



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

клиническая практика

2023
Том 14 №4

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК



JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE
Volume 14 Issue 4

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

клиническая практика

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

2023, Том 14, № 4

мультидисциплинарный рецензируемый журнал для врачей

Издается с 2010 г. Выходит четыре раза в год

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФНКЦ специализированных видов
медицинской помощи и медицинских
технологий ФМБА России.
Адрес: 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28.
<https://journals.eco-vector.com/clinpractice>

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»
Адрес: 191186, Санкт-Петербург,
Аптекарский пер., д. 3, литера А, 1Н
E-mail: info@eco-vector.com; WEB: <https://eco-vector.com>

РЕДАКЦИЯ

Заведующая редакцией: *У.Г. Пугачёва*
E-mail: urugacheva@yandex.ru
Адрес: 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию через интернет:
• www.journals.eco-vector.com
• www.akc.ru. Подписной индекс: Э83336

ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП

В электронном виде журнал распространяется
бесплатно — в режиме немедленного открытого доступа

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Russian Science Citation Index (RSCI)
- CrossRef
- Scopus
- Google Scholar
- Ulrich's Periodicals Directory

Журнал включён в перечень периодических изданий ВАК,
в которых рекомендована публикация работ соискателей
учёных степеней кандидата и доктора наук.

ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».
Литературный редактор: *М.Н. Шошина*
Корректор: *М.Н. Шошина*
Вёрстка: *Е.А. Трухтанова*
Выпускающий редактор: *Е.Л. Лебедева*

Сдано в набор 04.12.2023.
Подписано в печать 18.01.2024.

Формат 60×84¹/₈. Печать офсетная.
Печ. л. 16. Усл. печ. л. 14,9. Уч.-изд. л. 8,7.
Цена свободная. Тираж 1000 экз. Заказ 4-326-IV.

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

Главный редактор:

Троицкий А.В., д.м.н., профессор,
Федеральный научно-клинический центр
специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий (Москва, Россия);
ORCID: 0000-0003-2411-6043

Заместитель главного редактора:

Баклаушев В.П., д.м.н., доцент,
Федеральный центр мозга и нейротехнологий
(Москва, Россия);
ORCID: 0000-0003-1039-4245

Научный редактор:

Смирнов А.В., к.м.н., доцент,
Федеральный научно-клинический центр
специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий (Москва, Россия);
ORCID: 0000-0003-3897-8306

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- **Клиническая медицина** (хирургический профиль, терапевтический профиль, диагностика)
- **Фундаментальная медицина** (молекулярная медицина, биохимия, нейронауки)

ТЕМЫ НОМЕРА:

- Варианты анатомии верхней прямокишечной артерии
- Диффузионно-куртозисная МРТ в диагностике метастазов
- Клеточная терапия ишемического инсульта

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.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

Точка зрения автора может не совпадать с мнением редакции.

Авторы сохраняют за собой авторские права на работу
и предоставляют журналу право первой публикации
работы на условиях лицензии Creative Commons
Attribution License (CC BY-NC-SA 4.0), которая позволяет
другим распространять данную работу с обязательным
сохранением ссылок на авторов оригинальной работы
и оригинальную публикацию в этом журнале.

Фото на обложке:

Проведение лапароскопической операции
специалистами ФНКЦ ФМБА России.
Хирурги: к.м.н. В.Р. Станкевич, к.м.н. А.В. Смирнов,
к.м.н. А.И. Злобин, Е.С. Данилина.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Клиническая медицина

Абакиров М.Д., д.м.н., проф., Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы; Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского; ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-5842-5904

Аверьянов А.В., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-1031-6933

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

Алексеев Л.П., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия)

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

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

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

Бойко А.Н., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2975-4151

Войтенков В.Б., к.м.н., Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0003-0448-7402

Даминов В.Д., д.м.н., Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-7141-6052

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

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

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

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

Зыков К.А., д.м.н., чл.-корр. РАН, Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-3385-2632

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

Иванова Г.Е., д.м.н., проф., Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-3180-5525

Ищенко Р.В., д.м.н., Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-7999-8955

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

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

Козлова М.В., д.м.н., проф., Центральная медицинская академия (Москва, Россия)

Копецкий И.С., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-4723-6067

Лазко Ф.Л., д.м.н., Городская клиническая больница имени В.М. Буянова (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-5292-7930

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

Мамошин А.В., д.м.н., проф., Орловская областная клиническая больница, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева (Орел, Россия)
ORCID: 0000-0002-1799-6778

Мартынов М.Ю., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-2797-7877

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

Овечкин И.Г., д.м.н., проф., ФНКЦ ФМБА
ORCID: 0000-0003-3996-1012

Олесов Е.Е., д.м.н., Клинический центр стоматологии ФМБА России (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-9165-2554

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

Панченков Д.Н., д.м.н., проф., Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; Государственный научный центр лазерной медицины (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-8539-4392

Писарев В.М., д.м.н., проф., Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-5729-9846

Полунина Е.Г., д.м.н., проф., ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)
ORCID: 000-0002-8551-0661

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

Скворцов Д.В., д.м.н., проф., ФНКЦ ФМБА; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2794-4912

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

Стручков П.В., д.м.н., ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2218-7529

Трубилин В.Н., д.м.н., Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-9123-909X

Туруспекова С.Т., д.м.н., Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан)
ORCID: 0000-0002-4593-3053

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

Чернова А.А., д.м.н., доцент, Федеральный сибирский научно-клинический центр (Красноярск, Россия)
ORCID: 0000-0003-2977-1792

Чупин А.В., д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-5216-9970

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

Mally Ju., Dr. Habilis, PhD, Professor, Institute of neurorehabilitation (Шопрон, Венгрия)
ORCID: 0000-0001-7299-2692

Wang Guowen, PhD, MD, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospita (Тяньжин, Китай)
ORCID: 0000-0001-6549-1144

Xin Wang, PhD, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Тяньжин, Китай)
ORCID: 0000-0001-9325-3194

Zhang Chao, PhD, MD, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital (Тяньжин, Китай)
ORCID: 0000-0001-7096-8488

Фундаментальная медицина

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

Гурина О.И., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-1066-5423

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

Затейщиков Д.А., д.м.н., проф., Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-7065-2045

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

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

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

Павлова Г.В., д.б.н., проф. РАН, Институт биологии гена РАН, Сеченовский Университет, Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-6885-6601

Савина М.И., д.б.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Scopus Author ID: 000000000049

Хайтов М.Р., д.м.н., чл.-корр. РАН, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-4961-9640

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.Г. Винокуров, А.А. Калинин, А.А. Бочаров, А.В. Яриков, Г.М. Юсубалиева, О.Н. Калининна**
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМНОЙ АНОМАЛИЕЙ КИММЕРЛЕ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ВИДЕОЭНДОСКОПИИ. 7
- Д.А. Большакова, А.А. Карданов, М.Н. Майсигов, А.А. Ахпашев, Д.О. Ильин, А.В. Королев**
ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МЕЖПАЛЬЦЕВОЙ НЕВРОМЫ МОРТОНА 18
- Д.Л. Давидович, П.А. Филистеев, А.В. Смирнов, А.К. Буровский, А.Я. Соломка, А.М. Таривердиев,
Г.С. Томашевский, Д.В. Разбирин, М.С. Лощенов**
АНАТОМИЯ ТЕРМИНАЛЬНЫХ ВЕТВЕЙ ВЕРХНЕЙ ПРЯМОКИШЕЧНОЙ АРТЕРИИ
ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СЕЛЕКТИВНОЙ ДОППЛЕРКОНТРОЛИРУЕМОЙ ДЕЗАРТЕРИЗАЦИИ
ГЕМОРРОИДАЛЬНЫХ УЗЛОВ (HAL-RAR). 26
- Н.В. Гаранина, М.Б. Долгушин, Л.М. Фадеева, Э.Л. Погобескян, Д.В. Сашин, Э.А. Нечипай,
А.В. Дворянчиков**
ДИФфуЗИОННО-КУРТОЗИСНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА
В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ. 34

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Д.Д. Наместникова, Д.Б. Коваленко, И.А. Покусаева, Д.А. Чудакова, И.Л. Губский, К.Н. Ярыгин,
В.П. Баклаушев**
МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА. 49
- Е.А. Ахтанин, П.В. Марков, А.А. Гоев, В.Ю. Стручков, Т.А. Мартиросян, К.У. Шукуров**
МЕТОДЫ ДРЕНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСФОРМИРОВАННЫМИ КИШЕЧНЫМИ СВИЩАМИ
ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ 65
- А.К. Пересада, Д.П. Дундуа, А.Г. Кедрова, И.Н. Олейникова, А.В. Мастеркова**
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КАРДИОПРОТЕКЦИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ,
ПОЛУЧАЮЩИХ КАРДИОТОКСИЧНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ. 75
- М.А. Омарова, А.Н. Бойко**
ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ИЗМЕНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА,
НА МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА 88

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Т.С. Павлюкова, Т.С. Климова, Е.Ю. Есина, С.Н. Лагутина, О.С. Скуратова, А.А. Зуйкова,
И.С. Добрынина, В.И. Шевцова, П.А. Чижков**
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПАЦИЕНТ С COVID-19, ОСЛОЖНЁННЫМ МИОЭНДОКАРДИТОМ
И АРИТМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ. 94
- Е.С. Остапчук, Л.И. Рейхерт, О.А. Кичерова, Т.Э. Вербх**
ХРОНИЧЕСКАЯ ФОРМА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 100
- В.Э. Потапов, А.В. Горбунов, С.Н. Ларионов, А.П. Животенко, О.В. Скляренко**
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМА ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ БОЛЕЗНИ БЕХТЕРЕВА.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 108
- Е.В. Рябченко**
РЕДКАЯ ФОРМА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА 116
- О.В. Ульянова, Н.А. Ермоленко, И.Н. Банин, В.В. Белинская, Т.И. Дутова, А.В. Куликов, Н.П. Головина**
ЛИСТЕРИОЗНЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 122

journal of clinical practice

multidisciplinary peer-review medical journal

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

Vol. 14, N 4 (2023)

Published since 2010. Issued quarterly

FOUNDERS

FRCC FMBA of the Federal Medical Biological Agency
Address: 28 Orekhovy blvd, 115682 Moscow, Russia
WEB: <https://journals.eco-vector.com/clinpractice>

PUBLISHER

Eco-Vector
Address: 3 liter A, 1H,
Aptekarsky pereulok, 191186
Saint Petersburg, Russia
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL OFFICE

Executive editor: *Ulyana G. Pugacheva*
E-mail: upugacheva@yandex.ru

SUBSCRIPTION

For print version:
www.journals.eco-vector.com

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory
for all published articles

PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Scopus
- Google Scholar
- Ulrich's Periodicals Directory

TYPESET

complete in Eco-Vector
Copyeditor: *M.N. Shoshina*
Proofreader: *M.N. Shoshina*
Layout editor: *E.A. Trukhtanova*
Managing Editor: *E.L. Lebedeva*

Editor-in-Chief:

Troitsky A.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
FRCC FMBA (Moscow, Russia);
ORCID: 0000-0003-2411-6043

Deputy Editor-in-Chief:

Baklaushv V.P., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor
Federal Center of Brain Research
and Neurotechnologies (Moscow, Russia);
ORCID: 0000-0003-1039-4245

Scientific Editor:

Smirnov A.V., MD, PhD,
FRCC FMBA (Moscow, Russia);
ORCID: 0000-0003-3897-8306

SCIENCE SCOPE:

- **Medicine** (miscellaneous)
- **Basic Medical Science** (Molecular medicine/
Biochemistry/Neuroscience)

TOPICS OF THE ISSUE:

- Anatomy of the terminal branches of the superior rectal artery
- Diffusion-kurtosis MRI of the brain in the diagnostics of metastases
- Mesenchymal stem cells in the treatment of ischemic stroke

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 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).

Cover photo:

Laparoscopic surgery performed by specialists of the FNCC of the FMBA of Russia.
Surgeons: MD, PhD V.R. Stankevich, MD, PhD A.V. Smirnov, MD, PhD A.I. Zlobin, MD Danilina E.S.

EDITORIAL BOARD

Medicine (miscellaneous)

Abakirov MD, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; FRCC FMBA; Petrovsky National Research Centre of Surgery (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-5842-5904

Akimkin V.G., Full member of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-4228-9044

Akhpashev A.A., MD, PhD, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-2938-5173

Alekseev L.P., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Institute of Immunology (Moscow, Russia)

Altynnik N.A., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
Scopus Author ID: 57192084869

Averyanov A.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Pulmonology Scientific Research Institute (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-1031-6933

Belopasov V.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)
ORCID: 0000-0003-0458-0703

Boyko A.N., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-2975-4151

Chernova A.A., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.) (Krasnoyarsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-2977-1792

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

Daminov V.D., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-7141-6052

Dundua D.P., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-7345-0385

Ekusheva E.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-3638-6094

Ishchenko R.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-7999-8955

Ivanov Yu.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-6209-4194

Ivanova G.E., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; Federal center of brain research and neurotechnologies (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-3180-5525

Kedrova A.G., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-1031-9376

Khabazov R.I., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-6801-6568

Klypa T.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-2732-967X

Kopetskiy I.S., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-4723-6067

Kozlova M.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Central State Medical Academy (Moscow, Russia)

Lazko F.L., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Buyanov City Clinical Hospital (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-5292-7930

Lesnyak V.N., MD, PhD, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-2739-0649

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

Mamoshin A.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of neurorehabilitation (Orel, Russia)
ORCID: 0000-0002-1799-6778

Martynov M.Y., Corresponding Member of the RAS, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Federal center of brain research and neurotechnologies (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-2797-7877

Medvedev M.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), FRCC FMBA (Moscow, Russia)
Scopus Author ID: 57192084583

Olesov E.E., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Clinical Center of Dentistry (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-9165-2554

Orekhov P.Y., MD, PhD, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
Scopus Author ID: 400834

Ovechkin I.G., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-3996-1012

Panchenkov D.N., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-8539-4392

Pisarev V.M., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Federal Research and Clinical Center for Critical Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-5729-9846

Polunina E.G., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-8551-0661

Reshetov I.V., Full member of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov University (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-0909-6278

Shirshova E.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-9193-0534

Skvortsov D.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-2794-4912

Struchkov P.V., MD, PhD, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-2218-7529

Soodaeva S.K., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pulmonology Scientific Research Institute (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-6453-0017

Trubilin V.N., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-9123-909X

Turuspekova S.T., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, (Almaty, Kazakhstan)
ORCID: 0000-0002-4593-3053

Voytenkov V.B., MD, PhD, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0003-0448-7402

Wang Guowen, PhD, MD, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital (Tianjin, China)
ORCID: 0000-0001-6549-1144

Xin Wang, PhD, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Tianjin, China)
ORCID: 0000-0001-9325-3194

Zabozlaev F.G., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-7445-8319

Zhang Chao, PhD, MD, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital (Tianjin, China)
ORCID: 0000-0001-7096-8488

Zotov A.S., MD, PhD, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-2385-7456

Zykov K.A., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Pulmonology Scientific Research Institute (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-3385-2632

Basic Medical Science (Molecular medicine/ Biochemistry/Neuroscience)

Belousov V.V., Corresponding Member of the RAS, PhD, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Federal center of brain research and neurotechnologies (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-6637-8098

Gurina O.I., Corresponding Member of the RAS, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-1066-5423

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

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

Kochubey A.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-7438-7477

Konoplyannikov M.A., MD, PhD, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-1180-2343

Lutskiy D.L., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)
ORCID: 0000-0002-1412-3322

Pavlova G.V., PhD, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Institute of Gene Biology; Sechenov University; Burdenko Neurosurgical Institute (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-6885-6601

Savina M.I., PhD, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the RAS, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Scopus Author ID: 000000000049

Zateyshchikov D.A., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Central state medical academy of department of presidential affairs (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-7065-2045

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

- A.G. Vinokurov, A.A. Kalinkin, A.A. Bocharov, A.V. Yarikov, G.M. Yusubalieva, O.N. Kalinkina**
SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH SYMPTOMATIC KIMMERLE'S ANOMALY USING VIDEO ENDOSCOPY 7
- D.A. Bolshakova, A.A. Kardanov, M.N. Maysigov, A.A. Akhpashev, D.O. Ilyin, A.V. Korolev**
INSTRUMENTAL AND CLINICAL DIAGNOSIS OF INTERDIGITAL MORTON NEUROMA..... 18
- D.L. Davidovich, P.A. Filisteev, A.V. Smirnov, A.K. Burovsky, A.Ya. Solomka, A.M. Tariverdiev, G.S. Tomashevsky, D.V. Razbirin, M.S. Loschenov**
ANATOMY OF THE TERMINAL BRANCHES OF THE SUPERIOR RECTAL ARTERY DURING SELECTIVE DOPPLER CONTROLLED DEARTERIALIZATION OF THE HEMORRHOIDAL NODES (HAL-RAR)..... 26
- N.V. Garanina, M.B. Dolgushin, L.M. Fadeeva, E.L. Pogosbekyan, D.V. Sashin, E.A. Nechipay, A.V. Dvoryanchikov**
DIFFUSION-KURTOSIS MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BRAIN IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF METASTASES OF TUMORS OF VARIOUS PRIMARY LOCALIZATION 34

REVIEWS

- D.D. Namestnikova, D.B. Kovalenko, I.A. Pokusaeva, D.A. Chudakova, I.L. Gubskiy, K.N. Yarygin, V.P. Baklaushev**
MESENCHYMAL STEM CELLS IN THE TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE 49
- E.A. Akhtanin, P.V. Markov, A.A. Goev, V.Yu. Struchkov, T.A. Martirosyan, K.U. Shukurov**
DRAINAGE METHODS IN PATIENTS WITH UNFORMED INTESTINAL FISTULAS DURING THE PREPARATION TO THE SURGICAL TREATMENT..... 65
- A.K. Peresada, D.P. Dundua, A.G. Kedrova, I.N. Oleynikova, A.V. Masterkova**
CARDIOPROTECTION OF CANCER PATIENTS RECEIVING CARDIOTOXIC CHEMOTHERAPY — CURRENT STATUS..... 75
- M.A. Omarova, A.N. Boyko**
EFFECTS OF DISEASE-MODIFYING DRUGS IN MULTIPLE SCLEROSIS ON THE GUT MICROBIOME..... 88

CASE REPORTS

- T.S. Pavlyukova, T.S. Klimova, E.Yu. Esina, S.N. Lagutina, O.S. Skuratova, A.A. Zuikova, I.S. Dobrynina, V.I. Shevtsova, P.A. Chizhkov**
A CLINICAL CASE OF POST-COVID-19 MYOENDOCARDITIS AND ARRHYTHMIC SYNDROME AT THE OUTPATIENT STAGE 94
- E.S. Ostapchuk, L.I. Reichert, O.A. Kicherova, T.E. Verbakh**
A CHRONIC FORM OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS. CASE REPORT..... 100
- V.E. Potapov, A.V. Gorbunov, S.N. Larionov, A.P. Zhivotenko, O.V. Sklyarenko**
SOME FEATURES OF THE DIAGNOSIS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF PATHOLOGICAL FRACTURES OF THE SPINE IN BEKHTEREV'S DISEASE (A CLINICAL CASE)..... 108
- E.V. Ryabchenko**
A RARE FORM OF THE THYROID GLAND CANCER AGAINST THE BACKGROUND OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS 116
- O.V. Ulyanova, N.A. Ermolenko, I.N. Banin, V.V. Belinskaya, T.I. Dutova, A.V. Kulikov, N.P. Golovina**
LISTERIA MONOCYTOGENES MENINGOENCEPHALITIS AGAINST THE BACKGROUND OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION: A CLINICAL CASE 122

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH SYMPTOMATIC KIMMERLE'S ANOMALY USING VIDEO ENDOSCOPY

A.G. Vinokurov¹, A.A. Kalinkin¹, A.A. Bocharov¹, A.V. Yarikov^{2,3}, G.M. Yusubalieva^{1,4}, O.N. Kalinkina⁵

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

² Privolzhsky District Medical Centre, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ City Clinical Hospital 39, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁴ Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

⁵ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: Clinical manifestations of Kimmerle's anomaly are detected in 5.5 to 20% of patients. The main reason for the development of symptoms is prolonged compression of the V3 (atlantic) segment of the vertebral artery in the bone ring as a result of the atlantooccipital membrane's exostosis. To date, the final tactics for treating patients with Kimmerle's anomaly has not been determined. The effectiveness of conservative methods of therapy does not exceed 40%. **The aim** Of this study was to evaluate the results of a minimally invasive surgical treatment of patients with symptomatic Kimmerle's anomaly using video endoscopic assistance.

Methods: In the period from 2020 to 2022, 15 patients were operated on. The indication for the surgical treatment was the lack of the conservative therapy's effect for 1 year from the onset of the disease, aggravation of the disease symptoms, a decrease in the blood flow through the vertebral artery at the Kimmerle's anomaly side when turning the head. The vertebral artery decompression was performed using video endoscopy through a posterior median approach in two (13%) patients and through a paravertebral intermuscular approach (4 cm incision in the occipitocervical region in the projection of the Kimmerle's anomaly) in thirteen (87%) patients. **Results:** The outcome of the disease was assessed at the time of discharge from the hospital, as well as in 6 and in 12 months after the operation. Following the surgical treatment, all the patients showed the complete regression of symptoms and restoration of the blood flow velocities in the vertebral artery. There were no complications after the operation. The use of video endoscopy made it possible to reduce the size of the surgical wound from 12 cm to 4 cm, which contributed to a decrease in the intensity of pain in the postoperative period, early activation and a decrease in the duration of the inpatient treatment. **Conclusion:** With the proper selection of patients with Kimmerle's anomaly, decompression of the V3 segment of the VA using video endoscopy is a safe and effective method of treatment.

Keywords: Kimmerle anomaly; vertebral artery; microsurgical decompression; videoendoscopy.

For citation:

Vinokurov AG, Kalinkin AA, Bocharov AA, Yarikov AV, Yusubalieva GM, Kalinkina ON. Surgical Treatment of Patients with Symptomatic Kimmerle's Anomaly Using Video Endoscopy. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):7–17. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract417232>

Submitted 15.05.2023

Revised 21.11.2023

Published online 25.12.2023

BACKGROUND

Kimmerle's anomaly (KA) is characterized by compression of the V3 (atlanto-occipital) segment of the vertebral artery due to exostosis of the atlanto-occipital membrane. This anomaly was first described by Hayek in 1923 and later named after Kimmerle identified its influence on the development of ischemic stroke in the vertebral–basilar basin [1–4].

The prevalence of KA in the population ranges from 9% to 37%, and clinical manifestations are found in 5.5%–20% of patients [5, 6]. The occurrence of

symptoms depends on several factors, such as loss of vascular wall elasticity, atherosclerosis, vasculitis, periarterial scarring, small bony canal, large width of the vertebral artery, and osteochondrosis of the cervical spine [7, 8]. Because of long-term compression of the vertebral artery in the bone canal, its wall structure undergoes secondary changes, leading to early development of sclerotic processes. These processes are accompanied by hemodynamic disturbances in the vertebral–basilar basin, resulting in a decrease in blood flow volume by more than 30% and a decrease

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМНОЙ АНОМАЛИЕЙ КИММЕРЛЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВИДЕОЭНДОСКОПИИ

А.Г. Винокуров¹, А.А. Калинин¹, А.А. Бочаров¹, А.В. Яриков^{2,3}, Г.М. Юсубалиева^{1,4}, О.Н. Калинин⁵

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

² Приволжский окружной медицинский центр, Нижний Новгород, Российская Федерация

³ Городская клиническая больница № 39 Канавинского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁴ Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта, Москва, Российская Федерация

⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Клинические проявления аномалии Киммерле выявляют у 5,5–20% пациентов с этим заболеванием. Основной причиной развития симптомов является длительная компрессия V3 (атлантового) сегмента позвоночной артерии в костном кольце, образованном вследствие экзостоза атлантотылоочной мембраны. До настоящего времени не определена окончательная тактика лечения пациентов с аномалией Киммерле. Эффективность консервативных методов терапии не превышает 40%. **Цель исследования** — оценить результат миниинвазивного хирургического лечения пациентов с симптомной аномалией Киммерле с применением видеоэндоскопической ассистенции. **Методы.** В период с 2020 по 2022 год прооперировано 15 пациентов. Показанием к оперативному лечению явились отсутствие эффекта от консервативной терапии на протяжении года после дебюта заболевания, нарастание симптомов заболевания, снижение кровотока по позвоночной артерии со стороны аномалии Киммерле при поворотах головы. У 2 (13%) пациентов декомпрессию позвоночной артерии выполнили из заднего срединного доступа, у 13 (87%) — из паравертебрального межмышечного (разрез 4 см в шейно-затылочной области в проекции аномалии Киммерле) с применением видеоэндоскопии. **Результаты.** Оценку исхода заболевания проводили при выписке из стационара, а также через 6 и 12 месяцев после операции. После хирургического лечения у всех пациентов отмечены полный регресс симптоматики, восстановление скорости кровотока по позвоночной артерии. Осложнений после операции не было. Применение видеоэндоскопии позволило уменьшить размер операционной раны с 12 до 4 см, что способствовало снижению интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде, ранней активизации и уменьшению длительности стационарного лечения. **Заключение.** При правильном отборе пациентов с аномалией Киммерле декомпрессия сегмента V3 позвоночной артерии с применением видеоэндоскопии является безопасным и эффективным методом лечения.

Ключевые слова: аномалия Киммерле; позвоночная артерия; микрохирургическая декомпрессия; видеоэндоскопия.

Для цитирования:

Винокуров А.Г., Калинин А.А., Бочаров А.А., Яриков А.В., Юсубалиева Г.М., Калинин О.Н. Хирургическое лечение пациентов с симптомной аномалией Киммерле с применением видеоэндоскопии. *Клиническая практика*. 2023;14(4):7–17. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract417232>

Поступила 15.05.2023

Принята 21.11.2023

Опубликована online 25.12.2023

in blood flow of the main artery by 40% [1, 9]. In 13.1% of patients with KA, magnetic resonance imaging (MRI) of the brain reveals ischemic lesions [1, 10].

Patients diagnosed with KA experience vertebral artery compression on the side of the anomaly, resulting

in a decrease of blood flow through the ipsilateral vertebral artery up to 25% [1, 11].

The main clinical manifestations of the disease include headache, neck and upper extremity pain, vertebral–basilar insufficiency, Barre–Lieou syndrome

or Bow Hunter's syndrome, hearing loss, and visual and radicular disorders [1, 12, 13].

Disease symptoms vary depending on its duration and the degree of compression in the bone canal of additional structures, such as veins, sympathetic plexus, and C1 root [1, 2]. Patients are often misdiagnosed with other conditions, such as cervical spine osteochondrosis, occipital neuralgia, migraine, tension headache, or vegetovascular dystonia [14, 15].

There are two anatomical variants of KA: posterior and lateral. In the former, a bone bridge forms between the articular process of the C1 vertebra and its posterior arch. In the latter, a bridge forms between the articular and transverse processes of the C1 vertebra [1, 16, 17] (Fig. 1).

Conservative and surgical treatments are used for symptomatic KA. Gulyaev et al. [2] have revealed a direct correlation between the duration of the disease and severity of clinical symptoms and noted that 60% of patients experienced a relapse of the disease after drug and physical therapy. Surgery results in symptom regression in 90% of cases, and an improved blood flow through the vertebral artery is observed in 95% [1, 18, 19].

Although symptomatic KA occurs frequently, studies that report the results of surgical treatment for these patients are few [1, 20, 21]. This lack of information makes it difficult to develop a unified opinion on the necessity of surgical treatment. Additionally, there is no description of vertebral artery decompression techniques using video endoscopy. Therefore, this study is highly relevant.

This study aimed to evaluate the outcome of minimally invasive surgical treatment of patients with symptomatic KA using video endoscopic assistance.

METHODS

Study design

A retrospective clinical study was conducted.

Eligibility criteria

The *inclusion criteria* were age >18 years, a diagnosis of KA confirmed by computed tomography (CT) angiography (complete bony ring at the level of the C1 vertebra), ineffective conservative therapy within 12 months from disease onset, progression of clinical symptoms, and positive functional tests (when turning the head, reduction of blood flow velocity through the V3 segment of the vertebral artery by >30%).

The *exclusion criteria* included refusal to participate, age 18 years, incomplete bone ring at the level of the C1 vertebrae, traumatic brain injury, cervical spine trauma, brain pathology, brachycephalic arteries, and cervical spine pathology.

Settings

The study was conducted in 2020–2022 at the Neurosurgical Department of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

Description of the medical intervention

Fifteen patients with symptomatic KA underwent surgical treatment. Preoperative angiogram CT images of the cervical spine revealed a posterior bone bridge compressing the vertebral arteries, periarterial nerve plexus, and veins.

Surgical treatment was indicated because of symptomatic KA, lack of response to conservative therapy for 12 months from disease onset, worsening symptoms, and positive functional tests (e.g., decreased

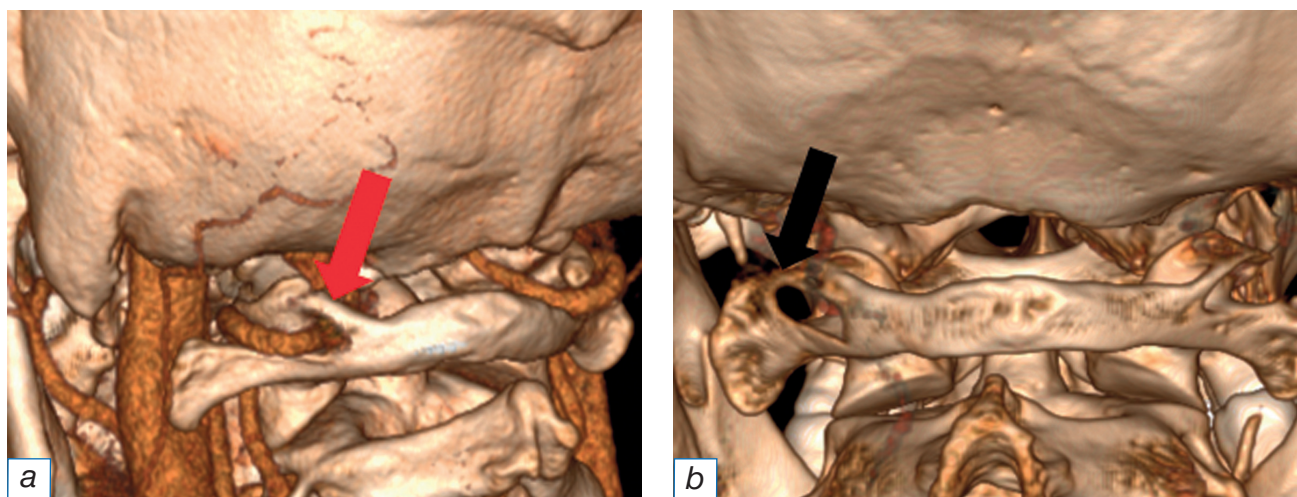


Fig. 1. Computed tomography of patients with 3D reconstruction in patients with Kimmerle's anomaly (a, b). The red arrow indicates the rear bridge, and the black arrow indicates the side bridge.

blood flow through the vertebral artery on the KA side when turning the head).

Surgery was performed with the patient in the supine position and the head fixed in a Mayfield brace. The cervical spine was maximally flexed to improve craniovertebral junction visualization.

Two techniques for vertebral artery decompression were evaluated: standard and minimally invasive techniques with video endoscopic assistance.

The present study included 15 patients treated at the Neurosurgical Department of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. Two patients were treated using the standard method, which involved decompression from the posterior median access. The remaining 13 patients underwent minimally invasive interventions via paravertebral intermuscular access. This method involved a 4-cm incision in the cervico-occipital region in the projection of KA and video endoscopy.

Surgery: Two patients underwent surgery using different types of incisions. One patient had a T-shaped (crossbow) incision, and the other had an L-shaped incision along the midline, starting from the spinous process of the C2 vertebra and continuing 2 cm above the external occipital protrusion with an average 5 cm bend toward the KA (Fig. 2). The total length of the wound was 12 cm. After dissecting the soft tissues and skeletonizing the occipital bone, spinous processes of the C1 and C2 vertebrae, and the atlanto-occipital joint, the bone bridge and the site where the vertebral artery exits from the bone canal of the transverse process of the C1 vertebra were exposed. We then performed decompression of the vertebral artery using a microscope, microsurgical instruments, and a diamond-tipped burr. Once the main stage was completed, the postoperative wound was sutured layer by layer.

Thirteen patients (87%) underwent paravertebral intermuscular access with a 4-cm incision in the cervico-occipital region in the projection of the KA, assisted by video endoscopy. The use of video endoscopy allowed for a reduction in the size of the incision to 4 cm, visualization in the compression zone, and full decompression of the vertebral artery.

Surgical progress: The patients were positioned on their abdomen, with the head fixed in a Mayfield brace. The incision was projected 2.5 cm from the midline and had a length of 4 cm. The skin and subcutaneous fat were dissected using a scalpel, and the aponeurosis was dissected using monopolar coagulation. To expose the bony bridge of the C1 vertebra, the bundles of *m. trapezius*, *m. semispinalis capitis*, and *m. rectus capitis posterior major* were dissected using a sterile probe tampon. This study examined the compression zone of the V3 segment of the vertebral artery after retractor placement. An Aesculap endoscope (Germany) with a 2.7-mm diameter and 0° and 30° viewing angles was used. The vertebral artery was then decompressed using a microscope (ZEISS OPMI PENTERO 900), a diamond-tipped drill, and microsurgical instruments. In areas that were not visible under the microscope, bony structures were resected using endoscopy. After the bone ring was removed, significant scarring was observed around the vertebral artery, indicating long-term trauma in the KA region. Following the main stage, the postoperative wound was sutured layer by layer (Fig. 3).

