляла.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что приём нестероидных противовоспалительных препаратов, противоопухолевых препаратов, стероидов, симпатомиметиков и других ассоциирован с вторичным повышением артериального давления, однако не так часто в клинической практике встречается артериальная гипертензия, индуцированная приёмом глицирризиновой кислоты, которая, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2018) по ведению пациентов с артериальной гипертензией, включена в перечень лекарственных средств, вызывающих подъём артериального давления. Глицирризиновая кислота ингибирует фермент 11 β -гидроксистероиддегидрогеназу 2-го типа (11 β -HSD), обеспечивающий переход кортизола в неактивную форму (кортизон) [6–8]. Таким образом, кортизол, взаимодействуя с минералокортикоидными рецепторами коры надпочечников, вызывает увеличение реабсорбции ионов натрия и экскреции ионов калия, что сопровождается гиперволемией, гипокалиемией, метаболическим алкалозом. Вышеописанные нейрогуморальные и электролитные нарушения (псевдогиперальдостеронизм) влекут за собой повышение артериального давления. Более того, снижается биодоступность главного вазодилатора — оксида азота (NO) [8], и происходит активация эндотелиновой системы, маркером которой является эндотелин-1 (ET-1) — мощный вазоконстриктор, чьи эффекты реализуются путём связывания со специфическими рецепторами гладкомышечных клеток сосудов.

Принимая во внимание вышеуказанные патофизиологические механизмы, опосредованные при-

ёмом глицирризиновой кислоты, можно выделить ключевые особенности данного варианта лекарственно-индуцированной артериальной гипертензии — гиперволемию и вазоконстрикцию, обуславливающие подъём артериального давления, а также гипокалиемию. Течение артериальной гипертензии у пациентки сопровождалось вышеперечисленными особенностями, которые находились в причинно-следственной связи с приёмом препарата Фосфоглив, что подтверждалось регрессией имеющихся нарушений после отмены данного лекарственного средства.

Анализируя случай данной пациентки, стоит обратить внимание, что сердечно-сосудистая патология может выступать в качестве «внепечёночной» манифестации вирусного гепатита С [9, 10]. С целью улучшения прогноза пациентки, профилактики прогрессирования имеющейся сердечно-сосудистой патологии необходим подбор противовирусной терапии, направленной на эрадикацию вируса гепатита С, что необходимо для предотвращения развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай подчёркивает необходимость тщательного сбора анамнеза в дифференциальной диагностике различных форм симптоматической артериальной гипертензии. В частности, требуют особого внимания принимаемые пациентом лекарственные средства, включая безрецептурные препараты, которые могут служить причиной стойкого подъёма артериального давления. Рассмотренная клиническая ситуация является ярким примером редкого побочного эффекта глицирризиновой кислоты в виде лекарственно-индуцированной артериальной гипертензии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентки получено добровольное информированное согласие на публикацию анонимизированных данных её истории болезни (20.01.2021).

INFORMED CONSENT

Voluntary informed consent was obtained from the patient for the publication of anonymized data from her medical history (20.01.2021)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *О.Н. Антропова, С.Б. Силкина* — сбор и анализ инструментальных исследова-

ний, лечение пациентки; *И.В. Осипова* — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования; *Л.А. Образцова* — поисково-аналитическая работа, 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).

Authors' contribution. *O.N. Antropova, S.B. Silkina* — forming data and analysis of instrumental studies, treatment of patienty; *I.V. Osipova* — search and analytical work, discussion of the results of the study; *L.A. Obrazcova* — processing and discussion, 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 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. Остроумова О.Д., Сычев Д.А., Кочетков А.И., и др. Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия // Медицинский алфавит. 2022. № 3. С. 8–13. [Ostroumova O.D., Sychev D.A., Kochetkov A.I., et al. Drug-induced hypertension. *Medical alphabet*. 2022;(3):8–13. (In Russ).] doi: 10.33667/2078-5631-2022-3-8-13
2. Lovell AR, Ernst ME. Drug-induced hypertension: Focus on mechanisms and management. *Curr Hypertens Rep*. 2017; 19(5):39. doi: 10.1007/s11906-017-0736-z
3. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension: An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol*. 2015;763(Pt A):15–22. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.06.027
4. Foy MC, Vaishnav J, Sperati CJ. Drug-induced hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(4):859–873. doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.013
5. Falet JP, Elkrief A, Green L. Hypertensive emergency induced by licorice tea. *CMAJ*. 2019;191(21):E581–E583. doi: 10.1503/cmaj.180550
6. Sontia B, Mooney J, Gaudet L, et al. Pseudohyperaldosteronism, liquorice, and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(2):153–157. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07470.x

7. Serra A, Uehlinger DE, Ferrari P, et al. Glycyrrhetic acid decreases plasma potassium concentrations in patients with anuria. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):191–196. doi: 10.1681/ASN.V131191
8. Deutch MR, Grimm D, Wehland M, et al. Bioactive candy: Effects of licorice on the cardiovascular system. *Foods*. 2019; 8(10):495. doi: 10.3390/foods8100495
9. Rajewski P, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Hepatitis C infection as a risk factor for hypertension and cardiovascular diseases: An EpiTer multicenter study. *J Clin Med*. 2022;11(17):5193. doi: 10.3390/jcm11175193
10. Petta S. Hepatitis C virus and cardiovascular: A review. *J Adv Res*. 2017;8(2):161–168. doi: 10.1016/j.jare.2016.06.001

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Антропова Оксана Николаевна, д.м.н.;
адрес: Россия, 656038, Барнаул, ул. Ленина, д. 40;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6233-7202>;
eLibrary SPIN: 3539-2790; e-mail: antropovaon@mail.ru

Соавторы:

Осипова Ирина Владимировна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6845-6173>;
eLibrary SPIN: 1904-5154; e-mail: i.osipova@gmail.com

Силкина Светлана Борисовна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8282-2574>;
eLibrary SPIN: 3504-5041; e-mail: s.shel@mail.ru

Образцова Лолита Андреевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5283-4996>;
eLibrary SPIN: 76774383; e-mail: mob1977@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Oxana N. Antropova, Dr. Sci. (Med.);
address: 40 Lenina street, 656038 Barnaul, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6233-7202>;
eLibrary SPIN: 3539-2790; e-mail: antropovaon@mail.ru

Co-authors:

Irina V. Osipova, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6845-6173>;
eLibrary SPIN: 1904-5154; e-mail: i.osipova@gmail.com

Svetlana B. Silkina, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8282-2574>;
eLibrary SPIN: 3504-5041; e-mail: s.shel@mail.ru

Lolita A. Obrazcova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5283-4996>;
eLibrary SPIN: 76774383; e-mail: mob1977@mail.ru