Visual assessment of vertebral artery decompression was performed during surgery and in the postoperative period using angiogram CT and duplex examination of blood flow along the V3 segment of the vertebral artery.



Fig. 2. Images of a patient with symptomatic Kimmerle anomaly: *a* — preoperative 3D computerized reformation in a patient with the posterior Kimmerle anomaly type (indicated by arrow); *b* — intraoperative images of the alleged skin incision; *c* — postoperative 3D computerized reformation with a resected bone bridge at the level of the C1 vertebra.

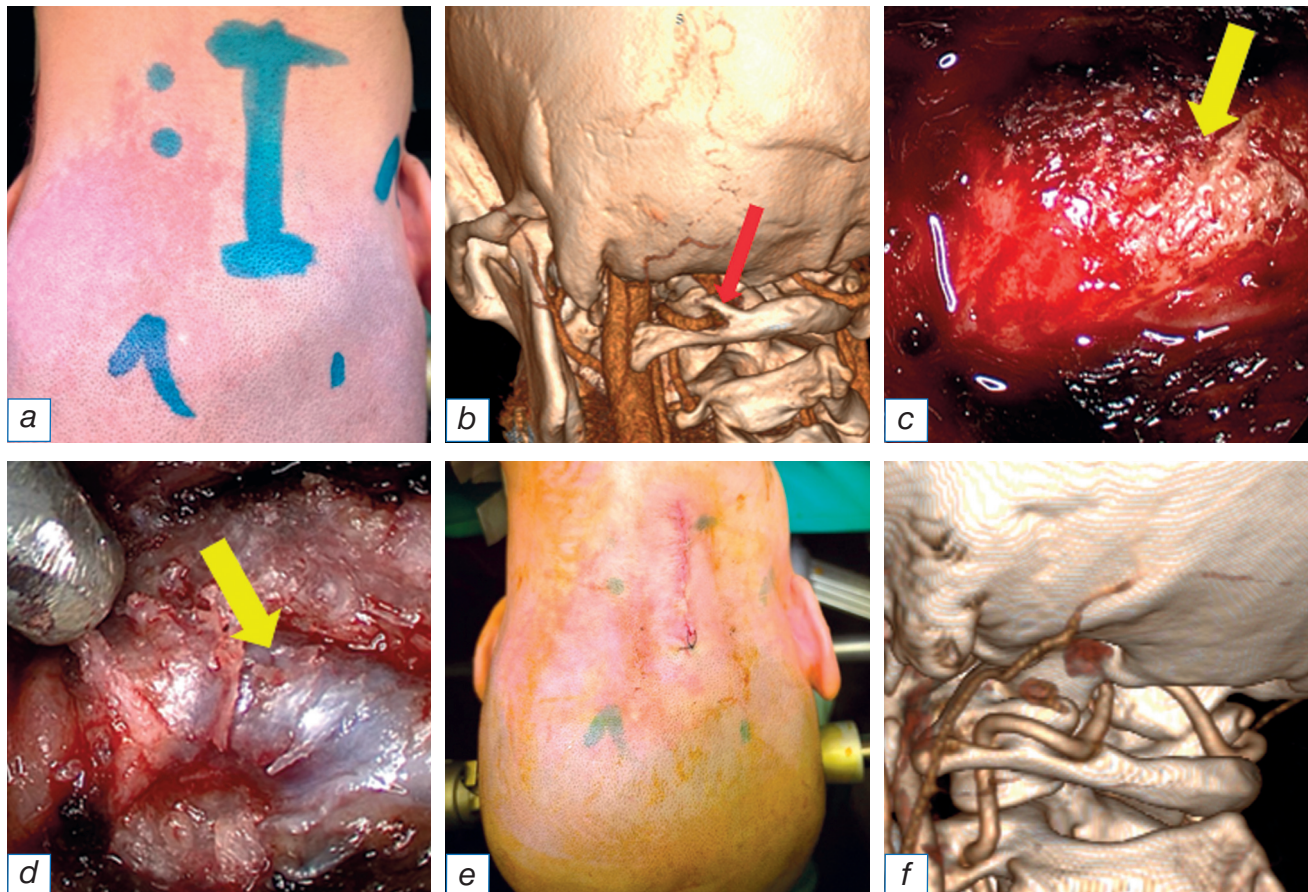


Fig. 3. Images of a patient with symptomatic Kimmerle's anomaly: *a* — incision projection; *b* — preoperative 3D computerized reformation in a patient with the posterior Kimmerle's anomaly type; *c* — endoscopic intraoperative image of the bone bridge in a patient with Kimmerle's anomaly; *d* — endoscopic intraoperative image of the vertebral artery after decompression; *e* — a picture of a postoperative wound; *f* — postoperative 3D computerized reformation with a resected bone bridge at the level of the C1 vertebra.

Methods for recording outcomes

The severity of the condition was assessed using the classification proposed by Gulyaev et al. [2] and the Rankin scale and Rivermead Mobility Index. Pain syndrome was evaluated using a 10-point visual analog scale, where 0 indicates no pain and 10 intolerable pain. These scales are widely accepted and accurately reflect the clinical outcomes of surgical treatment. No complications were reported after surgical treatment.

Ethical review

The study received approval from the local ethical committee of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (protocol no. 2022/04/02; April 02, 2020). Patients or their legal representatives provided voluntary informed consent for the study and publication of the results.

Statistical analysis

Statistical processing was performed using nonparametric methods in the Statistica 12.0 program

(StatSoft, Russia). Data are presented as the median and percentiles (25% and 75%).

RESULTS

Objects (participants) of the study

Fifteen patients (5 men and 10 women) underwent surgery for symptomatic KA. The median age of the patients was 31 years (range: 26–35). The first clinical manifestations appeared at a median age of 8 years (range: 6–12) before surgical treatment. Before surgery, all patients were examined by a neurologist and an otolaryngologist. The median duration of conservative therapy, including medication, physical therapy, and acupuncture, was 6 years (range: 4–11).

Symptomatic KA was diagnosed by a neurologist and an ear, nose, and throat (ENT) physician after a differential diagnosis.

The severity of the condition was assessed using the classification by Gulyaev et al. and the Rankin scale [2].

Gulyaev et al. [2] have identified three grades of severity of the disease course in patients with KA: mild,

moderate, and severe (Table 1). Grade I is characterized by pain syndrome with hemoliquorodynamic disorders. Grade II presents with mild symptoms along with vegetative disorders. Grade III (most severe degree) exhibits a frequency of the main syndromes ranging from monthly to weekly.

Of the 15 patients evaluated, 4 (27%) were classified as grade III, with 3 of them having KA on both sides and 1 having bilateral posterior type combined with lateral type. There were 8 (53%) patients with grade II and 3 (20%) with grade I. Before surgery, 1 (7%) patient had grade III impairment according to the Rankin scale and 11 (73%) patients had grade II and 3 (20%) had grade I. The Rivermead Mobility Index was used to evaluate all patients. Two of 15 participants (13%) scored 10, another 2 (13%) scored 11, 6 (40%) scored 12, and the remaining 5 (34%) scored 13.

Upon admission to the hospital, all patients exhibited general cerebral symptoms and vertebral-basilar insufficiency, including dizziness, impaired coordination, asthenic manifestations, tinnitus, and headache. Additionally, 2 (33%) patients experienced drop attacks, which are sudden falls with preserved consciousness. These symptoms were triggered by physical or prolonged static loads or by turning the head to the side. In 2 (33%) patients, symptoms occurred even at rest.

Main results of the study

The disease outcome was evaluated at hospital discharge and at 6 and 12 months postoperatively.

Following surgical treatment, all patients exhibited symptom regression, restoration of blood flow velocity

along the vertebral artery, and no changes in these parameters in functional tests, confirming the adequacy of decompression (Table 2).

Patients with grade I and II severity experienced complete regression of vertebral-basilar insufficiency symptoms, including dizziness and noise in the head, both at rest and during physical activity and head rotation.

At hospital discharge, 20% of patients with grade I severity according to the scale of Gulyaev et al. [2] reported an impairment of vital activity corresponding to grade 0 on the Rankin scale (compared to grade I before surgery) and had a mobility index of 15 points on the Rivermead scale (compared to 13 points before surgery).

In 8 of 15 patients (53%) with grade II severity after surgical treatment, the impairment of vital signs on the Rankin scale corresponded to grade 0 (compared to grade II before surgery). The Rivermead Mobility Index was 14 and 15 points (compared to 12 and 13 points before surgery).

After surgical treatment, 4 of 15 patients (27%) with grade III severity showed improvement in vital activity, corresponding to grade 0 or I on the Rankin scale. Before surgery, these patients had grade II or III impairment. Additionally, their Rivermead Mobility Index improved from 10–11 points to 14 points.

The regression of disease symptoms in the postoperative period was longer in patients with more severe KA. Specifically, 2 of 4 patients with grade III severity of the disease according to the scale of Gulyaev et al. [2] experienced asthenic manifestations, headache, and dizziness for 8 months after surgery.

Table 1

Distribution of patients with Kimmerle's anomaly according to different scales upon their admission to hospital

Scale	Severity of the condition according to Gulyaev's scale (n=15)		
	I (n=3)	II (n=8)	III (n=4)
Rankin, grade	I	II	II–III
Rivermead, scores	13	12–13	10–11

Table 2

Evaluation of the outcome of surgical treatment in patients with Kimmerle's anomaly according to different scales

Scale	Severity of the condition according to Gulyaev's scale (n=15)		
	I (n=3)	II (n=8)	III (n=4)
Rankin, grade	0	0	0–I
Rivermead, scores	15	14–15	14

However, all patients had a good or excellent outcome 6–12 months postoperatively. Regardless of the surgical approach, the Doppler study revealed restoration of blood flow velocity in the vertebral artery, with no changes observed during functional tests.

In our study, patients who underwent T- and L-shaped soft tissue incisions experienced more pain in the postoperative period than those who underwent minimally invasive access.

However, the access method did not affect the adequacy of decompression of the V3 segment of the vertebral artery.

DISCUSSION

In our study, the time from the onset of initial symptoms (headache, dizziness, shaky gait, and drop attacks) to diagnosis and referral to a neurosurgeon ranged from 4 to 15 years. Patients were observed by a neurologist, ENT physician, and therapist for an extended period (average: 7.2 ± 3.2 years).

Patients diagnosed with KA experience pain, autonomic dysfunction, and vertebral–basilar insufficiency syndrome [1, 2, 4]. Pain syndrome is characterized by headaches that radiate to the eye, ear, upper arm, shoulder, and pharynx. Visual field impairment or metamorphopsia may occur. In vertebral–basilar insufficiency, noise illusions in the form of buzzing, rustling, squeaking, or whistling may be present. Possible sensory disturbances, cerebellar and bulbar symptoms, monoparesis, paraparesis, tetraparesis, sudden falls without loss of consciousness (drop attacks), and sudden falls with loss of consciousness (Unterharnscheidt's syncopal syndrome) may occur. Complaints may accumulate with head movement in the cervical spine. Vegetative syndrome (panic attack syndrome) is characterized by a “hot flush” to the head, accompanied by fear, anxiety, a feeling of suffocation, and other symptoms.

Upon admission to the hospital, patients in our study exhibited general cerebral symptoms and symptoms of vertebrobasilar insufficiency, including dizziness, impaired coordination, asthenic manifestations, tinnitus, and headache. Additionally, 40% of patients experienced drop attacks. Symptoms of the disease were observed during physical activity and prolonged static loads and when turning the head to the side. In 40% of patients, symptoms occurred at rest.

KA is a significant risk factor for the early development of stroke, specifically acute cerebral circulation disorder [1–4]. Clinical cases have shown a correlation between KA and acute hearing loss and spinal stroke [1, 21].

In our study, two patients with grade III severity of the condition experienced persistent symptoms such as headache and dizziness in the postoperative period. However, the severity of these symptoms decreased by 50% compared to that in the preoperative period. Complete regression of symptoms occurred after 8 months, and the existing drop attacks did not recur the entire observation period. Partial persistence of disease symptoms in the postoperative period may be related to the duration of the disease and severity of the main symptoms. This is supported by intraoperative findings, such as pronounced scar tissue around the vertebral artery in the KA region.

Following surgical treatment, patients with grade I and II vertebral–basilar insufficiency experienced complete regression of symptoms, including headache, dizziness, unsteadiness when walking, and head noise, at rest and during physical activity and head rotation.

All patients showed good to excellent outcomes of the disease 6–12 months postoperatively.

During the diagnostic stage, spondylography of the cervical spine is recommended as the first step to rule out KA [20]. However, this method has the disadvantage of difficulty in determining the KA side and the degree of bone ring closure due to the layering of additional bony structures. CT or MRI can be used in angioregime to determine the affected side, course of the vertebral artery, and severity of the bony ring and to rule out any other underlying conditions (e.g., stenoses or tortuosities of the neck and brain arteries) that may cause similar symptoms [1, 2, 6]. The linear velocity of blood flow before and during functional tests can be determined by duplex examination of the vertebral artery at the level of the V3 segment [8, 21]. Ischemia can be identified by MRI or CT of the brain. Vestibulometry is used for differential diagnosis. Caloric tests are performed at the prehospital stage.

The differential diagnosis of KA includes migraine, tension headache, autonomic dysfunction syndrome, Meniere's disease, vestibular neuronitis, labyrinthitis, bridging cerebellar angle syndrome, IV ventricular tumor, degenerative–dystrophic diseases of the cervical spine, Arnold–Chiari anomaly, and Takayasu's disease [2, 3, 20].

Symptomatic treatment is prescribed for patients with KA [2, 6]. The efficacy of treatment varies from 40% to 98%, and the disease relapse rate reaches 60%. Treatment includes myorelaxants, venotonics, nootropic drugs, calcium channel blockers, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and anticonvulsants. Acupuncture,

injection of botulinum toxin type A, and blockade may be performed.

Despite the prevalence of the disease, studies on surgical treatment are limited [1, 20, 21]. Surgical treatment is mainly indicated for disease progression, ineffective conservative treatment methods, and decreased blood flow velocity along the vertebral artery [1–3].

In our study, all patients at the outpatient stage underwent spondylography of the cervical spine, angiogram CT, and ultrasound with functional tests. These were performed by an ENT, a neurologist, and an ophthalmologist. We observed a direct correlation between the severity of the patients' condition according to Gulyaev's scale and impaired blood flow through the vertebral artery on the KA side. Thus, patients with grade II and III severity according to Gulyaev's scale showed a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in blood flow during functional tests on the side affected by KA. Patients with grade I experienced a decrease in blood flow along the vertebral artery during functional tests; however, the decrease was not statistically significant ($p > 0.05$).

Chertkov et al. [5] reported the surgical treatment of 17 individuals with KA aged 18–47 years. Following decompression surgery on the vertebral artery, 90% of the patients experienced regression of general cerebral symptoms, 87% experienced a reduction in dizziness and staggering, and 100% experienced a reduction in syncope. Duplex scanning data showed that 95% of patients regained normal blood flow parameters along the vertebral artery. In the control group, 15 patients received conservative therapy instead of surgical treatment; however, their condition did not significantly improve. According to the data from duplex scanning of the vertebral artery, the symptoms of the disease and blood flow velocity remained at the same level. Additionally, three patients lost their ability to work during the study period.

Krylov et al. [1] presented data on the surgical treatment of six patients with symptomatic KA. The authors reported a positive outcome of the disease following microsurgical decompression of the vertebral artery on the side affected by KA, resulting in regression of vertebral–basilar insufficiency and headache in all study participants.

CONCLUSIONS

Microsurgical decompression of the V3 segment is a safe and effective treatment for symptomatic KA. However, careful patient selection, differential

diagnosis, and consultation with allied specialists are crucial.

Patients with KA may develop clinical manifestations without a statistically significant decrease in the vertebral artery blood flow velocity.

Access does not affect disease outcomes but correlates with the duration and severity of pain syndrome in the postoperative period.

The use of video endoscopy enables a decrease in the size of the postoperative incision from 12 to 4 cm. This reduction facilitates the early mobilization and discharge of patients from the hospital. In cases where the surgical field is limited, the endoscopic technique permits decompression of the vertebral artery in areas that are not visible under microscopic view.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out as a part of the assignment of the FMBA of Russia (NIR “Personalized platform for postoperative immunotherapy of glioblastomas”, or “TILs-Glioblastoma”).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. A.G. Vinokurov, A.A. Kalinkin, A.A. Bocharov — surgical treatment, data collection and statistical analysis, manuscript writing, research concept and design, manuscript editing; G.M. Yusubalieva, O.N. Kalinkina — collecting and processing material, writing a 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.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России (НИР «Персонализированная платформа для постоперационной иммунотерапии глиобластом», шифр «TILs-Глиобластома»).

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

Вклад авторов. А.Г. Винокуров, А.А. Калинин, А.А. Бочаров — проведение оперативного лечения, сбор и статистический анализ данных, написание рукописи, концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи; Г.М. Юсубалиева, О.Н. Калинкина — сбор и обработка материала, написание рукописи. Авторы подтверждают соответ-

ствие 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).

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Krylov VV, Lukyanchikov VA, Lvov IS, et al. Surgical treatment of vertebrovascular conflict in patients with Kimmerle abnormality. *Russian neurosurgical journal named after professor A.L. Polenov*. 2017;9(2):16–21. (In Russ). Крылов В.В., Лукьянчиков В.А., Львов И.С., и др. Хирургическое лечение вертебро-васкулярного конфликта у пациентов с аномалией Киммерле // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2017. Т. 9, № 2. С. 16–21.
- Gulyaev SA, Kulagin VN, Arkhipenko IV, Gulyaeva SE. Clinical manifestations of anomalies of the craniovertebral region according to the Kimmerle variant and features of their treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;21(16):866–868. (In Russ). Гуляев С.А., Кулагин В.Н., Архипенко И.В., Гуляева С.Е. Клинические проявления аномалии краниовертебральной области по варианту Киммерле и особенности их лечения // *РМЖ*. 2013. Т. 21, № 16. С. 866–868.
- Kulagin VN, Mikhailyukova SS, Lantukh AV, et al. Kimmerle anomaly: Aspects of diagnosis and treatment of the main clinical syndromes. *Pacific Med J*. 2013;(4):85–87. (In Russ). Кулагин В.Н., Михайлюкова С.С., Лантух А.В., и др. Аномалия Киммерле: аспекты диагностики и лечения основных клинических синдромов // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013. № 4. С. 85–87.
- Barsukov SF, Grishin GP. The state of the vertebrobasilar circulation of the brain in the presence of Kimmerle anomaly. *Voенно-meditsinskii zhurnal*. 1991;(6):42–45. (In Russ). Барсуков С.Ф., Гришин Г.П. Состояние вертебробазилярного кровообращения головного мозга при наличии аномалии Киммерле // *Военно-медицинский журнал*. 1991. № 6. С. 42–45.
- Chertkov AK, Klimov ME, Nesterova MV. On the issue of surgical treatment of patients with vertebrobasilar insufficiency in Kimmerle's anomaly. *Spine Surgery*. 2005;(1):69–73. (In Russ). Чертков А.К., Климов М.Е., Нестерова М.В. К вопросу о хирургическом лечении больных с вертебробазилярной недостаточностью при аномалии Киммерле // *Хирургия позвоночника*. 2005. № 1. С. 69–73.
- Lvov IS, Lukyanchikov VA, Grin AA, et al. The frequency of vertebral artery sulcus ossification, grades III and IV, in patients with Kimmerle's anomaly: A systematic review and meta-analysis. *S.S. Korsakov J Neurol Psychiatry*. 2022;122(9):37–47. (In Russ). Львов И.С., Лукьянчиков В.А., Гринь А.А., и др. Определение частоты встречаемости III и IV степеней оксификации борозды позвоночной артерии у пациентов с аномалией Киммерле: систематизированный обзор и метаанализ // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2022. Т. 122, № 9. С. 37–47. doi: 10.17116/jnevro202212209137
- Usachev DYu, Lukshin VA, Shmigelsky AV, Akhmedov AD. Anastomosis between the internal carotid and vertebral arteries in the treatment of a patient with bilateral occlusions of the arteries of the carotid basin. *Burdenko's J Neurosurgery*. 2016;80(2):72–77. (In Russ). Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Шмигельский А.В., Ахмедов А.Д. Анастомоз между внутренней сонной и позвоночной артериями в лечении больного с двусторонними окклюзиями артерий каротидного бассейна // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2016. Т. 80, № 2. С. 72–77. doi: 10.17116/neiro20218502168
- Yarikov AV, Perlmutter OA, Fraerman AP, et al. Vertebrogenic syndrome of the vertebral artery: Pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2019;(4):181–192. (In Russ). Яриков А.В., Перльмуттер О.А., Фраерман А.П., и др. Вертеброгенный синдром позвоночной артерии: патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение // *Забайкальский медицинский вестник*. 2019. № 4. С. 181–192.
- Vereshchagin NV. Pathology of the vertebrobasilar system and disorders of cerebral circulation. Moscow: Meditsina; 1980. 311 p. (In Russ). Верещажин Н.В. Патология вертебрально-базилярной системы и нарушения мозгового кровообращения. Москва: Медицина, 1980. 311 с.
- Lutsik AA, Kazantsev VV, Bondarenko GYu, Peganov AI. Surgical treatment of patients with various forms of vertebrobasilar vascular insufficiency. *Medicine in Kuzbass*. 2014;13(1):37–42. (In Russ). Луцик А.А., Казанцев В.В., Бондаренко Г.Ю., Пеганов А.И. Оперативное лечение больных с разными формами вертебро-базилярной сосудистой недостаточности // *Медицина в Кузбассе*. 2014. Т. 13, № 1. С. 37–42.
- Kulagin VN, Bryukhovetsky IS, Gulyaev SA. Clinical and neurophysiological features of the pathology of the nervous system in patients with Kimmerle's syndrome. Aktual'nye voprosy allergologii, pediatrii i detskoj khirurgii: Materials of the regional scientific and practical conference. Vladivostok; 2006. P. 125–129. (In Russ). Кулагин В.Н., Брюховецкий И.С., Гуляев С.А. Клинико-нейрофизиологические особенности патологии нервной системы у больных с синдромом Киммерле // *Актуальные вопросы аллергологии, педиатрии и детской хирургии: материалы краевой науч.-практ. конф. Владивосток, 2006*. С. 125–129.
- Koutsouraki E, Avdelidi E, Michmizos D, et al. Kimmerle's anomaly as a possible causative factor of chronic tension-type headaches and neurosensory hearing loss: Case report and literature review. *Int J Neurosci*. 2010;120:236–239. doi: 10.3109/00207451003597193
- Antonov GI, Shchigolev YuS, Kim EA, Maryashev SA. Algorithm use survey methods in the surgical treatment of cerebrovascular insufficiency and ischemic stroke prevention. *Klinicheskaya neurologiya*. 2014;(1):3–8. (In Russ). Антонов Г.И., Щиголов Ю.С., Ким Э.А., Маряшев С.А. Алгоритм применения методов обследования при хирургическом лечении недостаточности мозгового кровообращения и профилактики ишемического инсульта // *Клиническая неврология*. 2014. № 1. С. 3–8.
- Novoseltsev SV, Smirnov VV, Malinovsky EL, et al. Anomalies and malformations of the cervical spine in the practice of an osteopath. Criteria for radiodiagnosis. *Russ J Osteopathy*. 2011;(1-2):147–160. (In Russ). Новосельцев С.В., Смирнов В.В., Малиновский Е.Л., и др. Аномалии и пороки развития шейного отдела позвоночника в практике врача-остеопата. Критерии лучевой диагностики // *Российский остеопатический журнал*. 2011. № 1-2. С. 147–160.
- Lutsik AA, Peganov AI, Kazantsev VV, Ratkin IK. Vertebrobasilar insufficiency caused by bone anomalies of the craniovertebral junction. *Spine Surgery*. 2016;13(4):49–55. (In Russ). Луцик А.А., Пеганов А.И., Казанцев В.В., Раткин И.К. Вертебро-базилярная недостаточность, обусловленная костными аномалиями краниовертебрального перехода // *Хирургия позвоночника*. 2016. Т. 13, № 4. С. 49–55. doi: 10.14531/ss2016.4A9-55
- Lukianchikov V, Lvov I, Grin A, et al. Minimally invasive surgical treatment for vertebral artery compression in a patient with one-sided ponticulus posticus and ponticulus lateralis. *World Neurosurg*. 2018;117:97–102. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.002
- Elliott RE, Tanweer O. The prevalence of the ponticulus posticus (arcuate foramen) and its importance in the Goel-Harms procedure: meta-analysis and review of the literature. *World Neurosurg*. 2014;82(1-2):335–343. doi: 10.1016/j.wneu.2013.09.014
- Karandeeva AM. Clinical case of vertebrobasilar insufficiency in a patient with Kimmerle anomaly. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i razrabotki*. 2018;(10):407–409. (In Russ). Карандеева А.М. Клинический случай вертебро-базилярной недостаточности у пациента с аномалией Киммерле //

Современные научные исследования и разработки. 2018. № 10. С. 407–409.

19. Kicherova OA, Reichert LI. Clinical case of spinal stroke in a young man with Kimmerle anomaly. *Tyumen Med J.* 2017;19(3):45–50. (In Russ). Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Клинический случай спинального инсульта у молодого человека с аномалией Киммерле // *Тюменский медицинский журнал.* 2017. Т. 19, № 3. С. 45–50.
20. Yanova EU, Yuldashev RA, Mardieva GM. Radiation diagnosis of craniovertebral circulation in Kimmerle's anomaly. *Voprosy nauki i obrazovaniya.* 2019;(27):94–99. (In Russ). Янова Э.У., Юлдашев Р.А., Мардиева Г.М. Лучевая диагностика краниовертебрального кровообращения при анома-
- лии Киммерле // *Вопросы науки и образования.* 2019. № 27. С. 94–99.
21. Likhachev SA, Astapenko AV, Vashchilin VV, et al. Vertebrogenic cervicgia with the presence of vegetative paroxysms in the stage of subcompensation against the background of complete Kimmerli anomaly, doubling of the left vertebral artery. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe.* 2018;8(1): 165–166. (In Russ). Лихачев С.А., Астапенко А.В., Ващилин В.В., и др. Вертеброгенная цервикалгия с наличием вегетативных пароксизмов в стадии субкомпенсации на фоне полной аномалии Киммерли, удвоения левой позвоночной артерии // *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.* 2018. Т. 8, № 1. С. 165–166.

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Aleksandr A. Kalinkin, MD, PhD;
address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-1605-9088;
eLibrary SPIN: 9919-5834;
e-mail: aleksandr_kalinkin27@mail.ru

Co-authors:

Aleksey G. Vinokurov, MD, PhD;
e-mail: avinok@yandex.ru

Andrey A. Bocharov, MD, PhD;
ORCID: 0000-0001-8970-3762;
e-mail: nsi7@mail.ru

Anton V. Yarikov, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-4437-4480;
eLibrary SPIN: 8151-2292; e-mail: anton-yarikov@mail.ru

Gaukhar M. Yusubalieva, MD, PhD;
ORCID: 0000-0003-3056-4889;
eLibrary SPIN: 1559-5866; e-mail: gaukhar@gaukhar.org

Olga N. Kalinkina;
ORCID: 0000-0001-5538-904X;
e-mail: sunny1917@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Калинкин Александр Александрович, к.м.н.;
адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28;
ORCID: 0000-0002-1605-9088;
eLibrary SPIN: 9919-5834;
e-mail: aleksandr_kalinkin27@mail.ru

Соавторы:

Винокуров Алексей Георгиевич, к.м.н.;
e-mail: avinok@yandex.ru

Бочаров Андрей Александрович, к.м.н.;
ORCID: 0000-0001-8970-3762;
e-mail: nsi7@mail.ru

Яриков Антон Викторович, к.м.н.;
ORCID: 0000-0002-4437-4480;
eLibrary SPIN: 8151-2292; e-mail: anton-yarikov@mail.ru

Юсубалиева Гаухар Маратовна, к.м.н.;
ORCID: 0000-0003-3056-4889;
eLibrary SPIN: 1559-5866; e-mail: gaukhar@gaukhar.org

Калинкина Ольга Николаевна;
ORCID: 0000-0001-5538-904X;
e-mail: sunny1917@mail.ru

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МЕЖПАЛЬЦЕВОЙ НЕВРОМЫ МОРТОНА

Д.А. Большакова^{1,2}, А.А. Карданов¹, М.Н. Майсигов¹, А.А. Ахпашев³, Д.О. Ильин^{1,2},
А.В. Королев^{1,2}

¹ Европейская клиника спортивной травматологии и ортопедии, Москва, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

³ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Межпальцевая неврома Мортона является достаточно распространённым заболеванием в хирургии опорно-двигательного аппарата. Это частая причина возникновения метатарзалгии, сопровождающейся изнуряющей болью. При этом диагностика невромы представляет сложную задачу для травматолога и может быть затруднена из-за сложной анатомии передней части стопы, наличия большого количества как мягкотканых, так и костных структур, а существующие мануальные методы тестирования не патогномичны именно для межплюсневой невромы. Клинико-anamnestические данные, физикальный осмотр и инструментальные методы исследования являются важным инструментом для определения заболевания. Однако в современной отечественной литературе отсутствуют рекомендации относительно необходимости рутинной визуализации невромы. Воспроизводимость исследования, отсутствие ионизирующего излучения, высокая чувствительность и возможность получения второго мнения выделяет магнитно-резонансную томографию как важный диагностический инструмент в диагностике невромы.

Цель исследования — оценить значимость сбора анамнеза и жалоб, чувствительность клинических тестов и магнитно-резонансной томографии стопы при диагностике межпальцевых невром.

Методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезней и амбулаторных карт 28 пациентов (8 мужчин и 20 женщин), проходивших лечение в EMC ECSTO в период с 2017 по 2022 год. Осмотр выполнялся по стандартизированному протоколу: сбор жалоб и анамнеза, пальпация, мануальное тестирование, в том числе щелчок Малдера, магнитно-резонансная томография стопы. Средний возраст пациентов на момент хирургического лечения составил 45 лет. Золотым стандартом в лечении и верификации межпальцевых невром считалась резекция части поражённого нерва с последующим гистологическим исследованием. Во всех случаях гистопатологическое исследование подтвердило диагноз невромы межпальцевого промежутка. **Результаты.** Чувствительность магнитно-резонансной томографии в диагностике межпальцевых невром составила 86%, чувствительность теста Малдера — 61%. Боль при тыльно-подошвенной компрессии непосредственно поражённого межпальцевого промежутка определялась в 100% случаев. **Заключение.** Сочетание мануального исследования и МРТ-визуализации, анализа жалоб и анамнеза позволяет диагностировать неврому Мортона в большинстве случаев.

Ключевые слова: неврома Мортона, магнитно-резонансная томография; МРТ стопы; метатарзалгия; межпальцевая неврома.

Для цитирования:

Большакова Д.А., Карданов А.А., Майсигов М.Н., Ахпашев А.А., Ильин Д.О., Королев А.В. Инструментальная и клиническая диагностика межпальцевой невромы Мортона. *Клиническая практика*. 2023;14(4):18–25. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract456429>

Поступила 23.05.2023

Принята 19.10.2023

Опубликована online 30.11.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Боль в переднем отделе стопы является распространённой проблемой среди населения трудоспособного возраста. По данным I. Urits и соавт. [1], до 20% людей в возрасте до 50 лет страдают болью в переднем отделе стопы. Межпальцевая

неврома, известная также как неврома Мортона, является частой причиной метатарзалгии.

Первым на веретенообразное утолщение подошвенного нерва обратил внимание итальянский анатом Филиппо Чивинини (Filippo Civinini) в 1835 году [2]. Своё название неврома получила

INSTRUMENTAL AND CLINICAL DIAGNOSIS OF INTERDIGITAL MORTON NEUROMA

D.A. Bolshakova^{1,2}, A.A. Kardanov¹, M.N. Maysigov¹, A.A. Akhпасhev³, D.O. Ilyin^{1,2}, A.V. Korolev^{1,2}

¹ European Clinic of Sports Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russian Federation

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

³ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: Interdigital neuroma is one of the most common diseases in foot surgery. It is a common cause of metatarsalgia leading to debilitating pain. At the same time, the diagnosis of neuroma can be a difficult task for an orthopedic surgeon due to the complex anatomy of the forefoot and a large number of soft-tissue and bone structures. Besides, the existing manual testing methods are not pathognomonic specifically for neuroma. The clinical symptoms and history, as well as a physical exam and instrumental evidence are important in assessing and grading the disease. However, there are no recommendations in the modern Russian literature regarding the need for routine visualization of neuroma. The reproducibility of the study, the absence of ionizing radiation and the possibility of obtaining a second opinion, as well as high sensitivity makes magnetic resonance imaging an important diagnostic tool in the diagnosis of neuroma. **Aim:** To evaluate the importance of the anamnesis and complaints and the sensitivity of clinical tests and magnetic resonance imaging of the foot in the diagnosis of interdigital neuromas. **Methods:** The study presents a retrospective analysis of the medical histories and outpatient records of 28 patients (8 men and 20 women) treated at the EMC ECSTO in the period from 2017 to 2022. The examination was performed according to a standardized protocol: collection of complaints and anamnesis, palpation, manual testing, including Mulder's click test. As a part of examination, magnetic resonance imaging of the foot was performed for all the patients. The average patient's age at the time of the surgical treatment was 45 years. The resection of a part of the affected nerve with the subsequent histological examination was considered a gold standard for the treatment and verification of interdigital neuromas. In all the cases, the histopathological study confirmed the diagnosis. **Results:** The sensitivity of magnetic resonance imaging in the diagnosis of interdigital neuromas was 86%, the sensitivity of the Mulder test was 61%. Pain during the palpation of the affected interdigital space was determined in 100% of cases. **Conclusion:** The combination of a manual examination and magnetic resonance imaging, along with the analysis of complaints and anamnesis makes it possible to diagnose Morton's neuroma in most cases.

Keywords: Morton neuroma; metatarsalgia; magnetic resonance imaging; MRI.

For citation:

Bolshakova DA, Kardanov AA, Maysigov MN, Akhпасhev AA, Ilyin DO, Korolev AV. Instrumental and Clinical Diagnosis of Interdigital Morton Neuroma. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):18–25. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract456429>

Submitted 23.05.2023

Revised 19.10.2023

Published online 30.11.2023

в честь американского хирурга-ортопеда Томаса Джорджа Мортон (Thomas George Morton), который в 1876 году первым описал весь симптомокомплекс заболевания.

Неврома Мортон является одной из самых распространённых туннельных невропатий, уступая по частоте только синдрому карпального канала, и составляет 50,2 и 87,5 случаев у мужчин и женщин соответственно на 100 000 населения [3].

Боль в переднем отделе стопы оказывает влияние на качество жизни, способность выполнять простые действия [4, 5]. Наличие невромы может существенно ухудшить качество жизни и привести к инвалидизации. Пациентов беспокоят приступы резких, жгучих, стреляющих болей, зачастую требующих снять обувь и помассировать стопу [6]. Несмотря на кажущуюся простоту постановки диагноза, истинная причина боли в переднем отделе стопы

часто остаётся нераспознанной, многие пациенты лечатся либо консервативно, либо проходят лечение по поводу заболеваний с похожей клинической картиной [7, 8]. Именно поэтому неврома Мортонa требует тщательной дифференциальной диагностики с перегрузочной метатарзалгией, болезнью Фрейберга, или Келлера II, шванномой и другими заболеваниями костей и мягких тканей [9–11].

Неврома Мортонa не является истинной опухолью нерва, а, скорее, патологическим утолщением и периневральным фиброзом [12, 13]. H. Nassoupa и соавт. [14] в качестве причины возникновения утолщения нерва указывают хроническую травму нерва, бурсит, ишемию и защемление межплюсневой связкой.

Клиническая картина невромy Мортонa характеризуется приступами жгучей, стреляющей боли в III межплюсневом промежутке при ношении узкой обуви / обуви на каблуке, ходьбе, беге, которую зачастую сопровождает чувство онемения в III и/или IV пальце [8, 15]. При простом внешнем осмотре признаков заболевания, как правило, не бывает, в редких случаях можно заметить отёчность тыла стопы в проекции II–III–IV плюснефаланговых суставов. Хотя в большинстве случаев межпальцевая неврома располагается в III межплюсневом промежутке, встречаются и другие локализации [16–18]. Любая деформация переднего отдела увеличивает давление на головки плюсневых костей, что является предиктором возникновения утолщения подошвенного нерва. Наличие подошвенных гиперкератозов может свидетельствовать о перегрузочной метатарзалгии, стрессовом переломе, вывихе или подвывихе в плюснефаланговых суставах [6, 19]. Мануальное тестирование на невромy Мортонa включает в себя тест сближения головок плюсневых костей, провокационный тест с дистракцией и сдавлением переднего отдела стопы (тест на корточках), тест перкуссии межплюсневого пространства (аналогично тесту Тинеля для синдрома карпального канала).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются сопоставимыми по чувствительности методами в диагностике межпальцевых невром [20–22]. Ультразвуковая диагностика активно используется как в визуализации, так и в инъекционном лечении невром под визуальным контролем. Несмотря на относительно низкую стоимость, данная методика является чрезвычайно зависимой от оператора, невоспроизводимой и менее чувствительной [20, 23, 24].

В дифференциальной диагностике невромy межплюсневых промежутков золотым стандартом признана МРТ [24]. К недостаткам МРТ можно отнести относительно высокую стоимость, частоту ложноотрицательных результатов (до 17%), сложности в интерпретации [24, 25], к преимуществам — независимость от оператора, возможность другой интерпретации исследования более опытным ортопедом или специалистом лучевой диагностики. МРТ является единственным методом визуализации, который позволяет увидеть как мягкотканые, так и костные изменения в стопе и провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями костей и мягких тканей: перегрузочной метатарзалгией, разрывом или тендинитом подошвенного апоневроза, болезнью Фрайберга, стрессовым переломом плюсневых костей, начальными проявлениями системных артритов, межплюсневом бурситом [9, 11, 26].

На МРТ при невrome можно увидеть объёмное образование в межплюсневом промежутке со стороны подошвы, гипоинтенсивный или изоинтенсивный сигнал при сравнении с мышцами на T1 взвешенных изображениях (T1-ВИ), изоинтенсивный и гиперинтенсивный сигнал по сравнению с мышцами на T2-ВИ в режиме жироподавления (fat suppression, FS). Стоит отметить, что интенсивность сигнала напрямую зависит от степени периневрального фиброза [26, 27]. Возможно скопление жидкости в межплюсневом промежутке с толщиной слоя более 3 мм, что указывает на бурсит [28].

Гистологические результаты при невrome оцениваются как положительные при обнаружении таких признаков, как фиброз межпальцевого нерва, утолщение эпинеурia и фиброз эпиневральных кровеносных сосудов.

Цель исследования — оценить значимость клинических тестов и стандартной МРТ при диагностике межплюсневых невром.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнен ретроспективный анализ историй болезни, амбулаторных карт и данных МРТ-исследований у пациентов, проходивших лечение в период с 2017 по 2022 год.

Критерии соответствия

Критерии включения: подробная карта осмотра пациента до операции; МРТ стопы или стоп;

хирургическое лечение, проведённое в клинике ECSTO; наличие результатов гистологического исследования материала. Первично все исследуемые были осмотрены по стандартизированному протоколу: сбор жалоб и анамнеза, визуальная оценка стопы или стоп, пальпация, специализированные клинические тесты: щелчок Малдера, компрессионный тест.

Критерии исключения. Из исследования были исключены пациенты, которые отказались от последующего гистологического исследования, в том числе пациенты, отказавшиеся от хирургического лечения, так как в этом случае невозможно было сопоставить патоморфологический и клинический диагнозы. Исключены были и пациенты, чей патоморфологический диагноз был отличен от клинического диагноза невротомы Мортонна.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе Европейской клиники спортивной травматологии и ортопедии (ECSTO, Москва). Все пациенты дали информированное добровольное согласие на проведение исследования и использование анонимизированных результатов МРТ.

Продолжительность исследования

Продолжительность ретроспективного исследования составила 5 лет (период с 2017 по 2022 год). Данные пациентов были проанализированы в период с 2022 по 2023 год.

Описание медицинского вмешательства

Были отобраны 28 пациентов (8 мужчин, 29%; 20 женщин, 71%) с диагнозом невротомы межплюсневового промежутка, из них 6 пациентов с двусторонним поражением.

Патогистологическое исследование выполняли в патоморфологической лаборатории Европейского медицинского центра (ЕМС). МРТ были выполнены на томографе Siemens Magnetom Aera 1,5 Тл, толщина срезов 3 мм.

Протокол МРТ включал получение изображений в трёх плоскостях: прямая коронарная, прямая сагиттальная и аксиальная. Были выполнены серии МРТ, взвешенных по T1-ВИ и T2-ВИ, в трёх проекциях с жироподавлением (рис. 1, 2).

В качестве основной характеристики диагностической эффективности оценивали чувствительность (отношение положительных результатов,

подтверждённых гистологически, к сумме положительных и отрицательных результатов).

Всем пациентам выполняли резекцию поражённой части подошвенного нерва с последующим гистологическим исследованием (рис. 3). Хирургическое лечение стандартным тыльным доступом до 3 см в поражённом межплюсневом промежутке выполняли три хирурга. При ревизии межплюсневового пространства проводили тща-

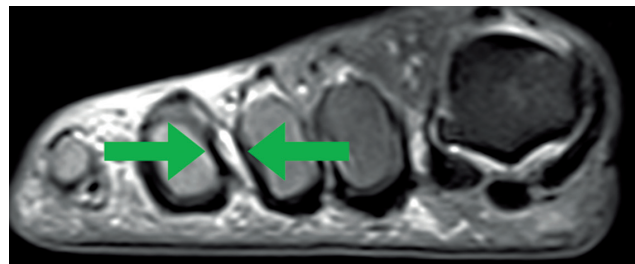


Рис. 1. Изоинтенсивный и гиперинтенсивный сигнал по сравнению с мышцами на T2-ВИ в режиме FS (жироподавления) в III межпальцевом промежутке.

Fig. 1. Hypointensive and hyperintensive signal compared to muscles in T2 FS (fat suppression) images in the III interdigital space.

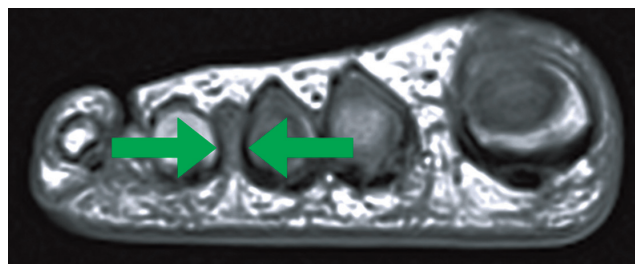


Рис. 2. Гипоинтенсивный сигнал при сравнении с мышцами на T1-ВИ непосредственно в области III межпальцевого промежутка.

Fig. 2. Hypointensive signal as compared to the muscles in T1 images directly in the area of the III interdigital space.

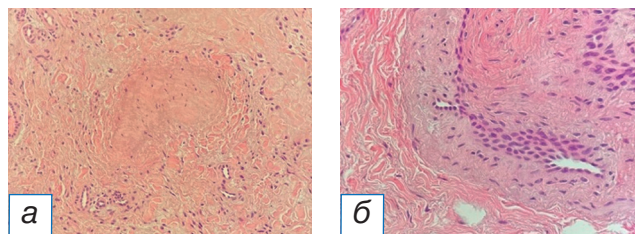


Рис. 3. Полученные гистологические препараты: фиброз межпальцевого нерва (а), утолщение эпинеурия и фиброз эпинеуральных кровеносных сосудов (б).

Fig. 3. Histology: fibrosis of the interdigital nerve (a), thickness of the epineurium and fibrosis of the epineurial blood vessels (б).

тельный осмотр сосудисто-нервного пучка, межплюсневой связки и головок плюсневых костей. Период между проведением клинического осмотра, МРТ и хирургическим лечением составил не более 3 месяцев.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом при ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Протокол № 12_2022 (шифр 2_12_22) от 13 декабря 2022 года.

Статистический анализ

Все полученные данные заносились в стандартизованную таблицу Excel, обработка результатов проводилась по стандартным формулам расчёта чувствительности при помощи программы Statistica (США).

В качестве основных характеристик диагностической эффективности тестов и МРТ оценивали следующие показатели: чувствительность (отношение истинно положительных результатов к сумме истинно положительных и ложноотрицательных); для некоторых исследуемых параметров (специфичность, точность) невозможно было оценить все показатели ввиду ретроспективной модели исследования, а также специфики набора пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Количество участников исследования: 8 (29%) мужчин, 20 (71%) женщин. Медиана возраста пациентов — 45 (от 25 до 59) лет. Средний индекс массы тела составил 25,2 (38,5–17,6).

Основные результаты исследования

У 10 пациентов наблюдалось правостороннее поражение, у 10 — левостороннее. Две невромы в одной стопе (с левой стороны) было у 2 пациентов. У 6 пациентов поражение подошвенного нерва наблюдалось в обеих стопах: у 1 — две невромы во II межплюсневом промежутке, у 4 — в III, у 1 — в IV.

Чувствительность МРТ-визуализации составила 86%. Исходя из предпочтений хирурга, исследование с использованием парамагнитных средств визуализации было проведено 4 пациентам, однако иско-

мые невромы были хорошо видны и при нативном исследовании. Все полученные нами МР-последовательности были оценены врачом лучевой диагностики и травматологом-ортопедом. Не выявлено значимой корреляции между оценкой невромы на T1-, T2-взвешенных изображениях или FS (режим жироподавления), а также между размером невром, длительностью и тяжестью болевого синдрома. Чувствительность теста Малдера — 61%. Боль при тыльно-подошвенной компрессии непосредственно на поражённый межплюсневый промежуток определялась в 100% случаев.

Нежелательные явления

Ложноотрицательный результат наблюдался у 14% пациентов: у 1 обследуемого межплюсневый промежуток по результатам МРТ-диагностики был определён неправильно, ещё у 1 нашли одну неврому из двух.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты сопоставимы с показателями зарубежных и отечественных коллег. По данным литературы, женщины страдают невромой Мортон до 10 раз чаще, чем мужчины [15]. Patrick A. DeHeer и соавт. [29] в своём исследовании высказали гипотезу, что III межплюсневый промежуток чаще поражается у женщин, а II — у мужчин, и частота возникновения невром у обоих полов одинакова. Однако наше исследование показало другие результаты: у 8 пациентов мужского пола в 5 (62,5%) случаях неврома располагалась в III межплюсневом промежутке, у 2 (25%) — в IV, у 1 (12,5%) — во II, но на двух стопах.

На данный момент не существует патогномичных тестов для диагностики межплюсневой невромы, ряд из них дают положительный результат и при других патологиях стопы [30]. Чувствительность щелчка Малдера, по данным ряда исследователей, варьирует от 40 до 98% [23, 26, 30, 31], поэтому для подтверждения диагноза и исключения других причин боли в передней части стопы, таких как артрит плюснефалангового сустава или межметатарзальный бурсит, может потребоваться визуализация. Рекомендации относительно рутинной визуализации невромы Мортон неясны: в диагностическом процессе для подтверждения диагноза могут иметь место МРТ и УЗИ, особенно в случае инъекции под контролем ультразвука [6, 24, 25]. В метаанализе В. Bignotti и соавт. [20]

приводится оценка чувствительности относительно каждого из вышеупомянутых методов, которая составляет 90% для УЗИ и 91% для МРТ. При визуализации подошвенного нерва его нормальный диаметр составляет до 1 мм, что может вызвать существенные трудности при его визуализации на томографе, толщина срезов которого превышает 3 мм [31]. По разным данным, чувствительность МРТ в диагностике межпальцевой невромы варьирует от 84 до 100% [26, 30, 32]. Результаты нашего исследования сопоставимы с мнением зарубежных коллег — чувствительность МРТ исследования составила 86%. Дискутабельным остаётся вопрос о необходимости контрастного усиления при исследовании невромы межплюсневой промежутка. М.Р. Терк и соавт. [33] пришли в своём исследовании к выводу, что контрастное усиление при визуализации является предпочтительным. На наш взгляд, это связано с тем, что исследование выполняли в 1993 году и ранее, когда возможности томографии были несопоставимы с сегодняшними [27, 33]. В нашем исследовании всего 2 пациентам выполняли контрастное усиление при МРТ, поэтому оценить его диагностическую значимость сложно.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является малая выборка пациентов. В связи с тем, что проблема дифференциальной диагностики невромы Мортона является предметом самостоятельного исследования, выходящего за рамки нашей работы, мы ограничились рассмотрением исключительно гистологически подтверждённых невром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноз невромы межплюсневой промежутка — это, прежде всего, клинический диагноз. Непосредственная болезненность, изменение чувствительности в поражённых межпальцевых промежутках и положительный тест Малдера — это наиболее информативные клинические симптомы, которые, однако, не являются патогномичными именно для невромы Мортона.

Несмотря на относительно высокую стоимость, мы продолжим рекомендовать рутинную визуализацию невромы при помощи МРТ, так как в сочетании с клиническими и анамнестическими данными метод даёт надёжный результат, позво-

ляет точно определить поражённый межплюсневый промежуток, провести дифференциальную диагностику со стрессовыми переломами, бурситом, артрозом плюснефаланговых суставов, начальными проявлениями ревматоидного артрита, некрозом головки плюсневых костей, злокачественными и доброкачественными опухолями костей и мягких тканей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Д.А. Большакова — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для статистического анализа, написание текста рукописи; А.А. Карданов, М.Н. Майсигов — лечение пациентов, утверждение концепции и дизайна исследования, корректировка рукописной части текста; Д.О. Ильин, А.А. Ахпашев — анализ и интерпретация полученных статистических данных; А.В. Королев — научное редактирование 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).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. Д.А. Bolshakova — study design development, review of publications on the topic of the article, obtaining data for statistical analysis, manuscript writing; А.А. Kardanov, М.Н. Maysigov — treatment of patients, approval of the concept and design of the study, editing; Д.О. Ilyin, А.А. Akhpashev — analysis and interpretation of the obtained statistical data; А.В. Korolev — manuscript editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Urits I, Smoots D, Franscioni H, et al. Injection techniques for common chronic pain conditions of the foot: A comprehensive review. *Pain Ther.* 2020;9(1):145–160. doi: 10.1007/s40122-020-00157-5
- Colò G, Rava A, Samaila EM, et al. The effectiveness of shoe modifications and orthotics in the conservative treatment of Civinini-Morton syndrome: State of art. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis.* 2020;91(4S):60–68. doi: 10.23750/abm.v91i4-S.9713
- Latinovic R, Gulliford MC, Hughes RA. Incidence of common compressive neuropathies in primary care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(2):263–265. doi: 10.1136/jnnp.2005.066696
- Menz HB, Dufour AB, Katz P, Hannan MT. Foot pain and pronated foot type are associated with self-reported mobility limitations in older adults: The framingham foot study. *Gerontology.* 2016;62(3):289–295. doi: 10.1159/000442089
- Siefkas AC, Dufour AB, Golightly YM, et al. Foot pain and inflammatory markers: A cross sectional study in older adults. *J Foot Ankle Res.* 2022;15(1):57. doi: 10.1186/s13047-022-00565-0
- Bhatia M, Thomson L. Morton's neuroma: Current concepts review. *J Clin Orthop Trauma.* 2020;11(3):406–409. doi: 10.1016/j.jcot.2020.03.024
- Слиняков Л.Ю., Бобров Д.С., Ригин Н.В., и др. Основные принципы диагностики перегрузочной метатарзалгии в поликлинической практике // *Кафедра травматологии и ортопедии.* 2015. № 3. С. 21–24. [Slinyakov LYu, Bobrov DS, Rigin NV, et al. Basic principles of diagnosis of overload metatarsalgia in polyclinic practice. *Kafedra travmatologii i ortopedii.* 2015;(3):21–24. (In Russ).]
- Шайхутдинов И.И., Масгутов Р.Ф., Валеева Л.Р., Ягудин Р.Х. Неврома Мортон как причина болей в стопе: диагностика и тактика лечения // *Практическая медицина.* 2016. № 4-1. С. 182–186. [Shaikhutdinov II, Masgutov RF, Valeeva LR, Yagudin RKh. Morton's neuroma as a cause of pain in the foot, diagnostics and methods of treatment. *Practical Medicine.* 2016;(4-1):182–186. (In Russ).]
- Albtoush OM, Xenitidis T, Horger M. Intermetatarsal bursitis as first disease manifestation in different rheumatological disorders and related MR-imaging findings. *Rheumatol Int.* 2019;39(12):2129–2136. doi: 10.1007/s00296-019-04381-x
- Angelini A, Bevoni R, Biz C, et al. Schwannoma of the foot: Report of four cases and literature review. *Acta Biomed.* 2019; 90(Suppl. 1):214–220. doi: 10.23750/abm.v90i1-S.8079 Andrea A. et al. Schwannoma of the foot: report of four cases and literature review // *Acta Biomed.* 2019. Vol. 90, № Suppl 1. P. 214–220.
- Malta JN, Martins J, Azenha A, Pereira PL. Diagnostic and therapeutic challenge of metatarsalgia in a patient with rheumatoid arthritis. *Cureus.* 2022;14(1):e21751. doi: 10.7759/cureus.21751
- Hulstaert T, Shahabpour M, Provyn S, et al. Forefoot pain in the lesser toes: Anatomical considerations and magnetic resonance imaging findings. *Can Assoc Radiol J.* 2019;70(4):408–415. doi: 10.1016/j.carj.2019.06.010
- Goud A, Khurana B, Chiodo C, Weissman BN. Women's musculoskeletal foot conditions exacerbated by shoe wear: An imaging perspective. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2011;40(4):183–191.
- Hassouna H, Singh D. Morton's metatarsalgia: Pathogenesis, aetiology and current management. *Acta Orthop Belg.* 2005;71(6):646–655.
- Jain S, Mannan K. The diagnosis and management of Morton's neuroma: A literature review. *Foot Ankle Spec.* 2013;6(4): 307–317. doi: 10.1177/1938640013493464
- Larson EE, Barrett SL, Battiston B, et al. Accurate nomenclature for forefoot nerve entrapment: A historical perspective. *J Am Podiatric Med Assoc.* 2005;95(3):298–306. doi: 10.7547/0950298
- Thompson FM, Deland JT. Occurrence of two interdigital neuromas in one foot. *Foot Ankle.* 1993;14(1):15–17. doi: 10.1177/107110079301400103
- Valero J, Gallart J, González D, et al. Multiple interdigital neuromas: A retrospective study of 279 feet with 462 neuromas. *J Foot Ankle Surg.* 2015;54(3):320–322. doi: 10.1053/j.jfas.2014.05.011
- Ригин Н.В. Хирургическое лечение перегрузочной метатарзалгии при эластичных деформациях стоп: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2020. 25 с. [Rigin NV. Surgical treatment of overload metatarsalgia in elastic deformities of the feet [dissertation abstract]. Moscow; 2020. 25 p. (In Russ).]
- Bignotti B, Signori A, Sormani MP, et al. Ultrasound versus magnetic resonance imaging for Morton neuroma: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2015;25(8):2254–2262. doi: 10.1007/s00330-015-3633-3
- Lee MJ, Kim S, Huh YM, et al. Morton neuroma: Evaluated with ultrasonography and mr imaging. *Korean J Radiol.* 2007; 8(2):148–155. doi: 10.3348/kjr.2007.8.2.148
- Mak MS, Chowdhury R, Johnson R. Morton's neuroma: Review of anatomy, pathomechanism, and imaging. *Clin Radiol.* 2021; 76(3):235.e15–235.e23. doi: 10.1016/j.crad.2020.10.006
- Mahadevan D, Venkatesan M, Bhatt R, Bhatia M. Diagnostic accuracy of clinical tests for Morton's neuroma compared with ultrasonography. *J Foot Ankle Surg.* 2015;54(4):549–553. doi: 10.1053/j.jfas.2014.09.021
- Torres-Claramunt R, Ginés A, Pidemunt G, et al. MRI and ultrasonography in Morton's neuroma: Diagnostic accuracy and correlation. *Indian J Orthop.* 2012;46(3):321–325. doi: 10.4103/0019-5413.96390
- Raouf T, Rogero R, McDonald E, et al. Value of preoperative imaging and intraoperative histopathology in Morton's neuroma. *Foot Ankle Int.* 2019;40(9):1032–1036. doi: 10.1177/1071100719851121
- Claassen L, Bock K, Ettinger M, et al. Role of MRI in detection of Morton's neuroma. *Foot Ankle Int.* 2014;35(10):1002–1005. doi: 10.1177/1071100714540888
- Murphey MD, Smith WS, Smith SE, et al. From the archives of the AFIP. Imaging of musculoskeletal neurogenic tumors: Radiologic-Pathologic correlation. *Radiographics.* 1999;19(5): 1253–1280. doi: 10.1148/radiographics.19.5.g99se101253
- Dakkak YJ, Niemantsverdriet E, van der Helm-van Mil AH, Reijnen M. Increased frequency of intermetatarsal and submetatarsal bursitis in early rheumatoid arthritis: A large case-controlled MRI study. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):277. doi: 10.1186/s13075-020-02359-w
- DeHeer PA, Nanrhe AR, Michael ShR et al. Gender Correlation to the Prevalence of Pedal Neuromas in Various Interspaces — A Retrospective Study. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2020;(18):089. doi: 10.7547/18-089
- Owens R, Gougoulias N, Guthrie H, Sakellariou A. Morton's neuroma: Clinical testing and imaging in 76 feet, compared to a control group. *Foot Ankle Surg.* 2011;17(3):197–200. doi: 10.1016/j.fas.2010.07.002
- Di Caprio F, Meringolo R, Eddine MS, Ponziani L. Morton's interdigital neuroma of the foot. *Foot Ankle Surg.* 2018;24(2): 92–98. doi: 10.1016/j.fas.2017.01.007
- LiMarzi GM, Scherer KF, Richardson ML, et al. CT and MR imaging of the postoperative ankle and foot. *RadioGraphics.* 2016;36(6):1828–1848. doi: 10.1148/rg.2016160016
- Terk MR, Kwong PK, Suthar M, et al. Morton neuroma: Evaluation with MR imaging performed with contrast enhancement and fat suppression. *Radiology.* 1993;189(1):239–241. doi: 10.1148/radiology.189.1.8372200

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Большакова Дарья Артуровна, аспирант;
адрес: Россия, 129110, Москва, Орловский пер., д. 7;
ORCID: 0009-0003-3332-9267;
e-mail: dasha.bolsh@gmail.com

Соавторы:

Карданов Андрей Асланович, д.м.н.;
ORCID: 0000-0003-2866-2295;
eLibrary SPIN: 5134-8123; e-mail: akardanov@emcmos.ru

Майсигов Муса Назирович, к.м.н.;
ORCID: 0000-0002-2096-5876;
e-mail: mmaysigov@emcmos.ru

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

Ильин Дмитрий Олегович, д.м.н., доцент;
ORCID: 0000-0003-2493-4601;
eLibrary SPIN: 7947-5121; e-mail: ilyinshoulder@gmail.com

Королев Андрей Вадимович, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0002-8769-9963;
eLibrary SPIN: 6980-6109; e-mail: akorolev@emcmos.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Daria A. Bolshakova, Graduate Student;
address: 7 Orlovskii pereulok, 129110 Moscow, Russia;
ORCID: 0009-0003-3332-9267;
e-mail: dasha.bolsh@gmail.com

Co-authors:

Andrey A. Kardanov, MD, PhD;
ORCID: 0000-0003-2866-2295;
eLibrary SPIN: 5134-8123; e-mail: akardanov@emcmos.ru

Musa N. Maysigov, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-2096-5876;
e-mail: mmaysigov@emcmos.ru

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

Dmitriy O. Ilyin, MD, PhD, Assistant Professor;
ORCID: 0000-0003-2493-4601;
eLibrary SPIN: 7947-5121; e-mail: ilyinshoulder@gmail.com

Andrey V. Korolev, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0002-8769-9963;
eLibrary SPIN: 6980-6109; e-mail: akorolev@emcmos.ru

ANATOMY OF THE TERMINAL BRANCHES OF THE SUPERIOR RECTAL ARTERY DURING SELECTIVE DOPPLER CONTROLLED DEARTERIALIZATION OF THE HEMORRHOIDAL NODES (HAL-RAR)

D.L. Davidovich¹, P.A. Filisteev², A.V. Smirnov¹, A.K. Burovsky¹, A.Ya. Solomka¹, A.M. Tariverdiev¹, G.S. Tomashevsky¹, D.V. Razbirin¹, M.S. Loschenov¹

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

² Central Clinical Hospital of the Management Affair of President Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: To date, there is no single standard for conducting HAL-RAR operations. The constant discussion raises the question of the number of terminal branches of the superior rectal artery, which must be ligated in the submucosal layer of the rectum in order to provide the adequate dearterialization of hemorrhoids. **Aim:** To study the anatomy of the branches of the superior rectal artery and to develop recommendations for the optimal ligation of the terminal branches of the superior rectal artery. **Methods:** 150 protocols of the previous operations have been studied. In order to further objectify our results, the results of radiation diagnostics (CT and MRI) were revised for 100 patients without pathological changes of the rectum and anal canal to study the variant anatomy of the superior rectal artery and its terminal branches in the rectal wall. **Results:** In 148 patients, 6 terminal branches were identified, in 2 (1.333%) patients, 5 branches were found. 100 cases without pathological changes were also analyzed (60 MRI and 40 CT scans). In all the cases, 6 terminal branches of the superior rectal artery were determined, located at 1, 3, 5, 7, 9 and 11 o'clock positions of the conventional dial. At the same time, a large number of identified anatomical options for the branching of the VPA and the method for reaching the rectal wall should be noted, which we used as a basis to propose a classification. **Conclusion:** In the vast majority of cases, there are 6 terminal branches of the superior rectal artery, located in the lower ampulla of the rectum at approximately 1, 3, 5, 7, 9 and 11 hours of the conventional dial. A number of variants of the vascular anatomy of the proximal branches are possible, but 6 distal branches are involved in the direct blood supply of the hemorrhoids. When performing selective Doppler-controlled dearterialization of hemorrhoids, it is expedient to ligate 6 arterial vessels.

Keywords: hemorrhoids; desarterization; lifting; ligation; HAL-RAR.

For citation:

Davidovich DL, Filisteev PA, Smirnov AV, Burovsky AK, Solomka AYa, Tariverdiev AM, Tomashevsky GS, Razbirin DV, Loschenov MS. Anatomy of the Terminal Branches of the Superior Rectal Artery During Selective Doppler Controlled Dearterialization of the Hemorrhoidal Nodes (HAL-RAR). *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):26–33. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract568027>

Submitted 04.08.2023

Revised 13.11.2023

Published online 15.12.2023

BACKGROUND

Selective Doppler-guided hemorrhoid artery ligation with recto-anal repair (HAL-RAR surgery) is a minimally invasive treatment for hemorrhoidal disease. Considerable experience has been gained in performing this surgery, defining indications, and studying possible complications. However, there is currently no standard technique for performing this intervention. Equipment from different manufacturers

is used with significant technological differences, and the technique for arterial ligation and mucosal dissection varies among surgeons. The number of terminal branches of the superior rectal artery that should be ligated in the submucosal layer in the lower ampullary rectum to achieve adequate disarterization of hemorrhoidal nodes is controversial.

This study aimed to evaluate the anatomy of the terminal branches of the superior rectal artery using

АНАТОМИЯ ТЕРМИНАЛЬНЫХ ВЕТВЕЙ ВЕРХНЕЙ ПРЯМОКИШЕЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СЕЛЕКТИВНОЙ ДОППЛЕРКОНТРОЛИРУЕМОЙ ДЕЗАРТЕРИЗАЦИИ ГЕМОРРОИДАЛЬНЫХ УЗЛОВ (HAL-RAR)

Д.Л. Давидович¹, П.А. Филистеев², А.В. Смирнов¹, А.К. Буровский¹, А.Я. Соломка¹,
А.М. Таривердиев¹, Г.С. Томашевский¹, Д.В. Разбирин¹, М.С. Лощенов¹

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

² Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва,
Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Единый стандарт проведения операций HAL-RAR отсутствует. Постоянные дискуссии вызывает вопрос о количестве терминальных ветвей верхней прямокишечной артерии, которые необходимо перевязать в подслизистом слое прямой кишки с целью осуществления адекватной дезартеризации геморроидальных узлов. **Цель исследования** — изучить анатомию ветвей верхней прямокишечной артерии и выработать рекомендации по оптимальному лигированию терминальных ветвей верхней прямокишечной артерии. **Методы.** Изучено 150 протоколов ранее выполненных операций. С целью дальнейшей объективизации наших результатов для исследования вариантной анатомии верхней прямокишечной артерии и её конечных ветвей в стенке прямой кишки были пересмотрены результаты компьютерных (КТ) и магнитно-резонансных (МРТ) томограмм 100 пациентов без патологических изменений прямой кишки и анального канала. **Результаты.** У 148 (98,7%) пациентов выявлено 6 терминальных ветвей, у 2 (1,3%) — 5 ветвей. Проанализированы также результаты лучевой диагностики 100 пациентов (60 МРТ и 40 КТ) без патологических изменений прямой кишки и анального канала. Во всех случаях определялось 6 терминальных ветвей верхней прямокишечной артерии, локализованных на 1, 3, 5, 7, 9 и 11 часах условного циферблата. При этом следует отметить большое количество выявленных анатомических вариантов ветвления верхней прямокишечной артерии и способа достижения стенки прямой кишки, на основании чего предложена классификация. **Заключение.** В подавляющем большинстве случаев имеется 6 терминальных ветвей верхней прямокишечной артерии, локализованных в нижнеампулярном отделе прямой кишки ориентировочно на 1, 3, 5, 7, 9 и 11 часах условного циферблата. Возможны различные варианты сосудистой анатомии проксимальных ветвей, но в непосредственном кровоснабжении геморроидальных узлов участвует 6 дистальных ветвей. В ходе выполнения селективной доплероконтролируемой дезартеризации геморроидальных узлов целесообразной является перевязка 6 артериальных сосудов.

Ключевые слова: геморрой; дезартеризация; лифтинг; лигирование; HAL-RAR.

Для цитирования:

Давидович Д.Л., Филистеев П.А., Смирнов А.В., Буровский А.К., Соломка А.Я., Таривердиев А.М., Томашевский Г.С., Разбирин Д.В., Лощенов М.С. Анатомия терминальных ветвей верхней прямокишечной артерии при выполнении селективной доплероконтролируемой дезартеризации геморроидальных узлов (HAL-RAR). *Клиническая практика.* 2023;14(4):26–33. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract568027>

Поступила 04.08.2023

Принята 13.11.2023

Опубликована online 15.12.2023

computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) and develop an optimal technique for hemorrhoidal nodule disarterization.

METHODS

Study design

Retrospective cohort study

Eligibility criteria

Inclusion criteria: patients with hemorrhoidal disease who underwent selective HAL-RAR between 2018 and 2022 and patients with no organic pathology of the rectum and anal canal who underwent pelvic CT or MRI for screening purposes

Inclusion criteria: patients who had previously undergone Milligan–Morgan hemorrhoidectomy

Exclusion criteria: technical unsuitability for interpreting the medical images obtained.

Settings

This study was conducted at the Coloproctology Department of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (FMBA) in 2018–2022.

Description of the medical intervention

Selective Doppler-guided hemorrhoid artery ligation with recto-anal repair (HAL-RAR)

Surgical procedures were performed using the HAL Doppler 2 device (AMI, Austria) with original AMI RAR Flexi Probe 2081 sensors under local regional anesthesia (pararectal, presacral, and pudendal block with 0.5% ropivacaine solution, Naropin) with intravenous sedation. After intraoperative revision of the anal canal and lower ampullary region, an operative Doppler proctoscope with Categel was inserted into the rectum. Sequential localization of hemorrhoidal artery projections was performed at 1, 3, 5, 7, 9, and 11 o'clock on the conventional dial at a height of 2–7 cm from the dentate line. The hemorrhoidal arteries were ligated sequentially using Polysorb Covidien 2/0 sutures on a 5/8 circumference atraumatic needle. Stitching was performed using an eight-shaped suture consisting of two stitches. In cases of prolapse and increased mobility of the mucosa and internal hemorrhoidal nodes, mucosa lifting is performed using “tightening” sutures in the form of a pyramid. The first row requires one stitch, the second row requires two stitches, and the third row requires three stitches. Lifting should be completed at 1.0 cm above the dentate line. The vessel was ligated with a second 8-shaped suture located distally in the absence of pronounced mucosal prolapse. Hemostasis was carefully controlled, and control Dopplerometry was performed. Arterial pulsation below the level of arterial ligation was not detected in any patient. Upon removal of the device, the anus was completely closed. A postoperative dressing was applied from the outside.

In the postoperative period, conservative analgesic and anti-inflammatory therapy and local treatment were administered. Antibacterial therapy was prescribed in exceptional cases. Early activation of patients was performed after surgery. Full nutrition was resumed immediately after surgery. In most cases, patients were discharged in the evening of the day of surgery or the next morning. Control examination was conducted 7–8 days and 1.5–2 months postoperatively; the first stool of the patients did not cause significant discomfort, which is an advantage of this method, and was not accompanied by traumatization of the tissues of the anal canal.

We performed an anatomical study using our existing archive of contrast-enhanced CT and MRI studies of the anal canal to further prove our findings. In studying the normal anatomy, the exclusion criterion was the presence of organic pathology in the anal canal that could significantly alter anatomical landmarks.

Radiological diagnostic methods, specifically CT and MRI with intravenous contrast enhancement, were used to investigate the anatomy of the superior rectal artery and its terminal branches in the rectal wall in norm. In total, 100 cases were analyzed, comprising 60 MRI and 40 CT scans.

No special new studies were performed to visualize the anatomy, and the evaluation was retrospective based on previous studies performed for screening purposes (cancer screening, check-up).

MRI studies were conducted using a GE Signa Pioneer 3 Tesla MR scanner. Arterial phases after intravenous contrast injection (gadobutrol at 7.5 mL) were used to analyze the variant anatomy of the superior rectal artery division and evaluate the rectal artery. A multiphase protocol based on LAVA Flex was used as the sequence¹.

CT studies were conducted using a GE Revolution HD 128 CT scanner. The arterial phase of the standard three-phase contrast protocol was selected to evaluate the superior rectal artery.

Normal visualization of the superior rectal artery and its branches was achieved in only 20% of CT studies (8 patients). On MRI, 75% of the studies (45 patients) were suitable for analyzing the superior rectal artery and its branches. This is because of the higher spatial resolution of MR images compared with CT and the

¹ LAVA Flex is a 3D imaging technique with FSPGR sequencing that allows imaging of only water, only fat, in phase and counterphase simultaneously and in a single breath hold. This imaging method provides excellent homogeneous suppression of the adipose tissue signal over the entire field of view, including areas that are difficult to visualize, with traditional fat suppression functions owing to magnetic susceptibility effects.

superior contrasting features (on MRI, the number of scanning phases ranged from 9 to 11, making it more possible to select images with high-quality contrasting of the branches of the superior rectal artery).

Study outcomes

This study aimed to determine the variant anatomy of the branches of the superior rectal artery. Data on the duration of surgery for complete disarterization of all six arteries are presented. Clinical characteristics and long-term results were not provided because of the study’s limitations.

Ethical review

This study was approved by the local ethics committee of the FMBA of Russia (protocol no. 9; October 25, 2022).

Statistical analysis

In the descriptive part of the study, results are presented as nonparametric data with median and interquartile range.

RESULTS

Objects (participants) of the study

The study involved 150 patients with hemorrhoids who underwent selective HAL-RAR surgery between

2018 and 2022 and 100 individuals without organic pathology of the rectum and anal canal who underwent pelvic CT or MRI for screening purposes.

Main results of the study

The surgery lasted for 30.5 [15; 55] min. Terminal branches were detected in 148 (98.6%) patients, whereas 2 (1.33%) had 5 branches. These patients had previously undergone surgical interventions, with excision of single hemorrhoidal nodes (Fig. 1).

According to ultrasound Doppler-location data, the depth of the vessels during the conventional dial was 3.94 mm [2.98; 4.97] at 1 h, 3.83 mm [2.7; 5.34] at 3 h, 4.0 mm [3.0; 5.55] at 5 h, 4.06 mm [3.1; 5.2] at 7 h, 4.0 mm [2.1; 5.4] at 9 h, and 3.88 mm [2.82; 4.96] at 11 h.

All six identified terminal branches were ligated in every patient using Polysorb 2/0 polyfilament resorbable suture material with a 5/8 circumference needle.

In all cases where interpretation was possible, six terminal branches of the superior rectal artery were identified, localized at 1, 3, 5, 7, 9, and 11 o’clock positions on the conventional dial (Fig. 2). Several anatomical variants of the upper rectal artery branching and its path to the rectal wall were revealed (Fig. 3 and Table 1). The superior rectal artery branches into three, with each branch subsequently splitting. This classical variant accounts for 54% of cases, as shown

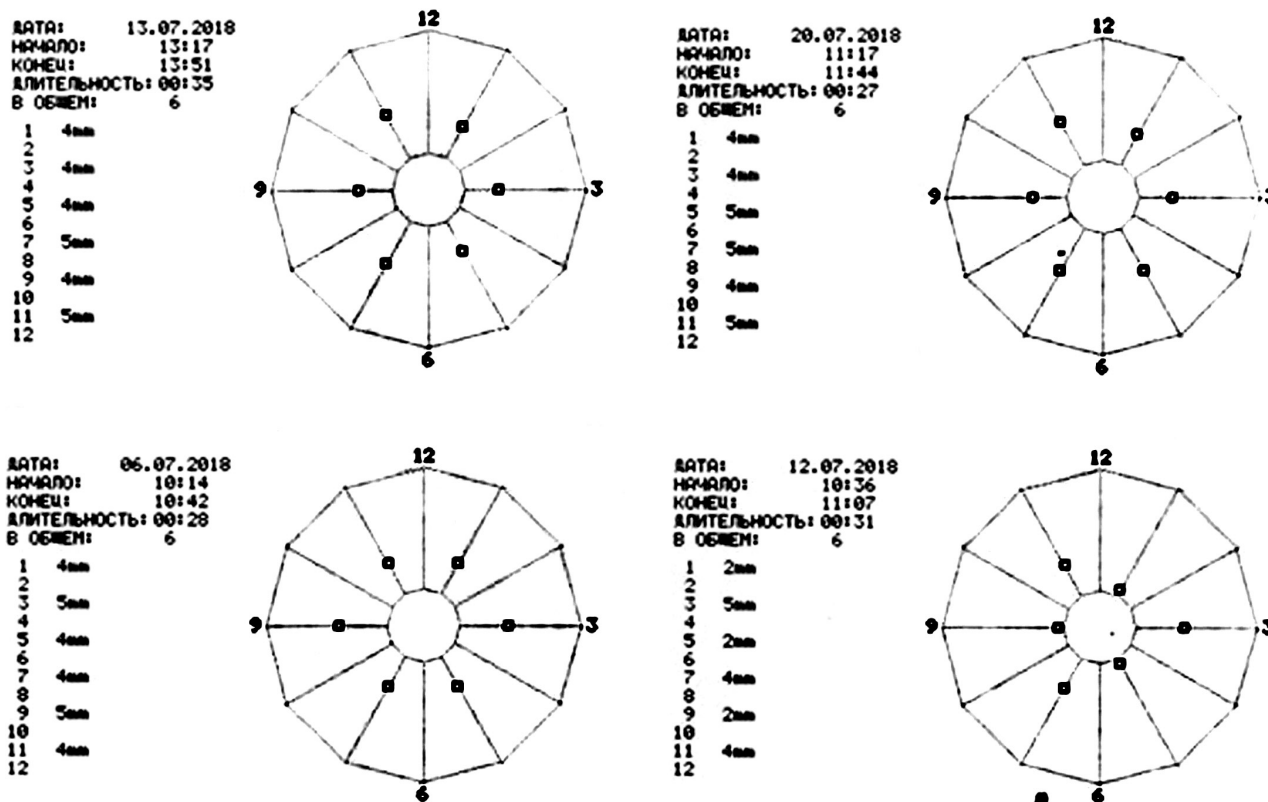


Fig. 1. Number and location of hemorrhoidal arteries in four patients; an example of the data obtained with a HAL-Doppler 2.



Fig. 2. Magnetic resonance tomography: 6 terminal branches of the superior rectal artery are visualized, located at 1, 3, 5, 7, 9 and 11 o'clock of the conventional dial.

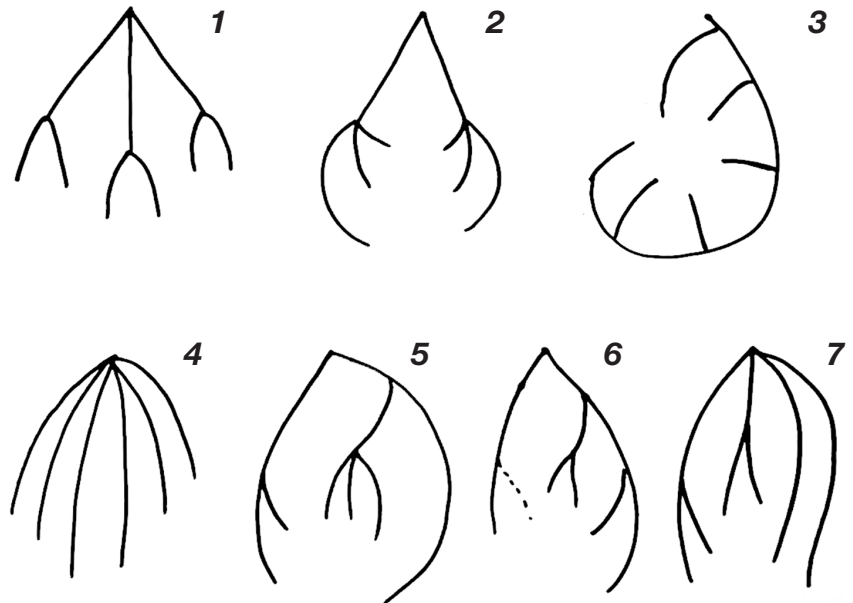


Fig. 3. Variants of the superior rectal artery division.

in Figure 3 (depicting the first, fifth, and sixth variants). Figures 4 and 5 are also included.

In 34% of cases, two branches of the upper rectal artery were identified, leading to trifurcation. The posterior branches branched off in the form of arcs to the posterior wall of the intestine at 5 and 7 o'clock of the conventional dial (variant 2). Figure 6 displays the first and second variants. In two observations, a vascular arcade in the form of an arc was found, which fed almost the entire circumference of the intestine, according to the blood supply type of the small intestine (variant 3) (Fig. 7). In six cases, variant 4 (Fig. 8) showed the scattered type, with six separate branches from the superior rectal artery to the intestinal wall, either simultaneously or consecutively. In 4% of cases, variant 7 had four branches of the upper rectal artery, two of which split and two went separately.

Variants 5 and 6 should be combined with the first type because, initially, there are three branches of the

superior rectovaginal artery, which later have their own features, such as hypoplasia or trifurcation, and a separate trunk at 1 h of the conventional dial instead of two bifurcations (3-1 instead of 2-2).

DISCUSSION

The objective of HAL-RAR surgery is to reduce blood flow to the hemorrhoidal nodes, making dearterization critical. A systematic review by Pucher et al. [1], which included 2904 patients, reported recurrence rates ranging from 3% to 60%. This variation can be attributed to the lack of standardization of the operation [2]. In the literature, the technique of dearterization has shown considerable variability. This may be because of the differences in the devices used, presence or absence of mucopexy, number of ligatures applied, and type of suture used. Therefore, standardization of the operation is critical to improve the results.

Table 1

Variant anatomy of the superior rectal artery division

Type of variant anatomy of division of the superior rectal artery and perforation of the rectal wall	Variant, no.	Incidence, %
Classic type (2-2-2)	1	34
2 branches with trifurcation (3-3)	2	34
Vascular arcade (1-5)	3	2
Scattered type (1-1-1-1-1-1-1)	4	6
Classical variant of the conventional dial with a separate arterial trunk at 1 h (2-3-1)	5	14
Classical variant with hypoplasia of the paired branch (2-2-2 d)	6	6
2 bifurcations +2 separate trunks (2-2-1-1)	7	4

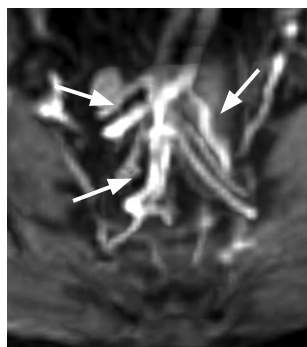


Fig. 4. Three branches of the superior rectal artery at the site of origin (arrows). Classical (type 1) anatomy of the superior rectal artery.

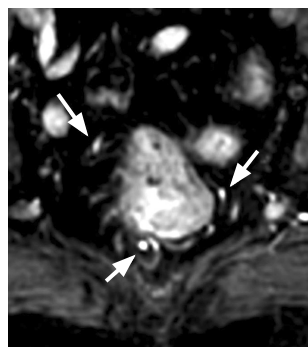


Fig. 5. Three branches of the superior rectal artery before the bifurcation (arrows). Classical (type 1) anatomy of the superior rectal artery.

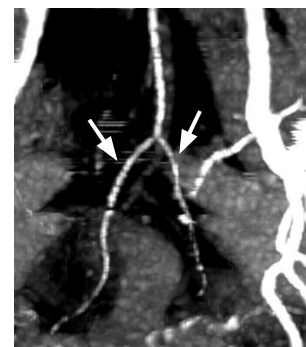
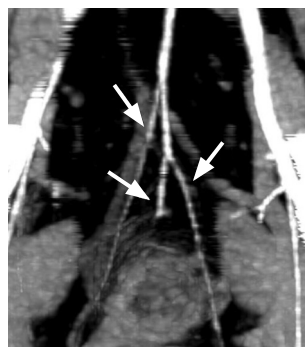


Fig. 6. Trifurcation of the superior rectal artery on the left and bifurcation of the superior rectal artery on the right (arrows). Computed tomography reconstruction.

Traditionally, it has been believed that there are only three hemorrhoidal arteries, located at the 3, 7, and 11-o'clock positions. However, our extensive experience in performing HAL-RAR, with interventions under objective control of ultrasound Dopplerometry, has led us to the discovery that in most cases, there are actually six terminal branches of the superior rectal artery located approximately at 1, 3, 5, 7, 9, and 11 o'clock positions on the conventional dial. Ligation of all vessels should be performed to prevent recurrence of the pathologic process in new locations.

Few studies have been conducted on the variant anatomy of hemorrhoidal arteries. The literature search revealed insufficient research on this topic. Toh et al. [3] have studied 140 patients, of whom 53.6% had four hemorrhoidal arteries, with the fourth artery consistently in the left anterior position at the 1 o'clock position. Moreover, 37.1% of the patients had classic variant anatomy with three arteries in typical locations, and 9.3% had 1, 2, 5, or 6 arteries each. Kolbert et al. [4], who included 45 patients, have obtained similar results. The fourth vessel was detected in 67% of the patients, the fifth in 16%, and the sixth in 13%. An experimental study by Schuurman et al. [5] on 10 human cadavers showed that the upper rectal artery divides into 3–5 large branches, each of which gives rise to another 5–7 branches that penetrate the intestinal wall. In another study, Parello et al. [6] have observed that during HAL-RAR surgery, in most cases, six branches of the upper rectal artery are detected.

Studies on arterial anatomy in hemorrhoidal disease in the context of the HAL-RAR technique are limited. No classification of possible anatomical variants is given in any source. This aspect is crucial in standardizing surgery, as the efficiency of ligation of all terminal branches of the superior rectal artery

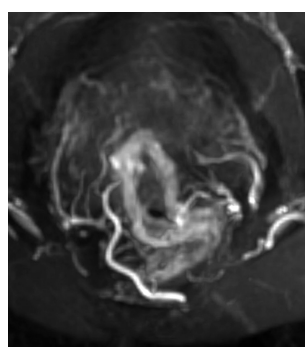


Fig. 7. Arterial arcade of the rectal wall: MIP reconstruction of magnetic resonance tomography.

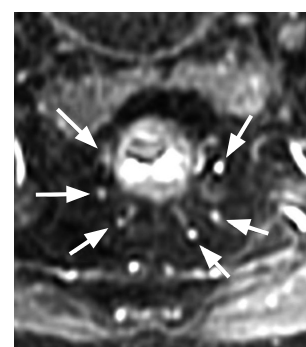


Fig. 8. Six terminal branches of the superior rectal artery before the insertion into the intestinal wall.

directly affects the frequency of postoperative recurrences.

This study presents an anatomical classification of upper rectal artery division variants in relation to HAL-RAR surgery for the first time.

Limitations of the study

This study had limitations owing to its retrospective nature and the variability in methods (CT, MRI, Doppler) used to detect the anatomy of the terminal branches of the superior rectal artery.

CONCLUSIONS

In conclusion, there are six terminal branches of the superior rectal artery located in the lower ampullary part of the rectum at approximately 1, 3, 5, 7, 9, and 11 o'clock positions on the conventional dial. Although there may be variations in the vascular anatomy of the more proximal branches, these six distal branches are responsible for direct blood supply to the hemorrhoidal nodes. During selective HAL-RAR surgery, six arterial vessels should be explored and ligated.

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. *D.L. Davidovich, P.A. Filisteev, A.K. Burovsky, A.Ya. Solomka, A.M. Tariverdiev, G.S. Tomashevsky, D.V. Razbirin, M.S. Loshenov* — processing and discussion of research results, writing the text of the article; *A.V. Smirnov* — search and analytical work, discussion of research results, writing the text of the article; *D.L. Davidovich* — management of patient treatment 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.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Вклад авторов. *Д.Л. Давидович, П.А. Филистеев, А.К. Буровский, А.Я. Соломка, А.М. Таривердиев, Г.С. Томашевский, Д.В. Разбирин, М.С. Лощенов* — обработка и обсуждение результатов исследова-

ния, написание текста статьи; *А.В. Смирнов* — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *Д.Л. Давидович* — 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).

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Pucher PH, Sodergren MH, Lord AC, et al. Clinical outcome following Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation: A systematic review. *Colorectal Dis.* 2013;15(6):e284-294. doi: 10.1111/codi.12205
2. Shelygin YuA, Frolov SA, Titov AYU, et al. The Russian Association of Coloproctology Clinical Guidelines for the diagnosis and treatment of hemorrhoids. *Koloproktologia.* 2019;18(1):7-38. (In Russ). Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Титов А.Ю., и др. Клинические рекомендации ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению геморроя // *Колопроктология.* 2019. Т. 18, № 1. С. 7-38. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-7-38
3. Toh EL, Ng KH, Eu KW. The fourth branch of the superior rectal artery and its significance in transanal haemorrhoidal dearterialisation. *Tech Coloproctol.* 2010;14(4):345-348. doi: 10.1007/s10151-010-0645-5
4. Kolbert GW, Raulf F. [Evaluation of Longo's technique for haemorrhoidectomy by doppler ultrasound measurement of the superior rectal artery. (In German)]. *Zentralbl Chir.* 2002; 127(1):19-21. doi: 10.1055/s-2002-21566
5. Schuurman JP, Go PM, Bleys RL. Anatomical branches of the superior rectal artery in the distal rectum. *Colorectal Dis.* 2009; 11(9):967-971. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01729.x
6. Parello A, Litta F, De Simone V, et al. Haemorrhoidal haemodynamic changes in patients with haemorrhoids treated using Doppler-guided dearterialization. *BJS Open.* 2021;5(2): zrab012. doi: 10.1093/bjsopen/zrab012

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Denis L. Davidovich, MD, PhD;
address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-2406-037X;
e-mail: denisdavidovich@mail.ru

Co-authors:

Pavel A. Filisteev;
ORCID: 0009-0008-1024-9922;
eLibrary SPIN: 6461-8861; e-mail: pavel.filisteev@mail.ru

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

Andrey K. Burovskiy;
ORCID: 0000-0003-4225-8635;
e-mail: Drun-bur@mail.ru

Alexander Y. Solomka;
ORCID: 0000-0001-9515-6371;
e-mail: dr.solomkaa@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Давидович Денис Леонидович, к.м.н.;
адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28;
ORCID: 0000-0002-2406-037X;
e-mail: denisdavidovich@mail.ru

Соавторы:

Филистеев Павел Анатольевич;
ORCID: 0009-0008-1024-9922;
eLibrary SPIN: 6461-8861; e-mail: pavel.filisteev@mail.ru

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

Буровский Андрей Константинович;
ORCID: 0000-0003-4225-8635;
e-mail: Drun-bur@mail.ru

Соломка Александр Ясонович;
ORCID: 0000-0001-9515-6371;
e-mail: dr.solomkaa@gmail.com

Andrey M. Tariverdiev;
ORCID: 0009-0009-2038-7293;
e-mail: a.tariverdiev@surgeons.ru

German S. Tomashevskiy;
ORCID: 0000-0002-1108-0443;
e-mail: german.tomash@mail.ru

Dmitry V. Razbirin;
ORCID: 0000-0002-2644-6153;
e-mail: razbirin@gmail.com

Maksim S. Loshchenov;
ORCID: 0009-0005-0952-6003;
e-mail: m.s.loschenov@yandex.ru

Таривердиев Андрей Михайлович;
ORCID: 0009-0009-2038-7293;
e-mail: a.tariverdiev@surgeons.ru

Томашевский Герман Сергеевич;
ORCID: 0000-0002-1108-0443;
e-mail: german.tomash@mail.ru

Разбирин Дмитрий Владимирович;
ORCID: 0000-0002-2644-6153;
e-mail: razbirin@gmail.com

Лощенов Максим Сергеевич;
ORCID: 0009-0005-0952-6003;
e-mail: m.s.loschenov@yandex.ru

ДИФФУЗИОННО-КУРТОЗИСНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Н.В. Гаранина¹, М.Б. Долгушин², Л.М. Фадеева³, Э.Л. Погобескян³, Д.В. Сашин¹,
Э.А. Нечипай¹, А.В. Дворянчиков²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный центр мозга и нанотехнологий» ФМБА, Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Метастатическое поражение головного мозга приводит к наиболее неблагоприятному прогнозу течения онкологического заболевания. Чаще всего метастазы в головной мозг возникают из таких первичных опухолей, как рак лёгкого, рак молочной железы и меланома. Особый интерес представляет группа вторичных интракраниальных опухолей без выявленного первичного очага. Методы неинвазивной дифференциальной диагностики гистогенеза опухолей, в том числе диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография, могут улучшить диагностический поиск первичной опухоли. **Цель исследования** — повысить качество дифференциальной диагностики метастазов в веществе головного мозга опухолей различной первичной локализации благодаря внедрению в протокол магнитно-резонансного сканирования методики диффузионно-куртозисной магнитно-резонансной томографии. **Методы.** В работу включены 60 пациентов с первичной опухолью различной локализации, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России с октября 2019 по март 2022 года, у которых по данным магнитно-резонансной томографии были выявлены метастатические образования в головном мозге. У равного числа пациентов были подтверждены рак лёгкого (20; 33,3%), рак молочной железы (20; 33,3%) и меланомы (20; 33,3%). Были проанализированы размеры опухоли, параметры диффузии и куртозиса, такие как средний куртозис, аксиальный куртозис, радиальный куртозис, куртозисная анизотропия, радиальная диффузия, фракционная анизотропия, относительная анизотропия, аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости, радиальная диффузия экстрааксональной жидкости, фракция аксональной жидкости и извилистость траектории диффузии. **Результаты.** При сравнительной оценке показателей в структуре меланомы и рака лёгкого были выявлены статистически значимо ($p < 0,05$) различающиеся параметры диффузии и куртозиса, а именно: аксиальная диффузия, фракционная анизотропия, относительная анизотропия, радиальный куртозис и извилистость траектории диффузии; в структуре меланомы и рака молочной железы — аксиальная диффузия, фракция аксональной жидкости, фракционная анизотропия, аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости, средний куртозис, относительная анизотропия, радиальный куртозис и извилистость траектории диффузии. **Заключение.** Диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография позволяет получить дополнительную дифференциальную информацию при метастатическом поражении вещества головного мозга, особенно из невыявленного первичного очага.

Ключевые слова: диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография; метастаз в веществе головного мозга.

Для цитирования:

Гаранина Н.В., Долгушин М.Б., Фадеева Л.М., Погобескян Э.Л., Сашин Д.В., Нечипай Э.А., Дворянчиков А.В. Диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография головного мозга в дифференциальной диагностике метастазов опухолей различной первичной локализации. *Клиническая практика*. 2023;14(4):34–48. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract454763>

Поступила 22.05.2023

Принята 24.08.2023

Опубликована online 30.11.2023

DIFFUSION-KURTOSIS MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BRAIN IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF METASTASES OF TUMORS OF VARIOUS PRIMARY LOCALIZATION

N.V. Garanina¹, M.B. Dolgushin², L.M. Fadeeva³, E.L. Pogosbekyan³, D.V. Sashin¹, E.A. Nechipay¹, A.V. Dvoryanchikov²

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

² Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

³ N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: Metastatic brain lesions lead to the most unfavorable prognosis for the course of an oncological disease. Most often, brain metastases arise from primary tumors such as lung cancer, breast cancer, and melanoma. Of particular interest are groups of secondary intracranial tumors without an identified primary focus. Methods of non-invasive differential diagnosis based on a possible histological affiliation, including diffusion-kurtosis magnetic resonance imaging, can improve the diagnostic search for the primary tumor.

Aim: The aim of this study is to improve the quality of differential diagnosis for brain metastases of tumors of different primary localization by introducing the diffusion-kurtosis magnetic resonance imaging technique into the magnetic resonance scanning protocol. **Methods:** Our work included studies of 60 patients who underwent examination and treatment at the N.N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia from October 2019 to March 2022. According to magnetic resonance imaging, metastatic formations were detected in the brain of the patients, with different localizations of the primary tumor. 20 patients were diagnosed with lung cancer (33.3%), 20 patients with breast cancer (33.3%) and 20 patients with melanomas (33.3%). We evaluated the tumor size, diffusion and kurtosis parameters, such as the mean kurtosis, axial kurtosis, radial kurtosis, kurtosis anisotropy, radial diffusion, and fractional anisotropy, and relative anisotropy, axial diffusion of the extra-axonal fluid, radial diffusion of the extra-axonal fluid, axonal fluid fraction, and tortuosity of the diffusion trajectory. **Results:** Statistically significantly ($p < 0.05$) differing parameters of diffusion and kurtosis in the comparative evaluation of the above indicators were identified in the structure associated with melanoma and lung cancer axial diffusion, fractional anisotropy, relative anisotropy, radial kurtosis and tortuosity of the diffusion trajectory, as well as in the structure of melanoma and breast cancer — axial diffusion, axonal fluid fraction, fractional anisotropy, axial diffusion of extra-axonal fluid, mean kurtosis, relative anisotropy, radial kurtosis and tortuosity of the diffusion trajectory. **Conclusion:** Diffusion-kurtosis magnetic resonance imaging is a promising technique that allows obtaining additional differential information in the case of metastatic lesions of the brain matter, especially those from an undetected primary focus.

Keywords: brain metastases; magnetic resonance imaging; diffusion.

For citation:

Garanina NV, Dolgushin MB, Fadeeva LM, Pogosbekyan EL, Sashin DV, Nechipay EA, Dvoryanchikov AV. Diffusion-Kurtosis Magnetic Resonance Imaging of the Brain in the Differential Diagnostics of Metastases of Tumors of Various Primary Localisation. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):34–48. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract454763>

Submitted 22.05.2023

Revised 24.08.2023

Published online 30.11.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Метастатическое поражение головного мозга — собирательный термин, объединяющий различные по гистогенезу, клиническому течению и результатам лечения вторичные злокачественные опухоли в веществе головного мозга с первичной

локализацией вне головного мозга. Метастатическое поражение вещества головного мозга — это IV стадия опухолевого процесса по классификации TNM (tumor, nodus, metastasis) — M1 [1]. Метастатические поражения головного мозга, возникающие из отдалённых первичных солидных опухолей,

таких как лёгкое, молочная железа и меланома, приводят к самому неблагоприятному прогнозу [2]. Частота выявления метастазов в головном мозге неуклонно растёт с течением времени. Это происходит за счёт постоянного улучшения качества технологий нейровизуализации, которые помогают обнаружить небольшие метастазы в головном мозге у бессимптомных пациентов, а также вследствие улучшений в системном лечении первичных опухолевых заболеваний, которые, с одной стороны, продлевают выживаемость, с другой — увеличивают риск поражения головного мозга [3, 4].

На основании анализа статистики заболеваемости злокачественными новообразованиями в России и с учётом усреднённых данных кооперативных исследований можно получить условный показатель частоты случаев метастазирования в головной мозг — 45,8 на 100 тыс. населения [5]. Популяционное исследование США, в которое были включены 1 215 922 пациента, показало, что в совокупности у 12% пациентов с отдалённым метастатическим заболеванием, происходящим более чем из 27 различных типов первичного рака, были обнаружены метастазы в головном мозге со средней выживаемостью около 5 месяцев. Исследование также показало повышенную частоту метастазов в головном мозге у пациентов с меланомой (28%), раком лёгких (16–26%), почечно-клеточным раком (10,8%) и раком молочной железы (7,6%) [6]. Приблизительно у 37–50% пациентов метастатическое поражение вещества головного мозга проявляется единичным очагом, у 50–63% — множественными очагами. Метастатические образования локализуются в различных анатомических структурах головного мозга: в паренхиме, твёрдой или мягкой мозговой оболочках, субарахноидальном пространстве, в том числе могут прорасти в желудочки головного мозга. Наиболее часто (80–85% случаев) метастазы обнаруживаются в полушариях большого мозга, в мозжечке встречаются в 10–15%, случаи поражения ствола мозга и мозговых оболочек составляют до 3–5% и 1–2% соответственно [7].

Диагностический поиск первичной опухоли может быть улучшен за счёт дифференциальной диагностики по возможной гистологической принадлежности в группах вторичных интракраниальных опухолей без выявленного первичного очага.

Золотым стандартом диагностического обследования пациентов со злокачественными опухолями центральной нервной системы является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга

с внутривенным контрастированием [8]. В рутинной практике выполняется МРТ головного мозга в режимах T1 без контрастирования, T2, T2 FLAIR, DWI и T1 с контрастированием (либо в трёх проекциях, либо тонкими — толщиной 1 мм — срезами в аксиальной проекции, что предпочтительнее). С помощью данных протоколов диагностики можно получить максимальную диагностическую информацию о локализации, размерах и структуре опухоли, а также о её взаимоотношении с важными анатомическими областями головного мозга, магистральными сосудами [9]. Диффузионно-взвешенная (diffusion-weighted imaging, DWI) и диффузионно-тензорная (diffusion tensor imaging, DTI) последовательности являются наиболее используемыми методами МРТ для определения характеристик микроструктурных изменений в опухолях головного мозга, а также в перифокальной области, которые дополняют анатомическую информацию, предоставляемую стандартной МРТ [10]. Визуализация диффузионно-куртозисной МРТ является расширением DWI и DTI, которое позволяет лучше оценивать микроструктуры тканей. Диффузионно-куртозисная последовательность (diffusion kurtosis imaging, DKI), в отличие от моделирования гауссовой диффузии DTI, измеряет максимальные значения диффузии воды, которые отражают физическое присутствие биологических структур и неоднородность тканей. Другими словами, DKI обеспечивает визуализацию негауссовской диффузии и может использоваться в качестве маркера гетерогенности структуры ткани. Более высокие значения DKI можно интерпретировать как отражение наличия биологических барьеров, которые не удаётся уловить с помощью обычной DTI. DKI требует дополнительных данных диффузионной МРТ, полученных с градиентами диффузии при более высоких (не менее 2000 мм²/сек) значениях фактора диффузии *b*. Негауссовские эффекты диффузии более заметны при высоких значениях *b*, тогда как предполагается, что они незначительны при типичных значениях *b*, используемых для DTI [11]. DKI представляет особый интерес в качестве способа неинвазивной дифференциальной диагностики метастазов в веществе головного мозга опухолей различных первичных локализаций.

Цель исследования — повысить качество дифференциальной диагностики метастазов в веществе головного мозга в результате распространения опухолей различной первичной локализации путём внедрения в протокол МР-сканирования методики диффузионно-куртозисной МРТ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Открытое ретроспективное одноцентровое исследование.

Критерии соответствия

В исследование включены пациенты, у которых по данным МРТ были выявлены единичные и множественные образования в веществе головного мозга, в том числе с признаками патологического накопления контрастного препарата.

Критерии включения: наличие у пациента метастазов в веществе головного мозга из таких первичных опухолей, как рак лёгкого, рак молочной железы, меланома. Наличие очагов накопления контрастного препарата в веществе головного мозга размерами более 10 мм.

Критерии невключения: отсутствие верифицированного диагноза первичной опухоли; наличие у пациента на момент проведения МРТ таких патологий центральной нервной системы, как острое нарушение мозгового кровообращения, признаки внутрочерепного микро- и макрокровоизлияния; наличие демиелинизирующих заболеваний, внутрочерепных хирургических вмешательств; противопоказания к проведению МРТ; плохое качество МР-изображения.

Критерии исключения: отказ пациента от исследования.

Условия проведения

Пациенты, включённые в исследование, прошли обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился с октября 2019 по март 2022 года.

Описание медицинского вмешательства

МРТ головного мозга проводили пациентам на томографе с индукцией магнитного поля 3,0 Тл (Skyra, Siemens AG, Erlangen, Германия). Все исследования на каждом томографе до внутривенного введения контрастного вещества включали в себя стандартные последовательности — T1-SE (TR/TE=6600/100), T2-SE (2000/9), T2-FLAIR (9000/81), DWI (7700/98, b -values=50 и 1000 мм²/сек) и DWI (7700/98, b -values=0,1000 и 2000 мм²/сек), SWI (TR/TE=49,0/40,0), T1-MPRAGE — с последующей

3D-реконструкцией. Внутривенное контрастирование проводили с болюсным внутривенным введением стандартного количества контрастного вещества (Gd-DTPABMA; Omniscan, GE Healthcare, Осло, Норвегия) из расчёта 0,1 ммоль/кг массы тела.

Постобработка полученных данных диффузионно-куртозисной МРТ осуществлялась с использованием программных пакетов: MATLAB (Matrix Laboratory; MathWorks, США, <http://www.mathworks.com/>) и MITK (Medical Imaging Interaction Toolkit; v. 2018.04, Германия, <http://www.mitk.org/>). В результате обработки данных получили ряд количественных параметров диффузионного тензора и диффузионного куртозиса (часть этих параметров не имеет единиц измерения):

- 1) средний куртозис — величина куртозиса, значения которой рассчитывают из суммы значений по всем диффузионным направлениям, показывает, насколько распределение диффузии отклоняется от гауссовского;
- 2) аксиальный куртозис отражает движение молекул параллельно аксонам; относительно низкий в белом веществе, так как диффузия вдоль аксонов свободная и относительно не ограничена, что ведёт к наименьшему отклонению от гауссовского распределения;
- 3) радиальный куртозис отражает движение молекул, перпендикулярное направлению аксонов; увеличение значений наблюдается при повреждении клеточных мембран, миелиновых листов, разрыва аксонов;
- 4) куртозисная анизотропия характеризует анизотропию значений куртозиса и дополняет параметр фракционной анизотропии данными о тканевой анизотропии в области пересекающихся волокон;
- 5) радиальная диффузия (мм²/сек) характеризует диффузионное движение молекул воды внутри микропреград или микроскопических каналов в неоднородной среде (внутри аксонов); для белого вещества мозга характеризует диффузию в направлении, перпендикулярном направлению аксонов;
- 6) аксиальная диффузия (мм²/сек) отличается от радиальной только характеристикой диффузии для белого вещества мозга — вдоль аксонов;
- 7) фракционная анизотропия характеризует анизотропию диффузии, т.е. отражает степень отклонения диффузии от изотропной. Фракционная анизотропия в сравнении с относительной анизотропией более широко применяется в нейрорадиологии из-за более низкой чувствительности к шумовым артефактам, ухудшающим качество изображений;

- 8) относительная анизотропия характеризует анизотропию диффузии, т.е. отражает степень отклонения диффузии от изотропной;
- 9) фракция аксональной жидкости отражает процентное содержание интрааксональной жидкости;
- 10) аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости ($\text{мм}^2/\text{сек}$) характеризует диффузионное движение молекул воды в промежутках между элементами микроструктуры или микропреградами; вычисляется по составляющим тензора куртозиса (в направлении максимального главного вектора);
- 11) радиальная диффузия экстрааксональной жидкости ($\text{мм}^2/\text{сек}$) характеризует диффузионное движение молекул воды в промежутках между элементами микроструктуры или микропреградами; вычисляется по составляющим тензора куртозиса (в плоскости, перпендику-

лярной направлению максимального главного вектора);

- 12) извилистость траектории диффузии оценивает выраженность извитости траектории диффузионного движения молекул воды: чем больше извилистость траектории, тем больше «микропреград» встречает молекула при диффузии.

В исследовании проведены расчёты параметров диффузии и куртозиса для солидного компонента опухоли. Зону интересующей области (region of interest, ROI) для измерения параметров диффузии и куртозиса выделяли вручную для каждого объёмного образования на картах среднего куртозиса с помощью программы MITK с учётом данных анатомических МР-томограмм (T2-WI и T1-MPRAGE). На рис. 1 показано DKI головного мозга пациента с глиальной опухолью ($b=2000 \text{ мм}^2/\text{сек}$).

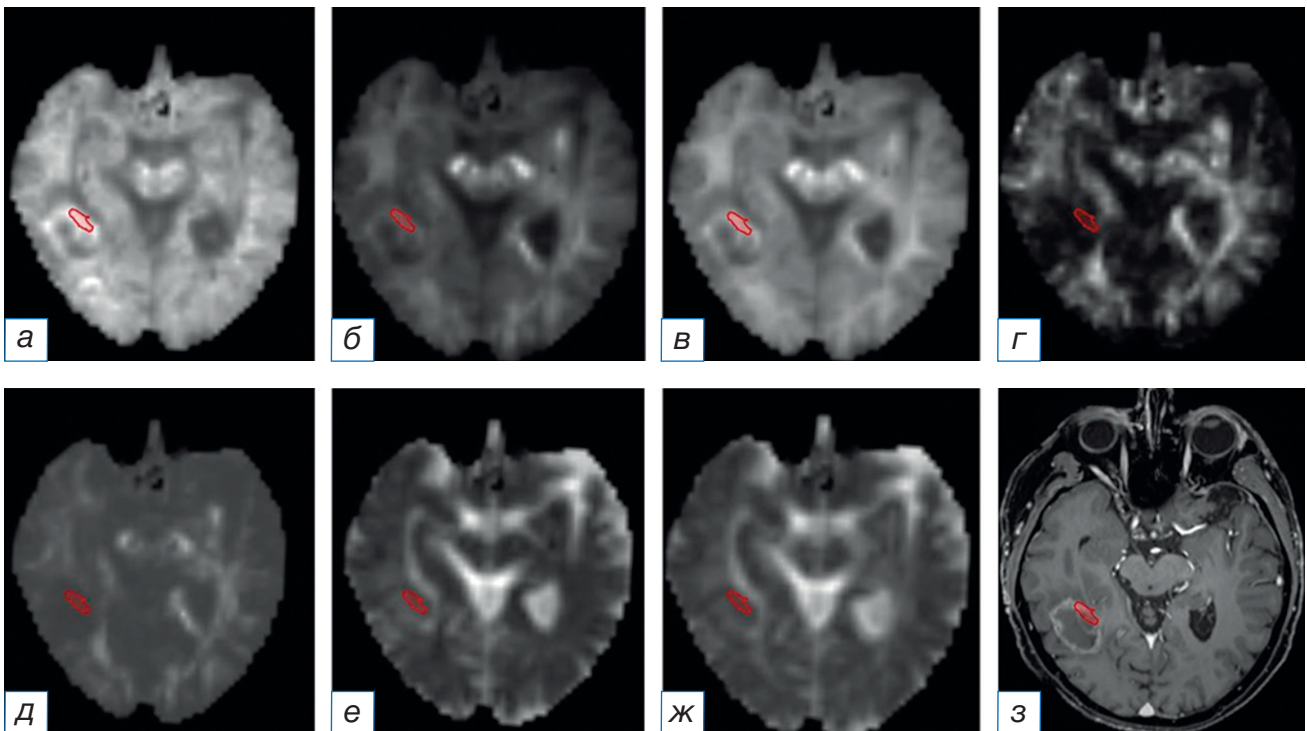


Рис. 1. Метастаз рака лёгкого в правой височной доле: *а* — аксиальный куртозис; *б* — радиальный куртозис; *в* — средний куртозис; *г* — куртозисная анизотропия; *д* — извилистость траектории диффузии; *е* — радиальная диффузия экстрааксональной жидкости; *ж* — аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости; *з* — T1-WI после внутривенного введения контрастного вещества (визуализируется образование в правой височной доле перивентрикулярно височному рожу бокового желудочка, неравномерно накапливающее контрастный препарат, преимущественно по периферии). Зона интереса включает солидную часть опухоли с максимальными значениями среднего куртозиса, что соответствует максимальной злокачественности. Некроз и перитуморальный отёк не включены в зону интереса.

Fig. 1. Metastasis of lung cancer in the right temporal lobe: *a* — axial kurtosis; *б* — radial kurtosis; *в* — mean kurtosis; *г* — kurtosis anisotropy; *д* — tortuosity of the diffusion trajectory; *е* — radial diffusion of extraaxonal fluid; *ж* — axial diffusion of extraaxonal fluid; *з* — T1-WI post contrast: *a* is visualized in the right temporal lobe, periventricular to the temporal horn of the lateral ventricle, with heterogeneous mainly peripheral enhancement; the area of interest includes the solid part of the tumor with the maximum mean kurtosis, which corresponds to the maximum malignancy. Necrosis and peritumoral edema are not included in the area of interest.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов, без признаков нарушения прав и интересов вовлечённых в исследование испытуемых лиц.

Статистический анализ

Выборка пациентов проводилась на основании одинакового количества испытуемых в каждой группе (рак лёгкого, рак молочной железы, меланома).

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программы StatSoft STATISTICA 10 и XLstat. Для оценки наличия различий по количественным и качественным признакам в двух группах использовались соответственно U-критерий Манна–Уитни и хи-квадрат Пирсона (χ^2) при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 60 пациентов, у которых по данным МРТ были выявлены единичные и множественные образования в веществе головного мозга, с признаками патологического накопления контрастного препарата, из которых 20 (33,3%) пациентов с метастазами рака лёгкого, 20 (33,3%) пациентов с метастазами рака молочной железы и 20 (33,3%) пациентов с метастазами меланомы.

Диагноз устанавливался на основании следующих критериев: морфологическое исследование после выполненного хирургического удаления или биопсии опухоли либо результаты полученных данных анамнеза и МРТ. Хирургическое удаление опухоли с последующим гистологическим исследованием было выполнено 6 (10%) пациентам, у остальных 54 (90%) пациентов опухолевые образования были верифицированы в результате анамнестических данных и МРТ, а методы лечения включали лекарственную и лучевую терапии.

Всю когорту исследуемых пациентов разделили на три группы: с метастазами рака лёгкого ($n=20$), метастазами молочной железы ($n=20$) и метастазами меланомы ($n=20$).

Основные результаты исследования

В общей выборке пациентов с метастазами в веществе головного мозга преобладают множественные образования над единичными (71 против 29%).

Максимальные размеры очагов, накапливающих контрастный препарат, в аксиальной плоскости составляли от 1,1 до 2,9 см (рис. 2).

Параметры диффузии и куртозиса, измеренные в солидной части опухолевых образований у всех пациентов нашего исследования, приведены в табл. 1. Данные количественных характеристик куртозиса, нормализованных по непоражённому белому веществу головного мозга, значимо различающиеся в группах метастазов различной локализации первичного очага, представлены в табл. 2.

Не выявлено значимых отличий между метастазами в головном мозге различной локализации первичной опухоли по результатам таких значений диффузии и куртозиса, как аксиальный куртозис, радиальная диффузия, средняя диффузия, куртозисная анизотропия, в отличие от показателей фракционной анизотропии, относительной анизотропии, аксиальной диффузии, фракции аксональной жидкости, радиальной и аксиальной диффузии экстрааксональной жидкости, среднего куртозиса, радиального куртозиса и извилистости траектории диффузии (табл. 1, 2). Наиболее вероятно, что такие результаты связаны с особенностями гистологической структуры метастатических образований в головном мозге (рак лёгкого, рак молочной железы и меланома).

В дифференциальной диагностике внутримозговых метастазов рака лёгкого и рака молочной железы выявлены существенные различия только по одному показателю — радиальной диффузии экстрааксональной жидкости (1,683 и 1,63 соответственно).

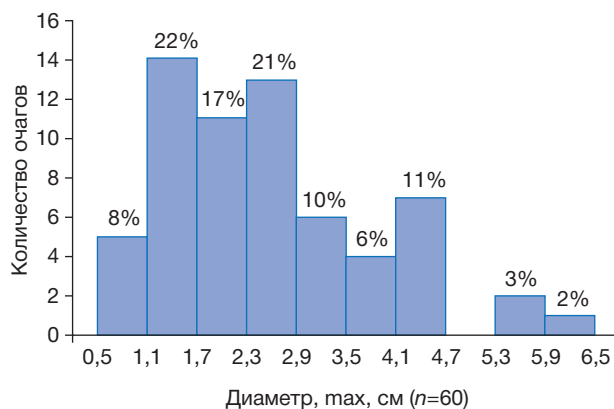


Рис. 2. Диаграмма значений диаметра очагов, накапливающих контрастный препарат.

Fig. 2. Diagram of the diameters of the foci accumulating the contrast agent.

Таблица 1 / Table 1

Параметры диффузии и куртозиса, измеренные в области опухоли /
Diffusion and kurtosis parameters measured in the tumor area

Показатели	Метастазы	Количество	Опухоль	
			Среднее	Стандартное отклонение
АД, 10 ⁻³ мм ² /сек	Лёгкое	20	0,932	0,216
	Молочная железа	20	0,942	0,213
	Меланома	20	0,949	0,161
РД, 10 ⁻³ мм ² /сек	Лёгкое	20	0,785	0,196
	Молочная железа	20	0,811	0,18
	Меланома	20	0,785	0,161
АДЭАЖ, 10 ⁻³ мм ² /сек	Лёгкое	20	1,91	0,285
	Молочная железа	20	1,826	0,286
	Меланома	20	1,97	0,258
СД, 10 ⁻³ мм ² /сек	Лёгкое	20	1,405	0,264
	Молочная железа	20	1,367	0,249
	Меланома	20	1,455	0,249
РДЭАЖ, 10 ⁻³ мм ² /сек	Лёгкое	20	1,683	0,269
	Молочная железа	20	1,63	0,249
	Меланома	20	1,724	0,261
АК	Лёгкое	20	0,692	0,144
	Молочная железа	20	0,682	0,122
	Меланома	20	0,674	0,103
ФАЖ	Лёгкое	20	0,215	0,037
	Молочная железа	20	0,207	0,026
	Меланома	20	0,214	0,030
ФА	Лёгкое	20	0,096	0,031
	Молочная железа	20	0,086	0,030
	Меланома	20	0,108	0,030
КА	Лёгкое	20	0,117	0,035
	Молочная железа	20	0,113	0,028
	Меланома	20	0,126	0,034
СК	Лёгкое	20	0,734	0,149
	Молочная железа	20	0,704	0,115
	Меланома	20	0,719	0,123
РК	Лёгкое	20	0,770	0,161
	Молочная железа	20	0,724	0,112
	Меланома	20	0,755	0,144
ОА	Лёгкое	20	0,101	0,033
	Молочная железа	20	0,082	0,035
	Меланома	20	0,110	0,035
ИТД	Лёгкое	20	1,112	0,087
	Молочная железа	20	1,110	0,062
	Меланома	20	1,149	0,053

Примечание. АД — аксиальная диффузия; РД — радиальная диффузия; АДЭАЖ — аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости; СД — средняя диффузия; АДЭАЖ — аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости; АК — аксиальный куртозис; ФАЖ — фракция аксональной жидкости; ФА — фракционная анизотропия; КА — куртозисная анизотропия; СК — средний куртозис; РК — радиальный куртозис; ОА — относительная анизотропия; ИТД — извилистость траектории диффузии.

Note: АД — axial diffusion; РД — radial diffusion; АДЭАЖ — axial diffusion of extra-axonal fluid; СД — medium diffusion; РДЭАЖ — radial diffusion of extra-axonal fluid; АК — axial kurtosis; ФАЖ — fraction of axonal fluid; ФА — fractional anisotropy; КА — kurtosis anisotropy; СК — medium kurtosis; РК — radial kurtosis; ОА — relative anisotropy; ИТД — tortuosity of the diffusion trajectory.

Наибольшее количество статистически значимо различающихся параметров диффузии и куртозиса получено при сравнительной оценке показателей в структуре меланомы и рака лёгкого: аксиальная диффузия (рак лёгкого — 0,932, меланома — 0,949), фракционная анизотропия (рак лёгкого — 0,096, меланома — 0,108), относительная анизотропия (рак лёгкого — 0,101, меланома — 0,110), радиальный куртозис (рак лёгкого — 0,770, меланома — 0,755) и извилистость траектории диффузии (рак лёгкого — 1,112, меланома — 1,149); а также в структуре меланомы и рака молочной железы: аксиальная диффузия (рак молочной железы — 0,942, меланома — 0,949), фракция аксональной жидкости (рак молочной железы — 0,207, меланома — 0,214), фракционная анизотропия (рак молочной железы — 0,086, меланома — 0,108), аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости (рак молочной железы — 1,826, меланома — 1,97), средний куртозис (рак молочной железы — 0,704, меланома — 0,719), относительная анизотропия (рак молочной железы — 0,082, меланома — 0,110), радиальный куртозис (рак молочной железы — 0,724, меланома — 0,755), извилистость траектории диффузии (рак молочной железы — 1,110, меланома — 1,149). Следует отметить, что все вышеперечисленные показатели диффузии и куртозиса имели большие значения у метастазов меланомы, чем у метастазов рака лёгкого и молочной железы (рис. 3–5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее специализированным и фундаментальным компонентом сосудистой сети головного мозга является гематоэнцефалический барьер, который включает сосудистые структуры, проникающие в паренхиматозную ткань, состоящие из определённых скоплений клеток, включая эндотелиальные, перициты, клетки гладкой мускулатуры сосудов и астроциты, которые в совокупности известны как нейроваскулярная единица [12]. Эндотелиальные клетки сцеплены друг с другом плотными контактами и окружены эндотелиальной базальной мембраной. Периваскулярные поддерживающие (пристеночные) клетки, такие как перициты и клетки гладкой мускулатуры сосудов, вместе с ножками астроцитов дополнительно инкапсулируют эндотелиальные клетки, закреплённые через базальную мембрану астроцитов. Этот многослойный барьер из клеток и ба-

Таблица 2 / Table 2

Данные количественных характеристик куртозиса, значимо различающихся в группах метастазов в головном мозге различной локализации первичной опухоли /
Data on the quantitative characteristics of kurtosis, which differ significantly in groups of brain metastases of different localization of the primary tumor

Средние значения показателей в опухоли	Метастазы		
	Рак молочной железы/ Рак лёгкого	Рак лёгкого/ Меланома	Рак молочной железы/ Меланома
	p		
АД	>0,10	<0,005	<0,05
ФАЖ	<0,10	>0,10	<0,005
АДЭАЖ	>0,10	<0,10	<0,001
ФА	>0,10	<0,005	<0,025
СК	>0,10	>0,10	<0,05
РДЭАЖ	<0,05	>0,10	<0,10
РК	>0,10	<0,005	<0,005
ИТД	>0,10	<0,025	<0,005

Примечание. АД — аксиальная диффузия; РД — радиальная диффузия; АДЭАЖ — аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости; СД — средняя диффузия; АДЭАЖ — аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости; АК — аксиальный куртозис; ФАЖ — фракция аксональной жидкости; ФА — фракционная анизотропия; КА — куртозисная анизотропия; СК — средний куртозис; РК — радиальный куртозис; ОА — относительная анизотропия; ИТД — извилистость траектории диффузии.

Note: АД — axial diffusion; РД — radial diffusion; АДЭАЖ — axial diffusion of extra-axonal fluid; СД — medium diffusion; РДЭАЖ — radial diffusion of extra-axonal fluid; АК — axial kurtosis; ФАЖ — fraction of axonal fluid; ФА — fractional anisotropy; КА — kurtosis anisotropy; СК — medium kurtosis; РК — radial kurtosis; ОА — relative anisotropy; ИТД — tortuosity of the diffusion trajectory.

зальной мембраны позволяет молекулам с молекулярной массой менее 400–500 Да пассивно диффундировать в паренхиму, работая синергически, регулируя молекулярный и клеточный транспорт через сосуды головного мозга и поддерживая, таким образом, гомеостаз центральной нервной системы [13].

Опухолевые внеклеточные везикулы, или циркулирующие факторы из отдалённых первичных опухолей, часто до колонизации опухолевыми клетками

формируют микроокружение во вторичных участках, таких как головной мозг, создавая благоприятную среду для образования вторичной опухоли (преметастатическая ниша) [14, 15]. Таким образом, клетки нейроваскулярной единицы вместе с иммун-

ными клетками как миелоидного, так и лимфоидного происхождения могут быть захвачены путём инфильтрации опухолевых клеток, что приводит к разрушению гематоэнцефалического барьера и созданию метастатической ниши, которая поддер-

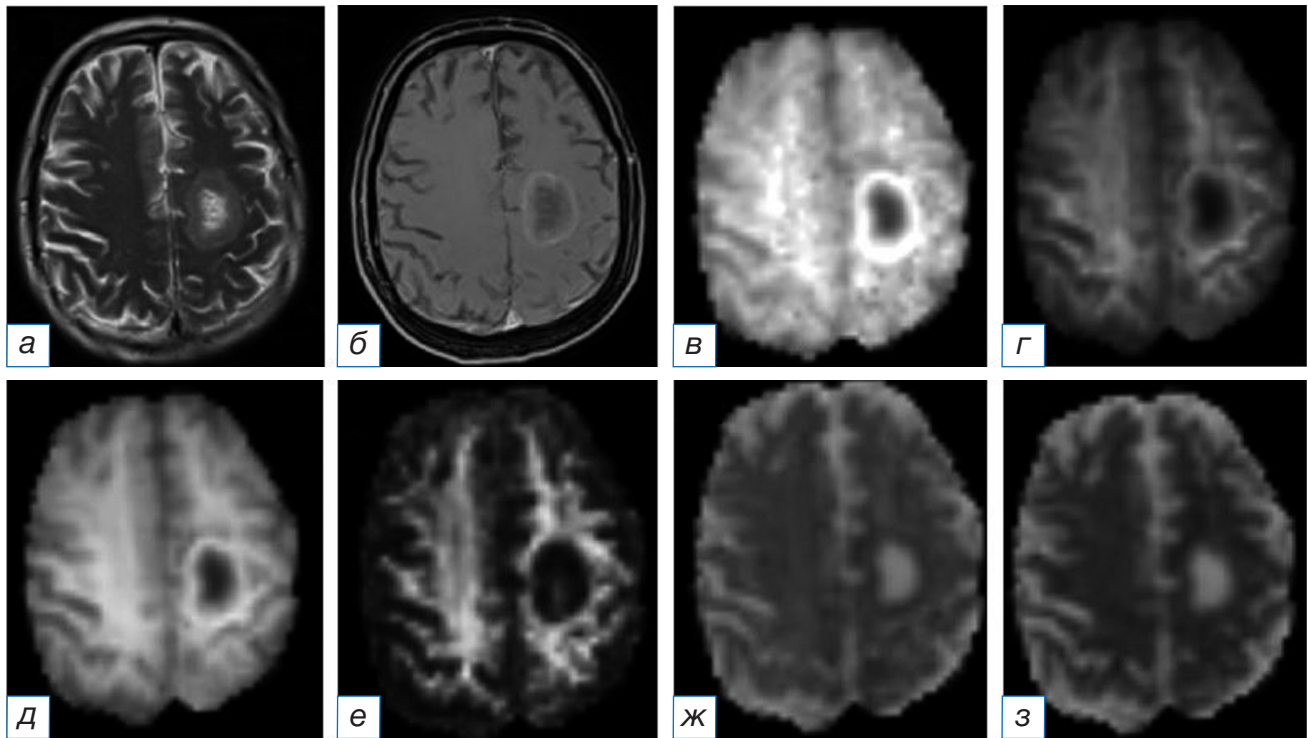


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга: метастаз рака лёгкого в левой лобной доле: а (T2-WI) — в левой лобной доле определяется образование с центральной полостью некроза без признаков перифокального отёка; б (T1-WI после внутривенного введения контрастного вещества) — визуализируется умеренное неравномерное накопление контрастного препарата, преимущественно по контуру образования; в (аксиальный куртозис) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гипоинтенсивного в центральных отделах; г (радиальный куртозис) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гипоинтенсивного в центральных отделах, слабого гиперинтенсивного по периферии; д (средний куртозис) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гипоинтенсивного в центральных отделах; е (куртозисная анизотропия) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка преимущественно пониженного МР-сигнала; ж (аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гиперинтенсивного в центральных отделах и слабого гипоинтенсивного по периферии; з (радиальная диффузия экстрааксональной жидкости) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гиперинтенсивного в центральных отделах и изоинтенсивного по периферии.

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain: Lung metastasis in the left frontal lobe: а (T2-WI) — a lesion in the left frontal lobe with a central cavity of necrosis without perifocal edema; б (T1-WI post contrast) — heterogeneous mainly peripheral enhancement; в (axial kurtosis) — the mass in the left frontal lobe is defined as a patch of heterogeneous MR signal, hypointense in the central regions; г (radial kurtosis) — the formation in the left frontal lobe is defined as a patch of a heterogeneous MR signal, hypointense in the central regions, slightly hyperintense at the periphery; д (medium kurtosis) — the lesion in the left frontal lobe is defined as a patch of heterogeneous MR signal, hypointense in the central regions; е (kurtosis anisotropy) — the mass in the left frontal lobe is defined as an area of a predominantly reduced MR signal; ж (axial diffusion of the extraaxonal fluid) — the formation in the left frontal lobe is defined as a patch of a heterogeneous MR signal, hyperintense in the central regions and slightly hypointense along the periphery; з (radial diffusion of the extraaxonal fluid) — the formation in the left frontal lobe is defined as a section of a heterogeneous MR signal, hyperintense in the central sections and isointense along the periphery.

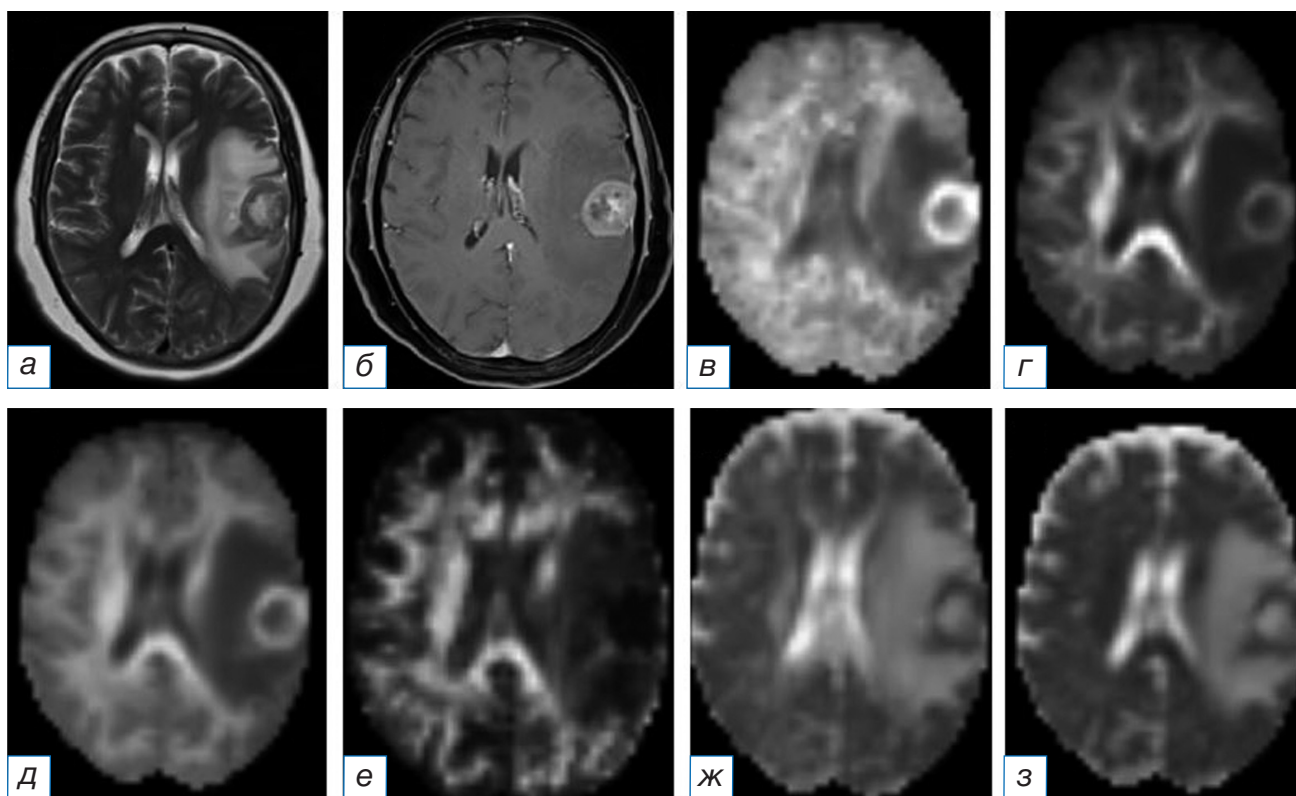


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга: метастаз рака молочной железы в левой лобной доле: а (T2-WI) — в левой лобной доле определяется образование с центральной полостью некроза, окружённое выраженной зоной перифокального отёка; б (T1-WI после внутривенного введения контрастного вещества) — визуализируется интенсивное неравномерное накопление контрастного препарата, преимущественно по контуру образования; в (аксиальный куртозис) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гипоинтенсивного в центральных отделах; г (радиальный куртозис) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гипоинтенсивного в центральных отделах, слабого гиперинтенсивного по периферии; д (средний куртозис) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гипоинтенсивного в центральных отделах; е (куртозисная анизотропия) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка преимущественно пониженного МР-сигнала; ж (аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гиперинтенсивного в центральных отделах и слабого гипоинтенсивного по периферии; з (радиальная диффузия экстрааксональной жидкости) — в левой лобной доле образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала, гиперинтенсивного в центральных отделах и гипоинтенсивного по периферии.

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the brain: Breast cancer metastasis in the left frontal lobe: а (T2-WI) — a formation is determined in the left frontal lobe with a central cavity of necrosis, surrounded by a pronounced zone of perifocal edema; б (T1-WI post contrast) — heterogeneous mainly peripheral enhancement; в (axial kurtosis) — the mass in the left frontal lobe is defined as a patch of heterogeneous MR signal, hypointense in the central regions; г (radial kurtosis) — the formation in the left frontal lobe is defined as a patch of a heterogeneous MR signal, hypointense in the central regions, slightly hyperintense at the periphery; д (medium kurtosis) — the lesion in the left frontal lobe is defined as a patch of heterogeneous MR signal, hypointense in the central regions; е (kurtosis anisotropy) — the mass in the left frontal lobe is defined as an area of a predominantly reduced MR signal; ж (axial diffusion of the extraaxonal fluid) — the formation in the left frontal lobe is defined as a patch of a heterogeneous MR signal, hyperintense in the central regions and slightly hypointense along the periphery; з (radial diffusion of the extraaxonal fluid) — the formation in the left frontal lobe is defined as a section of a heterogeneous MR signal, hyperintense in the central sections and hypointense along the periphery.

живает первоначальное формирование и выживание опухоли, а также её продолжающийся рост и пролиферацию [16]. Примечательно, что уникальная сосудистая микроархитектура головного мозга влияет на

механизмы и модели метастатической колонизации. Эти процессы играют ключевую роль в метастатическом каскаде от первичной опухоли к формированию метастатической, а наличие определённых

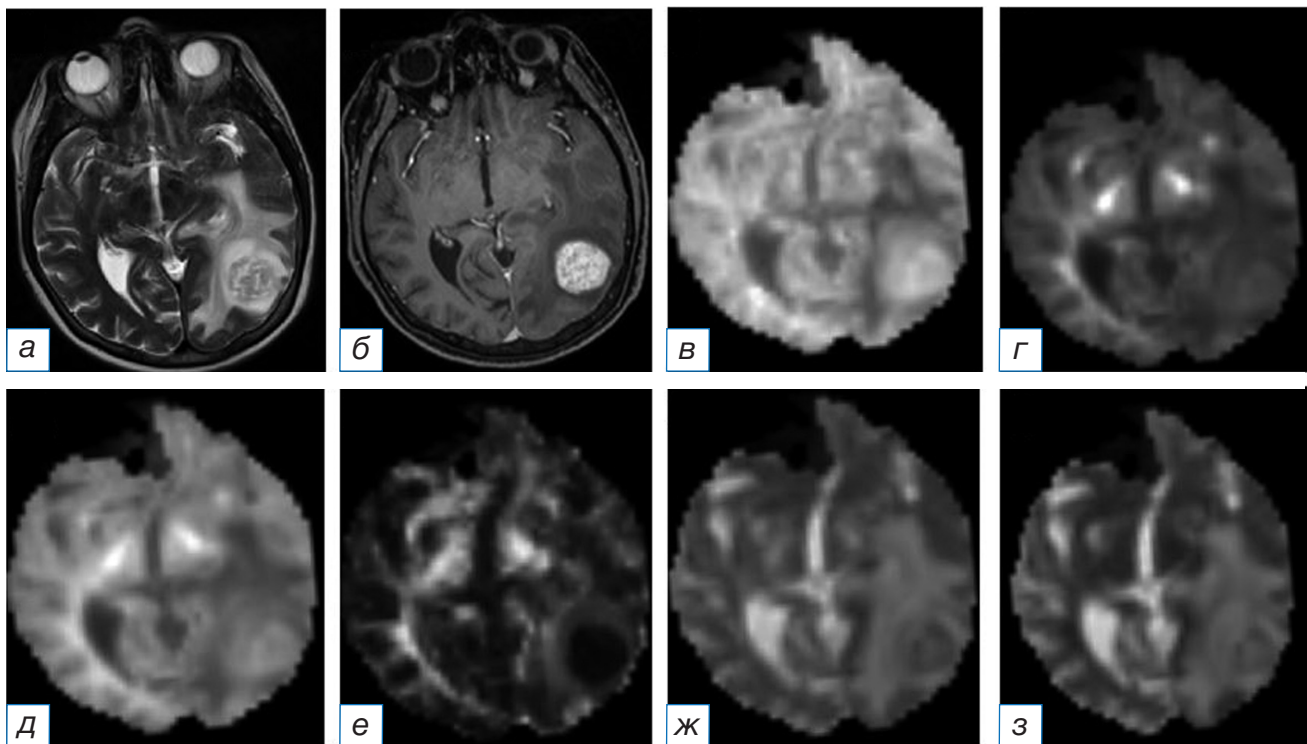


Рис. 5. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга: метастаз меланомы в левой височно-затылочной области: а (T2-WI) — в левой височно-затылочной области определяется образование с кистозными включениями, окружённое выраженной зоной перифокального отёка; б (T1-WI после внутривенного введения контрастного вещества) — визуализируется интенсивное неравномерное накопление контрастного препарата; в (аксиальный куртозис) — в левой височно-затылочной области образование определяется в виде участка преимущественно повышенного МР-сигнала; г (радиальный куртозис) — в левой височно-затылочной области образование определяется в виде участка слабо повышенного МР-сигнала; д (средний куртозис) — в левой височно-затылочной области образование определяется в виде участка преимущественно повышенного МР-сигнала; е (куртозисная анизотропия) — в левой височно-затылочной области образование определяется в виде участка пониженного МР-сигнала; ж (аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости) — в левой височно-затылочной области образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала; з (радиальная диффузия экстрааксональной жидкости) — в левой височно-затылочной области образование определяется в виде участка гетерогенного МР-сигнала.

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of the brain: Melanoma metastasis in the left temporo-occipital region: а (T2-WI) — a formation is determined in the left temporo-occipital region with cystic inclusions, surrounded by a pronounced zone of perifocal edema; б (T1-WI post contrast) — heterogeneous mainly peripheral enhancement; в (axial kurtosis) — the mass in the left temporo-occipital region is defined as a patch of predominantly increased MR signal; г (radial kurtosis) — the formation is determined in the left temporo-occipital region as a patch of slightly elevated MR signal; д (medium kurtosis) — the formation is determined in the left temporo-occipital region as a patch of slightly elevated MR signal; е (kurtosis anisotropy) — the mass in the left temporo-occipital region is defined as an area of a reduced MR signal; ж (axial diffusion of the extraaxonal fluid) — the formation in the left temporo-occipital region is defined as a patch of a heterogeneous MR signal; з (radial diffusion of the extraaxonal fluid) — the formation in the left temporo-occipital region is defined as a patch of a heterogeneous MR signal.

опухолевых геномных факторов помогает объяснить более частое метастазирование некоторых опухолей (меланома, рак лёгких, почечно-клеточный рак, рак молочной железы) в головной мозг [17].

Наиболее частый способ распространения метастатических клеток — гематогенный (с током

крови), но они могут распространяться также через лимфатические сосуды или целомические полости, которые тоже сообщаются с кровеносными сосудами. Некоторые опухоли могут мигрировать вдоль базальной стороны эндотелиальных клеток [18], никогда не попадая в просвет. В качестве

альтернативы опухолевые клетки могут перемещаться в головной мозг по нервам и миелиновым волокнам [19].

Наиболее информативным методом диагностики при опухолевых поражениях центральной нервной системы является МРТ [20]. Данный метод позволяет определить локализацию опухолевого поражения и взаимоотношение выявленных изменений с различными анатомическими структурами, размеры и объём опухоли, её структуру, а также выявить поражение мозговых оболочек. В некоторых случаях МРТ позволяет предположить гистологическую природу опухоли [21].

Особый интерес представляют пациенты с симптомами и бессимптомными метастазами в головном мозге из невыявленного первичного очага. Зачастую сложно дифференцировать метастатические поражения вещества головного мозга с помощью стандартных протоколов МРТ. Использование передовых методов МРТ, таких как перфузионная МРТ, МР-спектроскопия, DWI и DTI, не всегда позволяет более точно высказаться о предполагаемой гистологической структуре опухоли.

В своих исследованиях J.A. Helpern и соавт. [22] сообщили, что параметры диффузионного куртозиса более чувствительны к изменениям микроstructures тканей, чем параметры обычной диффузии. Диффузия молекул воды в нормальных и опухолевых тканях всегда подчиняется негауссовскому распределению. DWI отображает гауссовское распределение молекул воды и, таким образом, не может отражать реальную ситуацию с движением молекул воды в опухолевой ткани. В то же время DKI отображает негауссову диффузию молекул воды и помогает количественно определить отклонение от гауссовой диффузии. Результаты нашего исследования показали, что именно значения показателей куртозиса (фракция аксональной жидкости, аксиальная и радиальная диффузия экстрааксональной жидкости, средний куртозис, радиальный куртозис и извилистость траектории диффузии) имели статистическую значимость ($p < 0,05$). Эти результаты свидетельствуют о том, что параметры DKI обеспечивают лучшую дифференциацию между метастазами в головном мозге различной локализации первичного очага, чем параметры DWI.

В нашей работе во внутримозговых метастазах рака лёгкого отмечались большие значения ради-

альной диффузии экстрааксональной жидкости (1,683), чем в метастазах рака молочной железы (радиальная диффузия экстрааксональной жидкости — 1,63; $p < 0,05$). Данные результаты могут свидетельствовать о несколько более сложной гистологической структуре метастазов рака лёгкого, чем рака молочной железы.

По результатам нашего исследования, в метастазах меланомы показатель аксиальной диффузии был выше, чем в метастазах рака лёгкого и молочной железы (рак лёгкого — 0,932, рак молочной железы — 0,942, меланома — 0,949; $p < 0,005$), что свидетельствует о большем поражении аксонов белого вещества метастазами меланомы, чем рака лёгкого и молочной железы.

Такие показатели, как фракционная и относительная анизотропия ($p < 0,005$), также были больше в метастазах меланомы, чем в метастазах рака лёгкого и молочной железы, что говорит о большей степени отклонения диффузии от изотропной в метастазах меланомы. Такие результаты могут отражать более сложное гистологическое строение метастазов меланомы, включая повышенную плотность клеток, большую ядерную атипичность, гетерогенность с некрозом или кровоизлиянием и пролиферацию эндотелия по сравнению с гистологическим строением метастазов рака лёгкого и молочной железы. Вероятно, это связано с более выраженным асимметричным делением спящих метастатических клеток меланомы, что приводит к большей степени выраженности низкой пролиферации стволовых клеток и большому количеству дедифференцированных предшественников с более высоким пролиферативным и инвазивным потенциалом.

В метастазах меланомы значения показателя радиального куртозиса ($p < 0,005$) также были выше, чем в метастазах рака лёгкого и молочной железы, что может быть обусловлено большей степенью повреждения клеточных мембран, миелиновых листков, разрыва аксонов вследствие метастатического поражения вещества головного мозга при меланоме. Ещё одним показателем, имеющим значимо более высокие показатели в метастазах меланомы по сравнению с метастазами рака лёгкого и молочной железы, был показатель извилистости траектории диффузии ($p < 0,005$). Это говорит о том, что в метастазах меланомы молекула при диффузии встречает больше «мик-

ропреград», чем в метастазах рака лёгкого и молочной железы. Данные показатели могут быть выше у метастазов меланомы, чем у рака лёгкого и молочной железы, вследствие более сложного строения метастатических ниш меланомы, состоящих из большего количества гемопоэтических и стромальных клеток в постоянном перекрёстном взаимодействии, опосредованном цитокинами, экзосомами и щелевыми соединениями во внеклеточном матриксе, чем метастатические ниши рака лёгкого и молочной железы.

Такие показатели, как фракция аксональной жидкости, аксиальная диффузия экстрааксональной жидкости и средний куртозис, имели большие значения в структуре метастазов меланомы, чем у метастазов рака молочной железы. Всё это также может отражать более сложное, плотное гистологическое строение метастазов меланомы, чем метастазов рака молочной железы, вероятно, вследствие более высокого пролиферативного и инвазивного потенциала клеток меланомы.

В нашем исследовании не выявлено значимых различий между метастазами в головном мозге различной локализации первичной опухоли по результатам таких значений диффузии и куртозиса, как аксиальный куртозис, радиальная диффузия, средняя диффузия, куртозисная анизотропия ($p > 0,05$), что, вероятнее всего, связано с отсутствием в метастазах рака лёгкого, рака молочной железы и меланомы линейной структурированности, как в аксонах головного мозга.

Согласно результатам проведённого исследования, параметры DKI предоставляют ценную дополнительную информацию для дифференциальной диагностики метастазов в веществе головного мозга различной локализации первичного очага, что, в свою очередь, повышает диагностическую эффективность при комплексном обследовании пациентов с метастатическим поражением головного мозга из невыявленного первичного очага. Из этого следует, что DKI представляет особый интерес в качестве метода неинвазивной дифференциальной диагностики метастазов в веществе головного мозга различной локализации первичного очага за счёт более точной оценки структуры образований, а именно плотности клеток, ядерной атипии, наличия некрозов или кровоизлияний и пролиферации эндотелия.

Ограничения исследования

Ограничением проведённого исследования являлось отсутствие гистологической верификации метастатических образований в веществе головного мозга у 85% пациентов, при этом гистологическая верификация первичной опухоли была проведена у 100% пациентов.

Ограничением нашего исследования был маленький (менее 10 мм) размер опухолевых образований в веществе головного мозга. При таком размере образований не представлялось возможным чётко выделить контраст-накапливающий участок в программе МТК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты диффузионно-куртозисной МРТ показали высокую информативность в оценке гетерогенности структуры метастатических образований в веществе головного мозга в зависимости от локализации первичной опухоли.

Диффузионно-куртозисная МРТ позволяет достоверно отличить метастазы меланомы от метастазов рака лёгкого и рака молочной железы, следовательно, является многообещающей методикой, позволяющей получить дополнительную дифференциальную информацию при метастатическом поражении вещества головного мозга, особенно из невыявленного первичного очага.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены в рамках НИР по государственному заданию ФМБА России.

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

Вклад авторов. *Н.В. Гаранина* — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для статистического анализа, написание текста рукописи; *М.Б. Долгушин* — утверждение концепции и дизайна исследования, корректировка рукописной части текста, утверждение окончательной версии статьи; *Л.М. Фадеева, Э.Л. Погобескян* — анализ и интерпретация полученных статистических данных; *Д.В. Сашин, Э.А. Нечипай, А.В. Дворянчиков* — научное редактирование 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).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. *N.V. Garanina* — study design, review of publications, obtaining the data for statistical analysis, writing the manuscript; *M.B. Dolgushin* — approval of the concept and design of the study, manuscript editing, final approval of the article; *L.M. Fadeeva, E.L. Pogobeskyan* — analysis and interpretation of the obtained statistical data; *D.V. Sashin, E.A. Nechipay, A.V. Dvoryanchikov* — manuscript editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Практические рекомендации по лекарственному лечению больных с метастатическими опухолями головного мозга RUSSCO, 2014. [Practical recommendations for the drug treatment of patients with metastatic brain tumors RUSSCO, 2014. (In Russ.) Режим доступа: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2014/06a.pdf?ysclid=Imdjfbl5m2230205456>. Дата обращения: 15.08.2023.
- Lowery FJ, Yu D. Brain metastasis: Unique challenges and open opportunities. *BBA Rev Cancer*. 2017;1867:49–57. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.12.001
- Eichler AF, Chung E, Kodack DP, et al. The biology of brain metastases—translation to new therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8:344–356. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.58
- Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: Epidemiology. *Handb Clin Neurol*. 2018;149:27–42. doi: 10.1016/B978-0-12-811161-1.00002-5
- Первичные опухоли центральной нервной системы. Клинические рекомендации [интернет]. 2020. [Primary tumors of the central nervous system. Clinical recommendations [Internet]. 2020. (In Russ.) Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/578_1?ysclid=Imdijmxe9r61285653. Дата обращения: 15.08.2023.
- Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: A population-based study. *Neuro-Oncol*. 2017;19:1511–1521. doi: 10.1093/neuonc/nox077
- Насхлеташвили Д.Р., Банов С.М., Бекашев А.Х., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению пациентов с метастазами в головном мозге // *Злокачественные опухоли*. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022. 2022. Т. 12, № 3s2. С. 141–154. [Naskhletashvili DR, Banov SM, Bekyashev AH, et al. Practical recommendations for the drug treatment of patients with brain metastases. *Malignant Tumors*. Practical recommendations RUSSCO #3s2; 2022. 2022;12(3s2):141–154. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-141-154
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Central Nervous System Cancers, version 2.2022 [2022 Sept. 29].
- Lee EJ, Ahn KJ, Lee EK, et al. Potential role of advanced MRI techniques for the peritumoural region in differentiating glioblastoma multiforme and solitary metastatic lesions. *Clin Radiol*. 2013;68(12):e689–e697. doi: 10.1016/j.crad.2013.06.021
- Svolos P, Kousi E, Kapsalaki E, et al. The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives. *Cancer Imaging*. 2014;14(1):20. doi: 10.1186/1470-7330-14-20
- Steven AJ, Zhuo J, Melhem ER. Diffusion kurtosis imaging: An emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *Am J Roentgenol*. 2014;202(1):W26–W33. doi: 10.2214/AJR.13.11365
- Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*. 2020;20:26–41. doi: 10.1038/s41568-019-0205-x
- Pardridge WM. The blood-brain barrier: Bottleneck in brain drug development. *NeuroRX*. 2005;2:3–14. doi: 10.1602/neuroRx.2.1.3
- Carvalho R, Paredes J, Ribeiro AS. Impact of breast cancer cells secretome on the brain metastatic niche remodeling. *Semin Cancer Biol*. 2020;60:294–301. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.10.011
- Rodrigues G, Hoshino A, Kenific CM, et al. Tumour exosomal CEMIP protein promotes cancer cell colonization in brain metastasis. *Nat Cell Biol*. 2019;21:1403–1412. doi: 10.1038/s41556-019-0404-4
- Quail DF, Joyce JA. The microenvironmental landscape of brain tumors. *Canc Cell*. 2017;31:326–341. doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.009
- Lah TT, Novak M, Breznik B. Brain malignancies: Glioblastoma and brain metastases. *Semin Cancer Biol*. 2020;60:262–273. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.10.010
- Lugassy C, Kleinman HK, Engbring JA, et al. Pericyte-like location of GFP-tagged melanoma cells: Ex vivo and in vivo studies of extravascular migratory metastasis *Am J Pathol*. 2004;164:1191–1198. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63207-5
- Sleeman JP, Nazarenko I, Thiele W. Do all roads lead to Rome? Routes to metastasis development. *Int J Cancer*. 2011;128:2511–2526. doi: 10.1002/ijc.26027
- Baliyan V, Das CJ, Sharma R, Gupta AK. Diffusion weighted imaging: Technique and applications. *World J Radiol*. 2016; 8(9):785–798. doi: 10.4329/wjr.v8.i9.785
- Kälin RE, Cai L, Li Yu, et al. TAMEP are brain tumor parenchymal cells controlling neoplastic angiogenesis and progression. *Cell Systems*. 2021;12(3):248–262.e7. doi: 10.1016/j.cels.2021.01.002
- Helpert JA, Adisetiyo V, Falangola MF, et al. Preliminary evidence of altered gray and white matter microstructural development in the frontal lobe of adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: A diffusional kurtosis imaging study. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(1):17–23. doi: 10.1002/jmri.22397

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Гаранина Наталья Валерьевна;
адрес: Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: 0000-0002-3036-2753;
eLibrary SPIN: 6662-1649;
e-mail: Garanina.natalia.v@gmail.com

Соавторы:

Долгушин Михаил Борисович, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0003-3930-5998;
eLibrary SPIN: 6388-9644; e-mail: mdolgushin@mail.ru

Фадеева Людмила Михайловна;
ORCID: 0000-0002-3240-5585;
e-mail: lmf@nsi.ru

Погосбемян Эдуард Леонидович;
ORCID: 0000-0002-4803-6948;
e-mail: epogosbekyan@nsi.ru

Сашин Денис Вячеславович, к.м.н.;
ORCID: 0000-0003-0431-2610;
e-mail: denchevs70@gmail.com

Нечипай Эмилия Андреевна, к.м.н.;
ORCID: 0000-0002-3785-7070;
e-mail: e.nechipay@ronc.ru

Дворянчиков Андрей Валерьевич;
ORCID: 0009-0009-0678-7821;
e-mail: dvoryanchikov.a@fccps.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Natalia V. Garanina;
address: 24 Kashirskoe shosse, 115478 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-3036-2753;
eLibrary SPIN: 6662-1649;
e-mail: Garanina.natalia.v@gmail.com

Co-authors:

Michail B. Dolgushin, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0003-3930-5998;
eLibrary SPIN: 6388-9644; e-mail: mdolgushin@mail.ru

Liudmila M. Fadeeva;
ORCID: 0000-0002-3240-5585;
e-mail: lmf@nsi.ru

Eduard L. Pogosbekyan;
ORCID: 0000-0002-4803-6948;
e-mail: epogosbekyan@nsi.ru

Denis V. Sashin, MD, PhD;
ORCID: 0000-0003-0431-2610;
e-mail: denchevs70@gmail.com

Emilia A. Nechipay, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-3785-7070;
e-mail: e.nechipay@ronc.ru

Andrey V. Dvoryanchikov;
ORCID: 0009-0009-0678-7821;
e-mail: dvoryanchikov.a@fccps.ru

MESENCHYMAL STEM CELLS IN THE TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE

D.D. Namestnikova^{1, 2}, D.B. Kovalenko², I.A. Pokusaeva², D.A. Chudakova¹, I.L. Gubskiy^{1, 2}, K.N. Yarygin³, V.P. Baklaushev^{1, 2, 4}

¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation

⁴ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Over the past two decades, multiple preclinical studies have shown that transplantation of mesenchymal stem cells leads to a pronounced positive effect in animals with experimental stroke. Based on the promising results of preclinical studies, several clinical trials on the transplantation of mesenchymal stem cells to stroke patients have also been conducted. In this review, we present and analyze the results of completed clinical trials dedicated to the mesenchymal stem cells transplantation in patients with ischemic stroke. According to the obtained results, it can be concluded that transplantation of mesenchymal stem cells is safe and feasible from the economic and biomedical point of view. For the further implementation of this promising approach into the clinical practice, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trials are needed with a large sample of patients and optimized cell transplantation protocols and patient inclusion criteria. In this review we also discuss possible strategies to enhance the effectiveness of cell therapy with the use of mesenchymal stem cells.

Keywords: cell therapy; mesenchymal stem cells; ischemic stroke; clinical trials.

For citation:

Namestnikova DD, Kovalenko DB, Pokusaeva IA, Chudakova DA, Gubskiy IL, Yarygin KN, Baklaushev VP. Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4): 49–64. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624157>

Submitted 01.12.2023

Revised 10.12.2023

Published online 14.12.2023

INTRODUCTION

Ischemic stroke (IS) remains a crucial issue in modern medicine owing to its high morbidity, mortality, and patient disability rates [1–3]. According to the World Health Organization, IS and other acute circulatory disorders account for 11% of global mortality [4–6]. Over the last 5 years, ~430,000–470,000 cases of infectious diseases have been reported annually in Russia. The hospital mortality rate ranged from 17% to 21% [7].

Currently, the only effective IS treatments are intravenous thrombolysis and intravascular thromboextraction during the acute period to restore blood flow in cerebral arteries [8, 9]. However, these methods have limitations and contraindications, the most significant of which is the short time interval or “therapeutic window” for their application. Recent studies have shown that the therapeutic window ranges from 4.5 h for intravenous thrombolysis to 24 h for thromboextraction [10–12]. After IS, patients may experience lifelong neurological deficits, even after successful reperfusion therapy, due to the death

of neurons and glial cells in the center of the brain infarction [13].

Recent analytical studies have revealed that in Russia, a high percentage of patients become permanently disabled after experiencing IS, resulting in reduced ability to work and contributing to economic cost. The state incurs an average cost of 0.9–1.2 million rubles per stroke case, and the economic damage during the first year after a stroke is equivalent to 0.3% of the country’s annual gross domestic product. This highlights the creation of a substantial socioeconomic burden for the state and thus confirms the need for new, effective methods and approaches for IS therapy in patients who miss the therapeutic window.

In recent years, there has been significant evidence supporting the potential of mesenchymal stem cell (MSC) transplantation as an IS therapy. MSCs are a subpopulation of mesenchymal stromal cells that meet the stemness criteria established by the International Society for Cellular Therapy (ISCT) [14]. The stemness criteria imply cell multipotency, i.e., the ability to

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Д.Д. Наместникова^{1,2}, Д.Б. Коваленко², И.А. Покусаева², Д.А. Чудакова¹, И.Л. Губский^{1,2},
К.Н. Ярыгин³, В.П. Баклаушев^{1,2,4}

¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА, Москва, Российская Федерация

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

³ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи ФМБА России, Москва,
Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В последние два десятилетия накоплены данные о том, что трансплантация мезенхимальных стволовых клеток оказывает значимое положительное действие при экспериментальном инфаркте головного мозга у животных. Обнадёживающие результаты доклинических исследований сделали возможным проведение клинических испытаний по трансплантации мезенхимальных стволовых клеток пациентам с ишемическим инсультом. В настоящем обзоре приведены и проанализированы результаты завершённых клинических исследований, посвящённых клеточной терапии ишемического инсульта с помощью мезенхимальных стволовых клеток. На основании проведённого анализа можно заключить, что трансплантация мезенхимальных стволовых клеток является безопасной и целесообразной с патогенетической точки зрения процедурой. Для дальнейшего внедрения данной перспективной технологии терапии в клиническую практику необходимы продолжение рандомизированных плацебоконтролируемых многоцентровых клинических испытаний на большой выборке пациентов и оптимизация протоколов клеточной трансплантации и критериев включения пациентов в исследование. В настоящей работе обсуждаются также возможные стратегии для усиления клеточной терапии с использованием мезенхимальных стволовых клеток.

Ключевые слова: клеточная терапия; мезенхимальные стволовые клетки; ишемический инсульт; клинические исследования.

Для цитирования:

Наместникова Д.Д., Коваленко Д.Б., Покусаева И.А., Чудакова Д.А., Губский И.Л., Ярыгин К.Н., Баклаушев В.П. Мезенхимальные стволовые клетки в терапии ишемического инсульта. *Клиническая практика*. 2023;14(4):49–64. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624157>

Поступила 01.12.2023

Принята 10.12.2023

Опубликована online 14.12.2023

differentiate into different mature cell types within one germinal leaflet (in the case of MSCs, mesoderm) along with the ability to actively proliferate. MSCs are commonly used in cell therapy and regenerative medicine because of their immunomodulatory, anti-inflammatory, angiogenesis-stimulating, and antiapoptotic effects [15, 16]. In addition to directly secreting cytokines and other regulatory molecules into the extracellular space, MSCs produce extracellular vesicles that can be taken up by target cells, facilitating the intracellular delivery of biologically active molecules. Exosomes are the most extensively studied MSC extracellular vesicles. They are 30–100 nm in size and can transport a diverse range of regulatory microRNAs and growth factors.

Phenotypically, MSCs express certain cell surface markers from the differentiation cluster (CD). The ISCT Mesenchymal and Tissue Stem Cell Committee proposed the minimum criteria for defining MSCs as cells that express CD105, CD73, and CD90 but do not express CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79α, CD19, or HLA-DR. As adherent and actively proliferating cells, they can form a dense cell monolayer when cultured on adhesive polymer coatings under standard conditions. Additionally, under special conditions in vitro, MSCs can differentiate into adipocytes, chondroblasts, and osteoblasts [17] and into various cell types, such as pericytes, hepatocytes [18], cardiomyocytes [19], and other mesodermal cells. However, the scientific community currently questions

the ability of MSCs to differentiate into neurons without additional induction [20].

MSCs can be isolated from various organs and tissues, including the bone marrow, placenta, umbilical cord, amniotic fluid, adipose tissue, skin, dental pulp, and stroma of parenchymal organs [21–26]. Importantly, MSCs obtained from different sources or donors may exhibit significant differences in gene expression patterns, resulting in varying regenerative potential [27]. MSCs have an immunomodulatory effect and are considered relatively immunologically inert because of their low HLA expression. This means that the risk of pathological immunosensitization during allogeneic MSC transplantation is low although it cannot be excluded [28].

The advantages of MSCs include their ease to procure from primary sources, such as the placenta, which is classified as biowaste, and the low cost of obtaining primary cultures and scaling up cell production for clinical use. Furthermore, their safety has been confirmed in preclinical and clinical studies. Throughout the period of MSC research, no cases of tumor formation or oncogenic transformation resulting from transplanted MSCs have been reported. Therefore, the oncological safety of these cells is not debatable [29, 30].

Numerous preclinical studies (PCSs) have found that transplantation of MSCs in animals with experimental brain infarction can have a significant positive therapeutic effect [31–33]. Studies have demonstrated that systemic (intravenous or intra-arterial) MSC transplantation and local intracerebral injection improve the survival rate of laboratory animals, reduce the severity of neurological deficits, and, in some cases, decrease the size of the brain infarction zone [34–40]. According to PCS data, the most favorable MSC transplantation method in IS, particularly in the acute and subacute phases, is systemic intra-arterial administration. This method allows MSCs to enter the brain microcirculatory bed first and potentially have the greatest systemic effect within the central nervous system [34, 41]. However, the optimal method of MSC transplantation remains unclear. Intravenous administration is the least invasive method of systemic administration. However, most cells are retained in parenchymal organs, primarily the lungs, liver, and spleen. This retention reduces the efficiency of MSC delivery to the brain, resulting in lower functional recovery compared with intra-arterial administration [42]. Intra-arterial transplantation has shown the highest therapeutic efficacy by delivering MSCs directly to cerebral arteries, bypassing peripheral

organs [43]. To avoid embolic complications during intra-arterial injection, an appropriate dose and rate of MSC administration should be selected [44]. In recent years, endovascular surgery techniques have undergone significant development, making intra-arterial access more readily available for routine clinical use.

The ideal timing for transplantation of MSCs and other types of stem cells in stroke patients remains unknown. However, unlike reperfusion therapy, the therapeutic window for cell therapy in IS is longer. The therapeutic effects of cell transplantation from several hours to several months after the onset of acute cerebral circulatory failure have been reported [40]. In comparing the therapeutic effects, the experimental animals showed the best functional recovery and faster reduction of the brain infarction center volume within 24–48 h from the onset of neurological symptoms [45, 46]. The mechanism of action of MSCs is associated with their anti-inflammatory and neuroprotective effects in brain ischemia, neuroinflammation, and blood–brain barrier damage. This association determines the maximum efficacy of MSC therapy within the first 48 h after IS [47]. The unique immunological properties of MSCs enable their allogeneic transplantation, which is significant from a socioeconomic perspective. This allows for the mass production of placental MSCs and their use during the acute and acute phases of IS when autologous cells are unobtainable [46, 48, 49].

The properties of MSCs described above and the encouraging results of PCSs have made it possible to conduct the first clinical trials (CTs) in foreign countries to study the effect of MSC transplantation on the course and outcomes of IS in humans.

The present study aimed to summarize the clinical trial experience of MSC transplantation in CTs, present the modern concept of MSC mechanism of action based on evidence-based medicine, and outline the methods of developing cell therapy for IS.

CLINICAL TRIAL RESULTS

Currently, the scientific literature presents the results of 14 CTs. These trials were conducted in foreign countries and evaluated the safety and efficacy of transplantation of MSCs obtained from different sources. Patients were transplanted with both autologous and allogeneic MSCs and genetically modified MSCs. In all studies, patients with IS were treated with standard therapy according to the clinical recommendations accepted in the country, in addition to cell therapy. Table 1 presents the results of the conducted studies [50–63].

Table 1

Results of major clinical trials on cell therapy for ischemic stroke

Study	Phase	Total patients/ MSC transplan- tation, <i>n</i>	MSC type/dose	Administration route	Follow-up period	Efficacy/adverse events, if identified
Bang et al. 2005 [50]	I/II	30/5	Autologous (bone marrow)/ two doses of 50 million cells	Intravenous	1 year	NIHSS improvement
Lee et al. [51]	I/II	52/16	Autologous (bone marrow)	Intravenous transplantation	5 years	Improved functional recovery, reduced mortality
Honmou et al. [52]	I	12	Autologous MSCs (bone marrow)/0.6 to 1.6×10^8 cells	Intravenous transplantation	1 year	Trend towards reduction in neurological deficits, significant reduction in size of infarct focus
Bhasin et al. [53]	I/II	12/6	Autologous MSCs (bone marrow) / $50-60 \times 10^6$ cells	Intravenous transplantation	6 months	Trend towards reduction in neurological deficits
Bhasin et al. [54]	I/II	40/ MSC 6/ 14 mononuclear SCs	Autologous MSCs (bone marrow)/ 50–60 million cells	Intravenous transplantation	6 months	Statistically significant improvement of mBI in the MSC therapy group
Fang et al. [55]	I/IIa	18/6/6 EPCs	Autologous MSCs (bone marrow)/ 2.5×10^6 cells + 2.5×10^6 cells/kg after 1 week	Intravenous transplantation	4 years	No statistically significant differences between groups
Hess et al. [56]	II	129/67	Allogeneic MSCs (bone marrow)/ 400 mln cells/kg or 1200 mln cells/kg	Intravenous transplantation	3 years	Positive therapeutic effect observed with early MSC transplantation within 12–36 hours
Levy et al. [57]	I/II	36	Allogeneic MSCs (bone marrow)/ 1.5 million cells/kg	Intravenous transplantation	12 months	Significant increase in mBI after 6 months and 12 months
Steinberg et al. [58]	I/IIa	18	MSCs (SB623 bone marrow line)/ 2.5×10^6 , 5.0×10^6 or 10×10^6 cells	Intrathecal stereotactic	2 years	Meaningful functional improvement (ESS, NIHSS, F-M) from month 1

Table 1

Continued

Study	Phase	Total patients/ MSC transplan- tation, <i>n</i>	MSC type/dose	Administration route	Follow-up period	Efficacy/adverse events, if identified
Qiao et al. [59]	I	8	Allogeneic MSCs (umbilical cord)/ 0.5×10 ⁶ cells/kg intravenously or 5×10 ⁶ cells of MSCs + 6×10 ⁶ cells of NSCs/NPCs intrathecally	Intrathecal MSC transplantation by 4 injections or co- transplantation of 1 dose of MSC intravenously and MSC + NSC intrathecally	2 years	Functional improvement (NIHSS, mBI, and mRS) more pronounced after co-transplantation
Jaillard et al. [60]	I/II	44/31	Autologous MSCs (bone marrow)/ 1×10 ⁶ cells/kg	Intravenous transplantation	90 days	Significant improvement in F-M scale and restoration of interhemispheric and ipsilateral conduction pathways
Jaillard и др. [61]	II	31/16	Autologous MSCs (bone marrow)/ 1×10 ⁸ cells or 3×10 ⁸ cells	Intravenous transplantation	2 years	Significant improvement in motor function
De Celis- Ruiz et al. [62]	IIb	30/15	Allogeneic MSCs (adipose tissue)/ 10 ⁶ cells/kg	Intravenous transplantation	2 years	Improvement trend in NIHSS score
Bang et al. [63]	II	54/39	Autologous MSCs (bone marrow)/ 1×10 ⁶ cells/kg	Intravenous transplantation	90 days	Significant increase (~5-fold) in blood levels of extracellular vesicles and microRNAs associated with neurogenesis/ neuroplasticity 24 hours after transplantation, correlating with recovery of motor function and pathway

Note: MSCs — mesenchymal stem cells; EPCs — endothelial progenitor cells; SC — stem cells; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; mBI — modified Barthel Index; mRS — modified Rankin scale; ESS — European Stroke Scale; F-M — Fugl-Meyer scale; NSCs/NPCs — neural stem/progenitor cells.

Transplantation of autologous MSCs

In 2005, Bang et al. have conducted one of the first CTs on cell therapy for IS using MSC transplantation. The study involved intravenous transplantation of autologous bone marrow MSCs at a dose of 100 million cells (using cell culture media containing fetal bovine serum) in five individuals within 5–7 weeks from the onset of the disease. No serious side effects were found, and the transplantation was deemed safe. Furthermore, patients who received cell therapy demonstrated persistent clinical improvement and a reduction in neurological deficit severity at 3, 6, and 12 months post-transplantation compared with 25 controls.

Following the success of their initial study, Bang et al. have performed a larger blinded phase II study with 52 patients [51]. The study involved intravenous MSC transplantation in two stages: an initial dose of 50 million cells followed by an additional 50 million cells 2 weeks later. Furthermore, the study confirmed the safety of intravenous MSC transplantation and reported that using bovine serum to culture MSCs did not result in zoonosis or any other adverse effects. The cell therapy group showed higher functional recovery and lower mortality than the control group.

Owing to concerns within the scientific community regarding prion disease transmission through animal-derived media and sera used for culturing MSCs, Honmou et al. have conducted a study in which MSCs were cultured in autologous serum [52]. They performed intravenous transplantation of bone marrow-derived MSCs in patients 36–133 days after IS. The study confirmed the safety and feasibility of culturing autologous bone marrow MSCs using autologous human serum. No significant adverse events were detected. In the patients who received cell therapy, a decrease in neurological deficits and significant decrease in the size of the brain infarction focus were observed 1 week after intravenous transplantation.

In 2011, Bhasin et al. transplanted autologous bone marrow MSCs into patients with IS for the first time. MSCs were cultured on serum-free medium. In the phase I/II study, MSCs were administered intravenously to 12 patients with IS in the early and late recovery period (from 3 months to 1 year from disease onset). The data were compared with those of the control group (6 patients). In the group that received MSC cell therapy, the severity of neurological deficits decreased; however, these changes were not statistically significant when compared with those

in the control group. In 2013, Bhasin et al. initiated another clinical trial [54] to compare the efficacy of MSCs with that of hematopoietic/mononuclear cells. The results confirmed the safety and feasibility of cell therapy using MSCs. No significant differences were found between the controls and patients who showed improved neurological deficit.

In 2019, Fang et al. [55] showed results of a clinical randomized placebo-controlled phase I/IIa study. The study involved the intravenous transplantation of autologous bone marrow MSCs to patients with IS. MSCs were cultured using fetal bovine serum. The efficacy of the treatment was evaluated 1 week after the onset of the disease. First, bone marrow was collected to isolate and culture autologous MSCs. These cells were then administered intravenously in two stages: the first dose was 2.5 million cells per kilogram of body weight, given after 4 weeks, followed by a second dose of the same amount after 1 week. The study compared therapeutic efficacy and safety between two groups: one group (6 people) received MSC transplantation and the other group (6 people) received a placebo that was intravenously injected with autologous endothelial progenitor cells. The follow-up period was 4 years, and the study was considered safe. No significant differences were found between the two groups regarding survival and degree of functional recovery. One possible reason for the insufficient therapeutic effect may be the introduction of MSCs during the subacute period of IS. To solve this problem, allogeneic stem cells should be transplanted in patients during the acute phase of IS.

Transplantation of allogeneic native MSCs

MSCs can be easily multiplied in culture and weakly express antigens of the major histocompatibility complex HLA-ABC, making their allogeneic transplantation possible [64, 65, 66]. This type of transplantation has advantages for the treatment of neurological diseases. First, it significantly reduces costs and simplifies production, allowing for the creation of a standardized bank of MSCs that can be prepared in advance and used in the acute period of IS as needed. Second, the age of the donors is a crucial factor to consider. Epidemiological studies have indicated that over 75% of all cases of IS occur in individuals aged >65 years [67]. Obtaining MSCs from bone marrow in this age group is challenging, and the regenerative potential of such MSCs is significantly lower than that of MSCs obtained from young donors. This difference is due to natural aging processes [68].

The largest randomized double-blind placebo-controlled phase II MASTERS trial to date, which studied the effect of allogeneic MSC transplantation in IS, was conducted across 33 medical centers in the USA and the UK [56]. This study investigated the safety and efficacy of the MultiStem cell product, which consists of allogeneic bone marrow MSCs obtained from adult donors [69]. Patients were administered MSCs intravenously at a dose of either 400 million or 1.2 billion cells 24–48 h after disease onset. The safety of this technology was confirmed when both doses of MSCs were administered. However, the primary endpoint of achieving the expected degree of improvement in the functional status of patients 90 days after IS was not met when comparing the cell therapy group with the placebo group. A retrospective analysis of the results obtained in some patients with functional recovery still showed statistically significant improvement. The researchers used this data to initiate the next phase of the clinical trial, which is a prospective randomized placebo-controlled double-blind phase III study (MASTERS-2). The study began between 18 and 36 h after the onset of neurological deficit and is currently ongoing. The results have not yet been published.

In a phase I/II study, Levy et al. [57] have evaluated the safety and efficacy of allogeneic bone marrow MSCs obtained from a single healthy donor. MSCs were transplanted intravenously at a dose of up to 1.5 million cells per kilogram of body weight to 38 patients in the late recovery period of IS (>6 months from disease onset). The study revealed the safety of MSC infusion, and all patients demonstrated significant functional recovery according to the Barthel scale. However, this study did not include a control group.

Transplantation of modified allogeneic MSCs

In phase I/IIa, Dr. Steinberg and a team of scientists studied the safety and efficacy of transplanting a modified line of allogeneic bone marrow MSCs, known as SB623, in patients with IS. SB623 is a modified line of bone marrow-derived MSCs. These cells were transiently transfected with a plasmid containing the intracellular domain of Notch1, resulting in Notch1 overexpression. Notch1 plasmid does not replicate during mitosis and is rapidly lost during cell division. In PCSs, Notch1-modified MSCs were found to have a neurotrophic effect, improve survival and maintain neuronal viability in cerebral ischemia, improve neoangiogenesis, and have an anti-inflammatory effect [70–73]. In experimental IS models, SB623

MSCs demonstrated both functional recovery and neuroprotective effects on neurons in the peri-infarct area. However, the transplanted cells did not have a direct substitutive effect and were not preserved in the recipient's body for an extended period [74]. In CTs, the SB623 cell line was stereotactically injected into the brains of 18 patients during the late recovery period of IS (6 months to 3 years from disease onset) at doses of 2.5, 5, or 10 million cells. Each patient received 20 stereotactic injections in the brain infarction areas. The authors attributed adverse events, such as headache, nausea, and vomiting, to neurosurgery rather than the effects of the transplanted cells. No graft rejection reactions were observed. The study demonstrated significant functional recovery in patients at 3, 6, and 12 months, with sustained clinical improvement 2 years after transplantation [75]. A larger randomized phase IIb clinical trial has been initiated because of the promising results; however, its findings have not yet been published.

Combined transplantation of MSCs and other stem/progenitor cells

In the context of PCSs, MSCs secrete various paracrine factors and exhibit trophic, neuroprotective, anti-inflammatory, and immunomodulatory effects [46, 76]. It is hypothesized that joint transplantation of MSCs with other types of stem/progenitor cells can improve graft engraftment and enhance the therapeutic effects of cell therapy. Animal studies using models of experimental brain infarction have confirmed that combined transplantation of MSCs with neural [77] or endothelial progenitor cells [78] can have a more pronounced effect than monotherapy with only one type of stem/progenitor cells [76]. This may be due to the synergy between the therapeutic effects of the two different stem cell types. Several CTs have been conducted on the combined transplantation of MSCs and other types of stem cells on patients with IS based on encouraging preclinical data.

In a pilot clinical study, Chen et al. [79] transplanted allogeneic MSCs obtained from umbilical cord blood, along with various fetal cells of neural origin (neural progenitor cells, cells of olfactory lining, Schwann cells isolated from sciatic nerve), in 10 patients with ischemic or hemorrhagic stroke in the late recovery period (from 6 months to 20 years). MSCs were transplanted intravenously, whereas the other cell types were injected intracerebrally or intrathecally. The study results demonstrated an improvement in the clinical condition of patients without significant adverse

reactions. However, the sample size in each group was negligible.

Qiao et al. [59] have assessed the safety and feasibility of transplanting human fetal neural progenitor cells and allogeneic MSCs isolated from umbilical cord blood in 8 patients with IS at different stages of the disease (ranging from 1 week to 2 years after onset). The first group of patients received four intravenous injections of MSCs at 500,000 cells per kilogram of body weight. The second group received a single intravenous infusion followed by three consecutive injections of MSCs and neural progenitor cells into the brain cisterns. The combined transplantation of MSCs and NPCs was deemed feasible and safe. Each treated patient showed clinical improvement, which was sustained for 2 years after transplantation. No oncogenic transformation of organs was observed during this period.

To confirm these findings, further randomized placebo-controlled multicenter CTs on a larger sample of patients with IS are recommended.

Mechanisms of MSC action

Currently, numerous preclinical studies have investigated the efficacy and mechanisms of MSCs in experimental IS [80]. The following presents generalized data on the therapeutic mechanism of MSCs from an evidence-based medicine perspective.

Although MSCs are multipotent stem cells capable of differentiating into various mesodermal cells, some scientists revealed that MSCs have low or no potential for transdifferentiation in the ectodermal direction, specifically into neural or glial cells in the brain infarction area. Therefore, a direct substitutive mechanism of action is unlikely. Single cases have been described in which, after intracerebral injection, some of the transplanted MSCs lost expression of specific markers and acquired a neuron-like phenotype [81]. Simultaneously, a significant amount of data indicated that the therapeutic potential of MSCs is linked to their paracrine action. This refers to their ability to secrete anti-inflammatory cytokines, growth factors, and exosomes loaded with biologically active substances such as microRNAs, cytokines, and growth factors [82]. Furthermore, several studies have shown that MSCs can fuse with other cells, which may be a mechanism of tissue regeneration [83]. Transplanted MSCs have a direct neuroprotective effect by transferring mitochondrial and cytoplasmic components to the recipient nerve and glial cells [84]. Several studies have reported enhancement of endogenous neurogenesis in recipient animals after MSC transplantation [85–87].

Currently, the therapeutic effect of MSCs is primarily due to their paracrine effect, rather than their ability to differentiate into other cell types [88, 89]. MSCs secrete factors that influence tissue regeneration, reduce inflammation, and promote angiogenesis. These factors include cytokines that modulate the immune response, such as interleukin (IL)-6, and regulatory molecules, including vascular endothelial growth factor (VEGF), IGF-1, IGF-2, and PDGF-AA. These molecules were detected in the conditioned medium in which MSCs were cultured. Moreover, a transcriptome analysis showed that human MSCs differ from fibroblasts, osteoblasts, chondrocytes, and adipocytes, among other types of differentiated cells, because of increased expression of certain molecules. Specifically, the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) are approximately 20-fold higher, IL-6 is 60-fold higher, and VEGF is 20-fold higher [90]. Experimental evidence confirms the neuroprotective role of BDNF secreted by human MSCs [91]. Furthermore, MSC transplantation can stimulate recipient cells to produce VEGF and basic fibroblast growth factor, as demonstrated in a rat model of brain ischemia [92]. IL-6 plays a pro-inflammatory role [93] and a crucial role in regeneration and stemness. It helps maintain the “stem” phenotype of MSCs [94] and can activate axon regeneration in mature retinal ganglion cells under certain conditions [95].

Currently, researchers are attempting to determine the molecular composition of biologically active substances in exosomes secreted by MSCs. The exosomes of MSCs from adipose tissue contain 591 proteins, which are mainly involved in signal transduction (GO:0007165), cell adhesion (GO:0007155), positive regulation of proliferation (GO:0008284), and immune response (GO:0006955), according to Gene Ontology [96]. Exosomes contain 489 microRNAs from various families, including the mir-515 and mir-10 families. A significant portion of microRNAs in MSC-secreted exosomes are believed to exist as microRNA precursors [79]. Bioinformatics indicates that some of these precursors are involved in regulating inflammatory processes, such as microRNAs hsa-let-7g-5p, hsa-miR-16-5p, and hsa-miR-92a-3p, or in negatively regulating macrophage activation, such as hsa-miR-124-3p [97]. Furthermore, microRNA targets of secreted MSCs in exosomes include the Wnt signaling pathway, profibrotic signaling cascades such as TGF- β (transforming growth factor- β) and PDGF (platelet-derived growth factor), and signaling pathways that regulate cell proliferation and apoptosis [98].

The immunomodulatory effect of MSCs is based on their ability to influence the polarization of macrophages in the area of injury. This polarization can lead to the M2 phenotype, which is anti-inflammatory, in response to cytokines such as IL-4, IL-10, and IL-13. Polarization plays a crucial role in central nervous system damage. Macrophages, depending on their phenotype, can either contribute to secondary tissue damage or aid in its repair [99]. This process is influenced by the activation of pro-inflammatory M1 or anti-inflammatory M2 macrophages. Research has demonstrated that MSCs can influence the polarization of macrophages toward M2 through regulatory molecule secretion [100]. Remarkably, this polarization is regulated by both cytokines and nucleic acids found in exosomes secreted by MSCs. For instance, a long noncoding RNA called LncGm37494 possesses such a function. It can promote macrophage polarization in the M2 direction by inhibiting miR-130b-3p microRNA and stimulating PPAR γ expression [101]. MSCs can influence the balance of T-cell subpopulations, particularly Treg and Th17, as demonstrated *in vitro* [102]. This effect can lead to the repair of damaged tissue. MSCs also affect Breg cells although the mechanism of this effect is poorly understood [103]. Both Treg and Breg cells are key suppressors of inflammation and autoimmune reactions.

MSCs can affect the state of the extracellular matrix, which is a crucial component of the cellular microenvironment that regulates cell differentiation, migration, and tissue repair. MSCs produce and deposit fibronectin, a component of the extracellular matrix, which can promote tissue regeneration, as demonstrated in a model of spinal cord injury [104]. Additionally, MSCs secrete proangiogenic factors, which have been extensively covered in recent publications. Factors secreted by MSCs include growth factors, such as EGF, FGF-2, ANGPT1, ANG, PDGF, TGF- α , TGF- β , and VEGF [105], and regulatory nucleic acids that affect angiogenesis. Among these nucleic acids are proangiogenic microRNAs, including miR-30b [106].

Strategies for developing cell therapy using MSCs

None of the CTs conducted to date in patients with IS after MSC transplantation have revealed serious adverse events. All studies have noted a tendency toward improvement in patients' condition and a reduction in the severity of neurological deficits. In studies involving humans, where patients were

randomized and a control group was included, not all patients demonstrated a statistically significant positive effect of MSC cell therapy compared with the controls. Possible reasons for insufficiently expressed clinical effects include suboptimal parameters of cell transplantation and criteria for patient inclusion in trials, such as a limited therapeutic window and variation of several months regarding MSC infusion. Moreover, therapy is often performed in the late recovery period of IS, and the comparison group may include patients with a large age difference (from childhood/youth to old age) or those who receive autologous MSCs from elderly donors. The choice of transplantation method and the frequency of MSC administration should be considered. In most studies, MSCs were administered intravenously once or twice during the therapy period. Recent preclinical studies have demonstrated the high efficiency of the intra-arterial method of stem cell administration. This method allows for targeted delivery of transplanted cells to cerebral vessels, bypassing parenchymal organs [44]. Selecting the most effective therapeutic window and transplantation method is dependent on the presumed mechanisms of stem cell action, which require further study.

To further develop cell therapy for IS, one strategy is to modify and unify protocols for MSC use for further optimization. Currently, randomized placebo-controlled multicenter CTs with modified protocols of cell transplantation are underway in several countries. The results of these trials will be available within the next few years [107].

In addition to continuing CTs, an essential strategy for developing cell therapy using MSCs is to continue translational basic research on experimental brain infarction models in laboratory animals. This study aimed to clarify the mechanisms of action of transplanted stem cells and optimize transplantation protocols for their subsequent introduction into clinical practice. When conducting translational studies, evaluating the efficacy of MSC therapy in animals of different genders and ages and in those with concomitant pathologies such as diabetes mellitus and arterial hypertension is advisable [108, 109]. Additionally, investigating the mechanisms of MSC therapeutic action and ways to enhance it is critical. For example, combining MSC transplantation with neuronal progenitor cells obtained through modern methods that do not involve the use of human embryo or fetal tissues [34, 110] may be effective.

To assess the efficacy of MSC cell therapy in preclinical studies, objective quantitative methods

of therapy evaluation, in particular the degree of neurological deficit severity, such as kinematics of movements of the paralyzed limb and assessment of the volume of the brain infarction focus, should be used. Wider implementation of new methods at the preclinical level will allow selecting the best ways to objectify the results of cell therapy evaluation and use them in the design of CTs. Evaluation of the brain infarction center volume is a critical objective quantitative parameter for assessing the quality of cell therapy. Morphometric analysis of brain infarction can be performed in experimental studies through histological examination [111, 112] and/or magnetic resonance imaging (MRI) [111, 112]. In preclinical studies on experimental models of cerebral ischemia, MRI allows for the assessment of changes in the volume of the brain infarction without the need to remove animals from the experiment for histologic analysis at each time point. When transferred to computer systems, MRI enables objective assessment of the dynamics of the pathological process in the brain before and after treatment throughout the patient's lifetime [113–115]. For quantitative assessment of MRI data, a promising method is fully automatic parametric image analysis [116] or convolutional neural networks [117]. These methods minimize the subjective contribution of the operator when assessing the data. However, to increase the objectivity of the assessment, the process of morphometric analysis of the brain infarction focus should be standardized for optimal use upon the patient's hospital admission. One of the methods is the segmentation method [118] by selecting the region of interest on a series of images. This approach allows avoiding errors due to the subjectivity of focal volume assessment by an operator or several operators without averaging their assessment.

The development and testing of methods for automatic objective assessment of cell therapy efficacy in cerebral infarction in PCSs and CTs can create a solid foundation for qualitative assessment of the results obtained.

CONCLUSIONS

Based on the analysis of the conducted CTs of the safety and efficacy of cell therapy for IS, it can be concluded that MSC transplantation is a safe and effective procedure from a pathogenetic perspective.

Continuing research in this direction, including the initiation of the first CTs in Russia, is recommended. To introduce IS therapy into clinical practice, CTs on a large sample of patients with randomization and

adequate selection of a control group should be conducted. This should include criteria modification for patient inclusion in the study and protocols of MSC transplantation corresponding to a high degree of evidence. Further fundamental research on the mechanisms of cell therapy action and the selection of the optimal time window, methods, and frequency of stem cell administration is warranted.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 23-25-00300). Work by D.A. Chudakova carried out with the support of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. *D.D. Namestnikova, D.B. Kovalenko, I.A. Pokusaeva, D.A. Chudakova* — data collection and analysis, manuscript writing, editing, research concept and design; *I.L. Gubskiy, K.N. Yarygin, V.P. Baklaushev* — manuscript writing, editing, research concept and design. 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.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-25-00300). Работа Д.А. Чудаковой выполнена при поддержке ФМБА России.

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

Вклад авторов. *Д.Д. Наместникова, Д.Б. Коваленко, И.А. Покусаева, Д.А. Чудакова* — сбор и анализ данных, написание рукописи, концепция и дизайн, редактирование рукописи; *И.Л. Губский, К.Н. Ярыгин, В.П. Баклаушев* — написание рукописи, концепция и дизайн, редактирование рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Kim J, Thayabaranathan T, Donnan GA, et al. Global Stroke Statistics 2019. *Int J Stroke*. 2020;15(8):819–838. doi: 10.1177/1747493020909545
- Pu L, Wang L, Zhang R, et al. Projected global trends in ischemic stroke incidence, deaths and disability-adjusted life years from 2020 to 2030. *Stroke*. 2023;54(5):1330–1339. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.040073
- Gudkova VV, Kimelfeld EI, Belov SE. Brain oedema: From the origins of description to the modern understanding of the process. *Consil Med*. 2021;23(2):131–135. (In Russ). Гудкова В.В., Кимельфельд Е.И., Белов С.Е. Отек головного мозга: от истоков описания к современному пониманию процесса // *Consil Med*. 2021. Т. 23, № 2. С. 131–135. doi: 10.26442/20751753.2021.2.200604
- Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, et al. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *J Neurol Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2023;123(8):5. (In Russ). Игнатъева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А., и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023. Т. 123, № 8. С. 5. doi: 10.17116/jnevro20231230825
- Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
- The top 10 causes of death [Electronic resource]. Режим доступа: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Дата обращения: 09.05.2022.
- Electronic resource. Число умерших по основным классам причин смерти. Демография. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781#>. Дата обращения: 08.11.2023.
- Soldatov MA, Klimov LV, Tolmachev AP, et al. Intravenous thrombolytic therapy of ischemic stroke with the drug Revelisa in real clinical practice: Results of the IVT-AIS-R study. *J Neurol Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2022;122(12):42. (In Russ). Солдатов М.А., Климов Л.В., Толмачев А.П., и др. Внутривенная тромболитическая терапия ишемического инсульта препаратом Ревелиза в реальной клинической практике: Результаты исследования IVT-AIS-R // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022. Т. 122, № 12. С. 42. doi: 10.17116/jnevro202212212242
- Akzhigitov RG, Alekian BG, Alferova VV. Ischaemic stroke and transient ischaemic attack in adults. Clinical Recommendations. Moscow; 2021. 181 p. (In Russ). Акжигитов Р.Г., Алекян Б.Г., Алферова В.В. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. Москва, 2021. 181 с.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke. *Stroke*. 2019;50(12):E344–E418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *New Engl J Med*. 2018;378(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442
- Fedin AI, Badalyan KR. Review of clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke. *J Neurol Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2019;119(8):95–100. (In Russ). Федин А.И., Бадалян К.Р. Обзор клинических рекомендаций по лечению и профилактике ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119, № 8. С. 95–100. doi: 10.17116/jnevro201911908295
- Gusev EI, Martynov MY, Yasamanova AN. Thrombolytic therapy of ischaemic stroke. *J Neurol Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018;118 (12-2):4–14. (In Russ). Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н. Тромболитическая терапия ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118, № 12-2. С. 4–14. doi: 10.17116/jnevro20181181224
- Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The international society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy*. 2005;7(5):393–395. doi: 10.1080/14653240500319234
- Jin QH, Kim HK, Na JY, et al. Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cell-conditioned media inhibited macrophages activation in vitro. *Sci Rep*. 2022;12(1):4754. doi: 10.1038/s41598-022-08398-4
- Pang QM, Chen SY, Fu SP, et al. Regulatory role of mesenchymal stem cells on secondary inflammation in spinal cord injury. *J Inflamm Res*. 2022;(15):573–593. doi: 10.2147/JIR.S349572
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–317. doi: 10.1080/14653240600855905
- Mikael PE, Willard C, Koyee A, et al. Remodeling of glycosaminoglycans during differentiation of adult human bone mesenchymal stromal cells toward hepatocytes. *Stem Cells Development*. 2019;28(4):278–289. doi: 10.1089/scd.2018.0197
- Gao Q, Guo M, Jiang X, et al. A Cocktail method for promoting cardiomyocyte differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int*. 2014;2014:1–11. doi: 10.1155/2014/162024
- Scuteri A, Miloso M, Foudah D, et al. Mesenchymal stem cells neuronal differentiation ability: A real perspective for nervous system repair? *Curr Stem Cell Res Therapy*. 2011;6(2):82–92. doi: 10.2174/157488811795495486
- Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M, et al. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: Update 2011, global incidence rate. *Spinal Cord*. 2014;52(2):110–116. doi: 10.1038/sc.2012.158
- Gartner S, Kaplan HS. Long-term culture of human bone marrow cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77(8):4756–4759. doi: 10.1073/pnas.77.8.4756
- Kim DW, Staples M, Shinozuka K, et al. Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: Phenotypic characterization and optimizing their therapeutic potential for clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):11692–11712. doi: 10.3390/ijms140611692
- Fei X, Jiang S, Zhang S, et al. Isolation, culture, and identification of amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells. *Cell Biochem Biophys*. 2013;67(2):689–694. doi: 10.1007/s12013-013-9558-z
- Secunda R, Vennila R, Mohanashankar AM, et al. Isolation, expansion and characterisation of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, umbilical cord blood and matrix: A comparative study. *Cytotechnology*. 2015;67(5):793–807. doi: 10.1007/s10616-014-9718-z
- Pierdomenico L, Bonsi L, Calvitti M, et al. Multipotent mesenchymal stem cells with immunosuppressive activity can be easily isolated from dental pulp. *Transplantation*. 2005;80(6):836–842. doi: 10.1097/01.tp.0000173794.72151.88
- Elahi KC, Klein G, Avci-Adali M, et al. Human mesenchymal stromal cells from different sources diverge in their expression of cell surface proteins and display distinct differentiation patterns. *Stem Cells Int*. 2016;2016:5646384. doi: 10.1155/2016/5646384
- Griffin MD, Ritter T, Mahon BP. Immunological aspects of allogeneic mesenchymal stem cell therapies. *Hum Gene Therapy*. 2010;21(12):1641–1655. doi: 10.1089/hum.2010.156
- Kenmuir CL, Wechsler LR. Update on cell therapy for stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(2):59–64. doi: 10.1136/svn-2017-000070
- Neri S. Genetic stability of mesenchymal stromal cells for regenerative medicine applications: A fundamental biosafety aspect. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10):2406. doi: 10.3390/ijms20102406

31. Namestnikova DD, Tairova RT, Sukhinich KK, et al. Cell therapy for ischemic stroke. Stem cell types and results of preclinical trials. *J Neurol Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018;118(9):69–75. (In Russ). Namestnikova Д.Д., Таирова Р.Т., Сухинич К.К., и др. Клеточная терапия ишемического инсульта. Типы стволовых клеток и результаты доклинических испытаний // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118, № 9. С. 69–75. doi: 10.17116/jnevro201811809269
32. Rascón-Ramírez FJ, Esteban-García N, Barcia JA, et al. Are we ready for cell therapy to treat stroke? *Fron Cell Dev Biol*. 2021;(9):621645. doi: 10.3389/fcell.2021.621645
33. Cherkashova E, Namestnikova D, Leonov G, et al. Comparative study of the efficacy of intra-arterial and intravenous transplantation of human induced pluripotent stem cells-derived neural progenitor cells in experimental stroke. *Peer J*. 2023;(11):e16358. doi: 10.7717/peerj.16358
34. Namestnikova DD, Gubskiy IL, Revkova VA, et al. Intra-arterial stem cell transplantation in experimental stroke in rats: Real-time MR visualization of transplanted cells starting with their first pass through the brain with regard to the therapeutic action. *Fron Neurosci*. 2021;15:641970. doi: 10.3389/fnins.2021.641970
35. Sukhinich KK, Namestnikova DD, Gubskii IL, et al. Distribution and migration of human placental mesenchymal stromal cells in the brain of healthy rats after stereotaxic or intra-arterial transplantation. *Bulletin Exp Biol Med*. 2020;168(4):542–551. doi: 10.1007/s10517-020-04750-8
36. Cherkashova EA, Burunova VV, Bukharova TB, et al. Comparative analysis of the effects of intravenous administration of placental mesenchymal stromal cells and neural progenitor cells derived from induced pluripotent cells on the course of acute ischemic stroke in rats. *Bulletin Exp Biol Med*. 2019;166(4):558–566. doi: 10.1007/s10517-019-04392-5
37. Cherkashova EA, Namestnikova DD, Gubskiy IL, et al. Dose-dependent effects of intravenous mesenchymal stem cell transplantation in rats with acute focal cerebral ischemia. *Bulletin Exp Biol Med*. 2022;173(4):514–518. doi: 10.1007/S10517-022-05573-5
38. Cherkashova EA, Namestnikova DD, Gubskiy IL, et al. Dynamic MRI of the mesenchymal stem cells distribution during intravenous transplantation in a rat model of ischemic stroke. *Life*. 2023;13(2):288. doi: 10.3390/life13020288
39. Namestnikova DD, Gubskiy IL, Cherkashova EA, et al. Therapeutic efficacy and migration of mesenchymal stem cells after intracerebral transplantation in rats with experimental ischemic stroke. *Bulletin Exp Biol Med*. 2023;175(1):116–125. doi: 10.1007/s10517-023-05822-1
40. Zhang XL, Zhang XG, Huang YR, et al. Stem cell-based therapy for experimental ischemic stroke: A preclinical systematic review. *Fron Cell Neurosci*. 2021;(15):628908. doi: 10.3389/fncel.2021.628908
41. Barbash IM, Chouraqui P, Baron J, et al. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: Feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation*. 2003;108(7):863–868. doi: 10.1161/01.CIR.0000084828.50310.6A
42. Boltze J, Arnold A, Walczak P, et al. The dark side of the force: Constraints and complications of cell therapies for stroke. *Fron Neurol*. 2015;(6):155. doi: 10.3389/fneur.2015.00155
43. Vasconcelos-dos-Santos A, Rosado-de-Castro PH, Lopes de Souza SA, et al. Intravenous and intra-arterial administration of bone marrow mononuclear cells after focal cerebral ischemia: Is there a difference in biodistribution and efficacy? *Stem Cell Res*. 2012;9(1):1–8. doi: 10.1016/j.scr.2012.02.002
44. Guzman R, Janowski M, Walczak P. Intra-arterial delivery of cell therapies for stroke. *Stroke*. 2018;49(5):1075–1082. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018288
45. Toyoshima A, Yasuhara T, Kameda M, et al. Intra-Arterial transplantation of allogeneic mesenchymal stem cells mounts neuroprotective effects in a transient ischemic stroke model in rats: Analyses of therapeutic time window and its mechanisms. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127302. doi: 10.1371/journal.pone.0127302
46. Li W, Shi L, Hu B, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for stroke: Current understanding and challenges. *Fron Cell Neurosci*. 2021;(15):628940. doi: 10.3389/fncel.2021.628940
47. Zhou L, Zhu H, Bai X, et al. Potential mechanisms and therapeutic targets of mesenchymal stem cell transplantation for ischemic stroke. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):195. doi: 10.1186/S13287-022-02876-2
48. Zhuang WZ, Lin YH, Su LJ, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy: Mechanism, systemic safety and biodistribution for precision clinical applications. *J Biomed Sci*. 2021;28(1):28. doi: 10.1186/s12929-021-00725-7
49. Yong KW, Choi JR, Mohammadi M, et al. Mesenchymal stem cell therapy for ischemic tissues. *Stem Cells Int*. 2018;2018:8179075. doi: 10.1155/2018/8179075
50. Bang OY, Lee JS, Lee PH, et al. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. *Ann Neurol*. 2005;57(6):874–882. doi: 10.1002/ana.20501
51. Lee JS, Hong JM, Moon GJ, et al. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells*. 2010;28(6):1099–1106. doi: 10.1002/stem.430
52. Honmou O, Houkin K, Matsunaga T, et al. Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. *Brain*. 2011;134(6):1790–1807. doi: 10.1093/brain/awr063
53. Bhasin A, Srivastava MV, Kumaran SS, et al. Autologous mesenchymal stem cells in chronic stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2011;1(1):93–104. doi: 10.1159/000333381
54. Bhasin A, Srivastava MV, Mohanty S, et al. Stem cell therapy: A clinical trial of stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(7):1003–1008. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.10.015
55. Fang J, Guo Y, Tan S, et al. Autologous endothelial progenitor cells transplantation for acute ischemic stroke: A 4-Year follow-up study. *Stem Cells Translat Med*. 2019;8(1):14–21. doi: 10.1002/sctm.18-0012
56. Hess DC, Wechsler LR, Clark M, et al. Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute ischaemic stroke (MASTERS): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(5):360–368. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30046-7
57. Levy ML, Crawford JR, Dib N, et al. Phase I/II study of safety and preliminary efficacy of intravenous allogeneic mesenchymal stem cells in chronic stroke. *Stroke*. 2019;50(10):2835–2841. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026318
58. Steinberg GK, Kondziolka D, Wechsler LR, et al. Clinical outcomes of transplanted modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells in stroke: A phase 1/2a study. *Stroke*. 2016;47(7):1817–1824. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012995
59. Qiao LY, Huang FJ, Zhao M, et al. A two-year follow-up study of cotransplantation with neural stem/progenitor cells and mesenchymal stromal cells in ischemic stroke patients. *Cell Transplant*. 2014;23(1 Suppl):65–72. doi: 10.3727/096368914x684961
60. Lee J, Chang WH, Chung W, et al. Efficacy of intravenous mesenchymal stem cells for motor recovery after ischemic stroke: A neuroimaging study. *Stroke*. 2022;53(1):20–28. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034505
61. Jaillard A, Hommel M, Moisan A, et al. Autologous mesenchymal stem cells improve motor recovery in subacute ischemic stroke: A randomized clinical trial. *Translat Stroke Res*. 2020;11(5):910–923. doi: 10.1007/s12975-020-00787-z
62. De Celis-Ruiz E, Fuentes B, Moniche F, et al. Allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in ischaemic stroke (AMASCIS-02): A phase IIb, multicentre, double-blind, placebo-controlled clinical trial protocol. *BMJ Open*. 2021;11(8):e051790. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051790
63. Bang OY, Kim EH, Cho YH, et al. Circulating extracellular vesicles in stroke patients treated with mesenchymal stem

- cells: A biomarker analysis of a randomized trial. *Stroke*. 2022;53(7):2276–2286. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036545
64. Wang Y, Huang J, Gong L, et al. The plasticity of mesenchymal stem cells in regulating surface HLA-I. *iScience*. 2019;(15):66–78. doi: 10.1016/j.isci.2019.04.011
 65. Lee HJ, Kang KS, Kang SY, et al. Immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells derived from umbilical cord blood. *J Veterinary Sci*. 2016;17(3):289–297. doi: 10.4142/jvs.2016.17.3.289
 66. Le Blanc K, Tammik C, Rosendahl K, et al. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells. *Exp Hematol*. 2003;31(10):890–896. doi: 10.1016/S0301-472X(03)00110-3
 67. Yousufuddin M, Young N. Aging and ischemic stroke. *Aging*. 2019;11(9):2542–2544. doi: 10.18632/aging.101931
 68. Yamaguchi S, Horie N, Satoh K, et al. Age of donor of human mesenchymal stem cells affects structural and functional recovery after cell therapy following ischaemic stroke. *J Cerebral Blood Flow Metabol*. 2018;38(7):1199–1212. doi: 10.1177/0271678X17731964
 69. Boozer S, Lehman N, Lakshmi U, et al. Global characterization and genomic stability of human multistem, a multipotent adult progenitor cell. *Stem Cell Res Adv*. 2011;4(1):119–134. PMID: 20498688
 70. Dao MA, Tate CC, Aizman I, et al. Comparing the immunosuppressive potency of naïve marrow stromal cells and Notch-transfected marrow stromal cells. *J Neuroinflamm*. 2011;8(1):133. doi: 10.1186/1742-2094-8-133
 71. Dao M, Tate CC, McGrogan M, et al. Comparing the angiogenic potency of naïve marrow stromal cells and Notch-transfected marrow stromal cells. *J Translat Med*. 2013;11(1):81. doi: 10.1186/1479-5876-11-81
 72. Tate CC, Fonck C, McGrogan M, et al. Human mesenchymal stromal cells and their derivative, SB623 cells, rescue neural cells via trophic support following in vitro ischemia. *Cell Transplant*. 2010;19(8):973–984. doi: 10.3727/096368910X494885
 73. Aizman I, Tate CC, McGrogan M, et al. Extracellular matrix produced by bone marrow stromal cells and by their derivative, SB623 cells, supports neural cell growth. *J Neurosci Res*. 2009;87(14):3198–3206. doi: 10.1002/jnr.22146
 74. Yasuhara T, Matsukawa N, Hara K, et al. Notch-Induced rat and human bone marrow stromal cell grafts reduce ischemic cell loss and ameliorate behavioral deficits in chronic stroke animals. *Stem Cells Development*. 2009;18(10):1501–1514. doi: 10.1089/scd.2009.0011
 75. Steinberg GK, Kondziolka D, Wechsler LR, et al. Two-year safety and clinical outcomes in chronic ischemic stroke patients after implantation of modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells (SB623): A phase 1/2a study. *J Neurosur*. 2019;131(5):1462–1472. doi: 10.3171/2018.5.JNS173147
 76. Namestnikova DD, Cherkashova EA, Sukhinich KK, et al. Combined cell therapy in the treatment of neurological disorders. *Biomed*. 2020;8(12):613. doi: 10.3390/biomed8120613
 77. Hosseini SM, Farahmandnia M, Razi Z, et al. Combination cell therapy with mesenchymal stem cells and neural stem cells for brain stroke in rats. *Int J Stem Cells*. 2015;8(1):99–105. doi: 10.15283/ijsc.2015.8.1.99
 78. Sun K, Zhou Z, Ju X, et al. Combined transplantation of mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells for tissue engineering: A systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):151. doi: 10.1186/s13287-016-0390-4
 79. Chen TS, Lai RC, Lee MM, et al. Mesenchymal stem cell secretes microparticles enriched in pre-microRNAs. *Nucleic Acids Res*. 2009;38(1):215–224. doi: 10.1093/nar/gkp857
 80. Zhang Y, Dong N, Hong H, et al. Mesenchymal stem cells: Therapeutic mechanisms for stroke. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2550. doi: 10.3390/ijms23052550
 81. Ullah M, Liu DD, Thakor AS. Mesenchymal stromal cell homing: Mechanisms and strategies for improvement. *iScience*. 2019;(15):421–438. doi: 10.1016/j.isci.2019.05.004
 82. Harrell C, Fellabaum C, Jovicic N, et al. Molecular mechanisms responsible for therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived secretome. *Cells*. 2019;8(5):467. doi: 10.3390/cells8050467
 83. Dörnen J, Dittmar T. The role of MSCs and cell fusion in tissue regeneration. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):10980. doi: 10.3390/ijms222010980
 84. Babenko VA, Silachev DN, Popkov VA, et al. Miro1 enhances mitochondria transfer from multipotent mesenchymal stem cells (MMSC) to neural cells and improves the efficacy of cell recovery. *Molecules*. 2018;23(3):687. doi: 10.3390/molecules23030687
 85. Chen J, Li Y, Katakowski M, et al. Intravenous bone marrow stromal cell therapy reduces apoptosis and promotes endogenous cell proliferation after stroke in female rat. *J Neurosci Res*. 2003;73(6):778–786. doi: 10.1002/jnr.10691
 86. Esneault E, Pacary E, Eddi D, et al. Combined therapeutic strategy using erythropoietin and mesenchymal stem cells potentiates neurogenesis after transient focal cerebral ischemia in rats. *J Cerebral Blood Flow Metabol*. 2008;28(9):1552–1563. doi: 10.1038/jcbfm.2008.40
 87. Maltman DJ, Hardy SA, Przyborski SA. Role of mesenchymal stem cells in neurogenesis and nervous system repair. *Neurochem Int*. 2011;59(3):347–356. doi: 10.1016/j.neuint.2011.06.008
 88. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem*. 2006;98(5):1076–1084. doi: 10.1002/jcb.20886
 89. Lee RH, Pulin AA, Seo MJ, et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell*. 2009;5(1):54–63. doi: 10.1016/j.stem.2009.05.003
 90. Kubo H, Shimizu M, Taya Y, et al. Identification of mesenchymal stem cell (MSC)-transcription factors by microarray and knockdown analyses, and signature molecule-marked MSC in bone marrow by immunohistochemistry. *Genes Cells*. 2009;14(3):407–424. doi: 10.1111/j.1365-2443.2009.01281.x
 91. Wilkins A, Kemp K, Ginty M, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells secrete brain-derived neurotrophic factor which promotes neuronal survival in vitro. *Stem Cell Res*. 2009;3(1):63–70. doi: 10.1016/j.scr.2009.02.006
 92. Wakabayashi K, Nagai A, Sheikh AM, et al. Transplantation of human mesenchymal stem cells promotes functional improvement and increased expression of neurotrophic factors in a rat focal cerebral ischemia model. *J Neurosci Res*. 2009;88(5):1017–1025. doi: 10.1002/jnr.22279
 93. Sterner RC, Sterner RM. Immune response following traumatic spinal cord injury: Pathophysiology and therapies. *Front Immunol*. 2022;(13):1084101. doi: 10.3389/fimmu.2022.1084101
 94. Pricola KL, Kuhn NZ, Haleem-Smith H, et al. Interleukin-6 maintains bone marrow-derived mesenchymal stem cell stemness by an ERK1/2-dependent mechanism. *J Cell Biochem*. 2009;108(3):577–588. doi: 10.1002/jcb.22289
 95. Leibinger M, Müller A, Gobrecht P, et al. Interleukin-6 contributes to CNS axon regeneration upon inflammatory stimulation. *Cell Death Dis*. 2013;4(4):e609–e609. doi: 10.1038/cddis.2013.126
 96. Gene Ontology Resource [Electronic resource]. Режим доступа: <https://geneontology.org/>. Дата обращения: 12.11.2023.
 97. Alonso-Alonso ML, García-Posadas L, Diebold Y. Extracellular vesicles from human adipose-derived mesenchymal stem cells: A review of common cargos. *Stem Cell Rev Rep*. 2022;18(3):854–901. doi: 10.1007/s12015-021-10155-5
 98. Ferguson SW, Wang J, Lee CJ, et al. The microRNA regulatory landscape of MSC-derived exosomes: A systems view. *Sci Rep*. 2018;8(1):1419. doi: 10.1038/s41598-018-19581-x
 99. Kong X, Gao J. Macrophage polarization: A key event in the secondary phase of acute spinal cord injury. *J Cell Mol Med*. 2017;21(5):941–954. doi: 10.1111/jcmm.13034
 100. An N, Yang J, Wang H, et al. Mechanism of mesenchymal stem cells in spinal cord injury repair through macrophage polarization. *Cell Biosci*. 2021;11(1):41. doi: 10.1186/s13578-021-00554-z
 101. Shao M, Jin M, Xu S, et al. Exosomes from long noncoding RNA-Gm37494-ADSCs repair spinal cord injury via shifting

- microglial M1/M2 polarization. *Inflammat.* 2020;43(4): 1536–1547. doi: 10.1007/s10753-020-01230-z
102. Chen QH, WF, Liu L, et al. Mesenchymal stem cells regulate the Th17/Treg cell balance partly through hepatocyte growth factor in vitro. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):91. doi: 10.1186/s13287-020-01612-y
103. Liu J, Liu Q, Chen X. The immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells on regulatory B cells. *Front Immunol.* 2020;(11):1843. doi: 10.3389/fimmu.2020.01843
104. Zeng X, Ma Y, Chen Y, et al. Autocrine fibronectin from differentiating mesenchymal stem cells induces the neurite elongation in vitro and promotes nerve fiber regeneration in transected spinal cord injury. *J Biomed Materials Res A.* 2016; 104(8):1902–1911. doi: 10.1002/jbm.a.35720
105. Nazari-Shafti TZ, Neuber S, Garcia Duran A, et al. Human mesenchymal stromal cells and derived extracellular vesicles: Translational strategies to increase their proangiogenic potential for the treatment of cardiovascular disease. *Stem Cells Translat Med.* 2020;9(12):1558–1569. doi: 10.1002/sctm.19-0432
106. Gong M, Yu B, Wang J, et al. Mesenchymal stem cells release exosomes that transfer miRNAs to endothelial cells and promote angiogenesis. *Oncotarget.* 2017;8(28):45200–45212. doi: 10.18632/oncotarget.16778
107. Colliander R, Alleman K, Diaz M, et al. Stem cell implants: Emerging innovation for stroke recovery. *J Neuro Oncol Res.* 2023;3(1):3102.
108. Buga M, Di Napoli M, Popa-Wagner A. Preclinical models of stroke in aged animals with or without comorbidities: Role of neuroinflammation. *Biogerontol.* 2013;14(6):651–662. doi: 10.1007/s10522-013-9465-0
109. Sommer CJ. Ischemic stroke: Experimental models and reality. *Acta Neuropathol.* 2017;133(2):245–261. doi: 10.1007/s00401-017-1667-0
110. Ahlfors JE, Azimi A, El-Ayoubi R, et al. Examining the fundamental biology of a novel population of directly reprogrammed human neural precursor cells. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):166. doi: 10.1186/s13287-019-1255-4
111. Popp A, Jaenisch N, Witte OW, et al. Identification of ischemic regions in a rat model of stroke. *PLoS One.* 2009;4(3):e4764. doi: 10.1371/journal.pone.0004764
112. Weber RZ, Bernardoni D, Rentsch NH, et al. Visualization and estimation of stroke infarct volumes in rodents. *bioRxiv.* 2023;2023:547245. doi: 10.1101/2023.07.14.547245
113. Saunders DE, Clifton AG, Brown MM. Measurement of infarct size using MRI predicts prognosis in middle cerebral artery infarction. *Stroke.* 1995;26(12):2272–2276. doi: 10.1161/01.STR.26.12.2272
114. González RG. Clinical MRI of acute ischemic stroke. *J Magnetic Resonance Imaging.* 2012;36(2):259–271. doi: 10.1002/jmri.23595
115. Milidonis X, Marshall I, Macleod MR, et al. Magnetic resonance imaging in experimental stroke and comparison with histology: Systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2015;46(3): 843–851. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007560
116. Qiao J, Cai X, Xiao Q, et al. Data on MRI brain lesion segmentation using K-means and gaussian mixture model-expectation maximization. *Data Brief.* 2019;27:104628. doi: 10.1016/j.dib.2019.104628
117. Valverde JM, Shatillo A, De Feo R, et al. Automatic cerebral hemisphere segmentation in rat MRI with ischemic lesions via attention-based convolutional neural networks. *Neuroinformat.* 2023;21(1):57–70. doi: 10.1007/s12021-022-09607-1
118. Kevin Zhou S, Fichtinger G, Rueckert D. Handbook of medical image computing and computer assisted intervention. Elsevier; 2019. 1043 p. doi: 10.1016/C2017-0-04608-6

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Daria D. Namestnikova, MD, PhD, Research Associate; address: 1/10 Ostrovityanova street, 117342 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-6635-511X; eLibrary SPIN: 1576-1860; e-mail: dadnam89@gmail.com

Co-authors:

Daria B. Kovalenko;
e-mail: daarr.iii01@gmail.com

Irina A. Pokusaeva;
e-mail: pokusaeva.i@yandex.ru

Daria A. Chudakova, PhD, Senior Research Associate; ORCID: 0000-0002-9354-6824; eLibrary SPIN: 1410-9581; e-mail: daria.chd@gmail.com

Ilya L. Gubskiy, MD, PhD, Senior Research Associate; ORCID: 0000-0003-1726-6801; eLibrary SPIN: 9181-3091; e-mail: gubskiy.ilya@gmail.com

Konstantin N. Yarygin, PhD, Professor; ORCID: 0000-0002-2261-851X; eLibrary SPIN: 7567-1230; e-mail: kyarygin@yandex.ru

Vladimir P. Baklaushev, PhD, Assistant Professor; ORCID: 0000-0003-1039-4245; eLibrary SPIN: 3968-2971; e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Наместникова Дарья Дмитриевна, к.м.н., н.с.; адрес: Россия, 117342, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10; ORCID: 0000-0001-6635-511X; eLibrary SPIN: 1576-1860; e-mail: dadnam89@gmail.com

Соавторы:

Коваленко Дарья Борисовна;
e-mail: daarr.iii01@gmail.com

Покусаева Ирина Алексеевна;
e-mail: pokusaeva.i@yandex.ru

Чудакова Дарья Александровна, к.б.н., с.н.с.; ORCID: 0000-0002-9354-6824; eLibrary SPIN: 1410-9581; e-mail: daria.chd@gmail.com

Губский Илья Леонидович, к.м.н., с.н.с.; ORCID: 0000-0003-1726-6801; eLibrary SPIN: 9181-3091; e-mail: gubskiy.ilya@gmail.com

Ярыгин Константин Никитич, д.б.н., профессор; ORCID: 0000-0002-2261-851X; eLibrary SPIN: 7567-1230; e-mail: kyarygin@yandex.ru

Баклаусhev Владимир Павлович, д.м.н., доцент; ORCID: 0000-0003-1039-4245; eLibrary SPIN: 3968-2971; e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru

МЕТОДЫ ДРЕНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСФОРМИРОВАННЫМИ КИШЕЧНЫМИ СВИЩАМИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Е.А. Ахтанин, П.В. Марков, А.А. Гоев, В.Ю. Стручков, Т.А. Мартиросян, К.У. Шукуров

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, Москва,
Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по лечению высоких несформированных тонкокишечных свищей выполнен на базе данных научной библиотеки eLibrary, КиберЛенинка, PubMed и SpringerLink. Кишечные свищи, нередко встречающиеся в хирургической практике, являются следствием ряда причин (ошибки оперативной техники и консервативного лечения, тактические ошибки, наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний, и др.) и фактором высокого риска летального исхода. Клинически кишечные свищи различаются в зависимости от локализации, этиологии, морфологии, функции, осложнений и других факторов, обуславливающих трудности в выборе метода лечения и снижение его успешности. Особое внимание уделяется высоким несформированным тонкокишечным свищам, которые сопровождаются выраженным нарушением системы гомеостаза организма, с одной стороны, и необходимостью многоэтапного лечения — с другой. В схему терапии высоких несформированных тонкокишечных свищей входит консервативное и оперативное лечение. К консервативным методам относят интенсивную инфузионную терапию, контроль источника инфекционных осложнений, сокращение безвозвратных потерь, нутритивную терапию и местное лечение, которое заключается в защите тканей от агрессивного кишечного содержимого и различных способах адекватного дренирования раны. Дренирующие методы, применяемые при кишечных свищах, различны в зависимости от принципа их работы, материала дренажей, конфигурации раны, морфологии свища, количества свищей и т.д. Активные и вакуумные способы — наиболее используемые и эффективные методы в местном лечении высоких несформированных тонкокишечных свищей. С нашей точки зрения, лучшим способом дренирования являются методы, восстанавливающие пассаж по кишечному тракту: использование обтураторов, приводяще-отводящее дренирование (протезирование пассажа и использование кишечных стентов, изготовленных на 3D-принтере). Однако этот способ дренирования, к сожалению, возможен далеко не всегда. Требуются дальнейшие исследования и разработки эффективных методов дренирующего лечения пациентов с высокими несформированными тонкокишечными свищами.

Ключевые слова: кишечник; свищ; дренирование; вакуумный способ; стома.

Для цитирования:

Ахтанин Е.А., Марков П.В., Гоев А.А., Стручков В.Ю., Мартиросян Т.А., Шукуров К.У. Методы дренирования у пациентов с несформированными кишечными свищами при подготовке к хирургическому лечению. *Клиническая практика*. 2023;14(4):65–74. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract567849>

Поступила 30.07.2023

Принята 13.11.2023

Опубликована online 28.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия несформированные кишечные свищи стали актуальным вопросом в неотложной абдоминальной хирургии. Это связано с ежегодным ростом заболеваемости, ухудшением физического и психического состояния пациен-

тов, спецификой ухода, высоким риском развития осложнений и летальности. Именно поэтому многие отечественные и зарубежные исследователи уделяют особое внимание данной проблеме [1, 2].

Сформированные наружные кишечные свищи отличаются развитием воспалительного процесса

DRAINAGE METHODS IN PATIENTS WITH UNFORMED INTESTINAL FISTULAS DURING THE PREPARATION TO THE SURGICAL TREATMENT

E.A. Akhtanin, P.V. Markov, A.A. Goev, V.Yu. Struchkov, T.A. Martirosyan, K.U. Shukurov

National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study is to analyze the data of the modern foreign and domestic literature on intestinal fistulas, including high unformed small intestinal fistulas, their classification, treatment methods, drainage methods, their types and effectiveness. Research method: the search in the elibrary, CyberLeninka, PubMed and SpringerLink databases. Intestinal fistulas, often found in the surgical practice, appear due to a number of reasons (errors in the surgical technique and conservative treatment, tactical errors, the presence of severe concomitant diseases, etc.) and present a high-risk factor for death. Clinically, intestinal fistulas can differ depending on their localization, etiology, morphology, function, complications, etc., that causes certain difficulties in choosing the treatment method and reduces its success. Special attention is paid to high unformed small intestinal fistulas, which are accompanied by pronounced impairment of the body's homeostasis system, on the one hand, and the need for a multi-stage treatment, on the other hand. The treatment regimen for high unformed small intestinal fistulas includes both conservative and surgical approaches. The conservative method of treatment includes an intensive infusion therapy, control of the source of infectious complications, reduction of irretrievable losses, nutritional therapy, and a local treatment, which consists in protecting the tissues from the aggressive intestinal content and various methods of adequate drainage of the wound. The drainage methods used for intestinal fistulas differ depending on the principle of their operation, the surgical drain material, the configuration of the wound, the fistula morphology, the number of fistulas, etc. Active and vacuum methods seem to be used most frequently and efficiently in the local treatment of high unformed small intestinal fistulas. So far, according to the (very limited) modern literature, there has been a diversity in the effectiveness of the drainage treatment approaches in patients with high unformed small intestinal fistulas, thus, further studies are needed to study and evaluate their pathogenetic role and effectiveness.

Keywords: intestine; fistula; drainage; vacuum; stoma.

For citation:

Akhtanin EA, Markov PV, Goev AA, Struchkov VYu, Martirosyan TA, Shukurov KU. Drainage Methods in Patients with Unformed Intestinal Fistulas During the Preparation to the Surgical Treatment. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):65–74. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract567849>

Submitted 30.07.2023

Revised 13.11.2023

Published online 28.12.2023

в окружающих тканях, ограниченным свищевым ходом и наружным фиброзным кольцом. С другой стороны, при несформированных кишечных свищах формируется полость или рана, в которую изливается содержимое кишки, формируя каналы, затёки в брюшной полости и на передней стенке живота [3].

Адекватное лечение несформированных кишечных свищей является сложной задачей. При данном виде патологии отмечаются тяжёлые нарушения белкового, водно-электролитного обмена, прогрессирующее истощение с высокой ве-

роятностью развития осложнений и летального исхода [4].

Опыт ведения таких пациентов показал, что несформированные кишечные свищи плохо поддаются обтурационному лечению, так как применение обтураторов нередко вызывает увеличение диаметра свища за счёт краевой ишемии стенки кишки, что ведёт к трансформации свища в полную форму. Ушитый свищ в гнойной полости или гранулирующей ране никогда не заживает, а несостоятельность швов возникает в ближайшие сутки и в большинстве случаев приводит

к увеличению размеров свища и/или образованию новых [5–7].

Исследования выявили, что использование радикальных хирургических вмешательств при несформированных кишечных свищах сопровождается высокой смертностью (81,2–97,3% случаев), причинами которой является развитие грозных осложнений, таких как несостоятельность кишечных швов, внутрибрюшная инфекция, спаечная болезнь и др. [8–10].

В последнее время как подготовку к радикальному хирургическому вмешательству рассматривают консервативный способ лечения кишечных свищей, который включает установку адекватной дренажной системы и лечение местного воспалительного процесса [11–13].

Цель обзора — представить данные современной зарубежной и отечественной литературы о кишечных свищах, в том числе высоких несформированных тонкокишечных свищах, их классификации и методах лечения, включая способы дренирования, с оценкой их эффективности.

КИШЕЧНЫЕ СВИЩИ: АКТУАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ СОВРЕМЕННОЙ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Общие сведения

Кишечный свищ — это искусственное соустье, или соединение, между просветом кишки и соседними органами или внешней средой. Кишечный свищ имеет канал разного диаметра и длины, который либо открывается в рану стенки живота или на кожные покровы, либо заканчивается слепо в тканях. Часто кишечный свищ формируется в раннем периоде после хирургического вмешательства, клинически считается грозным осложнением как для пациента, так и для хирурга [14].

Спектр причин, при которых возникают кишечные свищи, довольно широкий. Ятрогенные факторы — основная причина их возникновения, реже свищи возникают при осложнённой болезни Крона, неспецифическом язвенном колите, множественных огнестрельных и ножевых ранениях [15].

Патофизиологические изменения кишечника при кишечном свище разделяют на три стадии:

- гиперсекреторная фаза наступает через 3 дня после образования стомы и может длиться до 2 месяцев; характеризуется потерей большого объёма жидкости, в том числе желчи, желудочного сока и панкреатического секрета;

- адаптационная фаза нередко возникает через 3–5 дней после формирования кишечного свища и может длиться до 12 месяцев. Данный период сопровождается снижением объёма секреции. Скорость адаптации кишечника и организма в целом зависит от возраста пациента, тяжести основного заболевания и локализации свища;
- стабилизационная фаза характеризуется уменьшением потери жидкости и восстановлением потерь по свищу; может длиться до 24 месяцев.

Классификация кишечных свищей

Первая классификация кишечных свищей была представлена в 1964 году П.Д. Колченоговым [16], который сгруппировал их по этиологии (приобретённые и врождённые), количеству (множественные и одиночные), морфологии (трубчатые, губовидные, несформированные), локализации (отдел желудочно-кишечного тракта), выделяемому экскрету (слизистые, гнойные, каловые, смешанные), функции (неполные и полные), наличию осложнений (неосложнённые и осложнённые локальные или общие).

Т.Н. Богницкая представила в 1977 году другую классификацию кишечных свищей [17]. Она попыталась упростить их разновидность при сохранении особенностей, т.е. предложила систематизировать кишечные свищи по уровню (высокие и низкие) и проценту потерь содержимого кишечника (незначительно, обильно и умеренно функционирующие).

И.З. Козлов и Т.А. Андросова в 1982 году предложили разделить кишечные свищи по этиоморфологическим характеристикам на сформировавшиеся и несформировавшиеся [18].

Б.А. Вицын и Е.М. Блажитко рекомендовали свою классификацию кишечных свищей в 1983 году [19]. Авторы разделили свищи на врождённые, травматические (закрытые или открытые), послеоперационные (вследствие расхождения швов, технических погрешностей, создания искусственного свища), воспалительные (осложнения аппендицита, гинекологических патологий и др.), а также свищи от инородных тел в брюшной полости после грыжи, опухоли. Авторы классифицировали также свищи по морфологии (трубчатые, губовидные и решётчатые), функции (противоестественный задний проход, свищ), локализации (тонкокишеч-

ные, толстокишечные), осложнению (осложнённые и неосложнённые).

Многие авторы подтверждают, что классификация кишечных свищей, предложенная Т.П. Макаренко и А.В. Богдановым в 1986 году [20], является наиболее полноценной. Здесь разделение свищей похоже на классификацию Б.А. Вицына и Е.М. Блажитко [19], но отличается группировкой по характеру шпоры (мягкая — выстоит в соустье кишечного свища, не выстоит; ригидная — выстоит в отверстии свища) и причинам формирования (перитонит, эвентрация и др.).

Согласно Н.Н. Каншину [21], сформировавшийся свищ — это исход лечения несформировавшегося свища.

Лечение несформированных кишечных свищей

Лечению высоких несформированных тонкокишечных свищей уделяется особое внимание, поскольку они сопровождаются выраженным нарушением гомеостаза, высокой летальностью и требуют сложного многоэтапного подхода к терапии [22, 23].

Маастрихтская группа предложила схему SOWATS¹ для клинического ведения пациента с наружным несформированным кишечным свищом, возникшим не только как исход проведённой операции, но и вследствие осложнений заболеваний органов брюшной полости [24]. Данная схема включает следующие важнейшие этапы: контроль сепсиса, оптимизацию питания, местную терапию раны и выбор хирургической стратегии по восстановлению анатомии кишечника.

Консервативная терапия пациентов с кишечными свищами заключается в компенсации нутритивного статуса, контроле системной инфекции и местном лечении раны [25].

Лечение кишечного свища является сложной задачей, однако правильно спланированный подход может привести к эффективному результату. В целом лечение также можно разделить на пять этапов: стабилизация, обследование, принятие решения об этапах и методе лечения, окончательная терапия и реабилитация [26–28].

¹ SOWATS: акроним от S — Sepsis control (контроль сепсиса); O — Optimisation of nutritional status (оптимизация питания); W — Wound care (раневой уход); A — Anatomy of the bowel and the fistula (анатомия кишечника и свища); T — Timing of surgery (сроки проведения операции); S — Surgical planning (хирургическая стратегия).

Авторы предлагают разные схемы лечения на ранних сроках (5–6-е сутки) после хирургического вмешательства, осложнившихся высоким несформированным кишечным свищом. У некоторых больных можно провести хирургическое закрытие по принципу лечения перфорации путём наложения разгрузочной U-образной энтеростомы, зондовой декомпрессии, укрепления анастомоза хирургическими клеями, лоскутом сальника или с помощью других доступных технических приёмов профилактики шовной несостоятельности, в том числе с использованием экстраперитонизации анастомоза, осушения соустья кишки различными дренажами и др. [29].

В случае если не удаётся закрыть свищ оперативным способом, предстоит его продолжительное лечение. Исследованиями показано, что 10–20% тонкокишечных свищей можно ликвидировать путём экстренных восстановительных операций, 40–60% — после плановых хирургических вмешательств спустя 3–6 месяцев после появления свища, а у 30–40% пациентов возможно самопроизвольное закрытие [30–32].

Постоянные потери кишечного содержимого из свища, в составе которого имеются пищеварительные ферменты (глико-, протео-, липолитические), инфекционные агенты, высокое значение pH отделяемого сопровождаются контактным дерматитом, развитием деструкции кожи, мацерацией и эрозией. Поскольку данное состояние является основной проблемой местного лечения, особенно при наличии плоской гнойно-гранулирующей раны с открывающимся в неё полным высоким кишечным свищом, ему придаётся особое внимание [33, 34].

Согласно источникам зарубежной литературы, каждый пациент с кишечным свищом требует индивидуального комплексного подхода, при этом установлено, что стандартные калоприёмники, применяемые для сбора отделяемого кишки, эффективны только при сформированных видах свищей [35, 36].

ПОНЯТИЕ ДРЕНИРОВАНИЯ И ЕГО ВИДЫ В ХИРУРГИИ

Дренирование в медицинской практике определяется как консервативный способ лечения, применяется для выведения наружу содержимого из полых органов, гнойников и ран. Дренирование

обеспечивает отток экссудата (отделяемого) раны или кишечного отделяемого, ускоряет процесс отторжения погибших тканей и активирует механизмы регенерации и заживления [37, 38]. Противопоказаний к использованию дренирующих методов практически не существует [39].

Согласно данным литературы, эффективный метод дренирования определяется выбором способа, характером дренажа и его положением в ране, а также фармпрепаратами, применяемыми для промывания раны [40].

Дренажи, применяемые в местном лечении, могут быть стеклянными, резиновыми, пластиковыми, силиконовыми, марлевыми, могут иметь различный диаметр, размер и форму [41].

Пластиковые или резиновые дренажи нередко используются с подведением марлевых тампонов или «сигарных» дренажей (палец резиновой перчатки, в который вложен марлевый тампон). Для улучшения оттока содержимого создают дополнительные отверстия в оболочке. Механизм дренирования марлевым тампоном основан на гигроскопических свойствах марли, благодаря чему происходит отток содержимого в повязку [42].

В 1881 году Иоганн Микулич-Радецкий (Johann Mikulicz-Radecki) предложил новый способ дренирования при помощи марлевых тампонов [43].

В марлевых и резиновых дренажах не предусмотрены отсасывающие компоненты. По данным современных исследований [44], отрицательные характеристики резиновых дренажей обусловлены тем, что они могут быстро забиваться детритом, гноем, приводя к развитию воспалительных реакций в окружающих тканях. Именно поэтому при лечении гнойных ран авторы рекомендуют исключить такие методы дренирования, как марлевые тампоны и резиновые трубки и выпускники, которые могут блокировать отток экссудата, создавая тем самым условия для развития воспаления, формирования раневой инфекции и, соответственно, утяжеления процесса заживления.

Выводы исследований показали, что наиболее эффективным в терапии гнойной раны считается применение трубчатых дренажей разного типа (множественные, одинарные, двойные, сложные, с разными отверстиями). Хирурги отдают предпочтение силиконовым трубкам, обладающим упруго-эластическими свойствами, прозрачностью и до-

статочной жесткостью. В клинической практике активно используются также поливинилхлоридные и латексные виды дренажей. Поливинилхлоридные трубки существенно превосходят остальные по биологической инертности, их можно многократно стерилизовать (автоклавирование), что позволяет удлинить время пребывания трубки в ранах [45].

К адекватному дренированию раны предъявляют определенные требования. Во-первых, необходимо строго соблюдать все законы асептики при дренировании раны для предотвращения возможности проникновения инфекции (в течение суток сменить периферическую часть дренажной системы на стерильную или удалить систему при возникновении воспалительных изменений вокруг дренажа). Во-вторых, тщательно фиксировать трубку (лучше всего за резиновую муфту) лейкопластырем, бинтом и др. Выпадение дренажей влечет за собой грозные последствия, отягощающие результат хирургического лечения. В-третьих, при оптимальном расположении трубки отток содержимого должен быть адекватным, т.е. при естественном положении пациента дренажная система в глубине раны не должна перегибаться. В-четвертых, использование дренирования в лечении не должно вызывать каких-либо последствий (болевого синдрома, повреждение окружающих тканей и др.) [46].

Для установки дренажной системы важно учитывать следующие аспекты: дренаж следует располагать на дне раны или полости; отвод создают по принципу силы тяжести, поэтому его устанавливают в самом низком участке раны; размер и диаметр трубки избирают индивидуально согласно характеристикам раны (трубки большого калибра — 10–20 мм — используют при глубоких обширных ранах) [47]. Сплошную полихлорвиниловую трубку (одну или две) рекомендуется использовать при небольших ранах, в которых нет карманов и затёков. Отдельное дренирование всех слоёв применяется при глубоких ранах, наличии в них карманов и затёков, при этом дренажи устанавливают в подкожной клетчатке.

На практике используют 4 способа дренирования — активное, пассивное, вакуумное и проточно-аспирационное. При пассивном типе отток содержимого осуществляется по принципу сообщающихся сосудов, следовательно, один конец

(внутренний) дренажной трубки должен помещаться в нижнем углу раны, а второй (внешний) — ниже раны. Для улучшения дренирующей функции делают дополнительные боковые отверстия. Активное дренирование основано на создании отрицательного давления в области наружного конца при помощи электроотсоса, пластмассовой гармошки или резинового баллончика. При проточно-промывном (вакуумном) типе дренажная система состоит из 2 трубок: по одному дренажу вводят антисептический раствор в течение суток, а по-другому — выводят его с соблюдением важного условия — объём введённого раствора должен соответствовать объёму выведенного, т.е. без задержки жидкости. Авторы показали, что спустя 10–12 суток рана становится стерильной [48].

Применение дренирующих методов в местном лечении высоких несформированных тонкокишечных свищей

Согласно результатам исследований, опубликованных в зарубежных и российских журналах, методы дренирования области кишечного свища играют важную роль в местном лечении, а именно в снижении инфекции, оттока содержимого, ускорении заживления раны и формировании свища, уменьшении осложнений [49, 50].

Вакуумная терапия основана на создании отрицательного давления в раневой поверхности и является одним из распространённых способов местного лечения несформированных кишечных свищей. Выводами метаанализа, в котором изучены 10 исследований с общим числом участников 151 человек, показано, что включение вакуумной терапии на протяжении 58 суток госпитализации привело к успешному лечению кишечного свища в 64,6% случаев, при этом у 35,2% пациентов наблюдался болевой синдром при изменении давления в дренажной системе, а у 4,3% — формирование новых свищей [53].

Другой метаанализ, включивший 3 исследования, в которых обследованы в общей сложности 150 пациентов, показал, что успешность применения вакуумной аспирации зависит от уровня кишечного свища [51]. При низком свище отмечено его самопроизвольное закрытие в 85,7% случаев, при высоком — в 42,1% ($p=0,0147$). Таким образом, высокий кишечный свищ является неблагоприятным предиктором при консервативной и хирургической

терапии независимо от использования вакуумного устройства.

Показано также, что приём октреотида в среднем в течение 5 (2–9) дней на начальной стадии лечения улучшает результативность применения вакуумной терапии. Эффективность была зарегистрирована при низком кишечном свище. Здесь обнаружено, что вакуумное дренирование (через 7–15 дней применения) способствует уменьшению кишечного отделяемого, защите кожи, предотвращает разрушение тканей, улучшает состояние кожи, ускоряет регенерацию раны. Другое исследование показало, что в 97,8% случаев пероральное или энтеральное питание можно применять в среднем в течение 3,4 дней без значительного увеличения потерь из свища, при этом у 69,0% пациентов, получавших вакуумную терапию, состояние стало улучшаться в течение 20 дней от начала лечения [52].

В другом исследовании обнаружено, что 40% пациентов испытывали кратковременную боль во время лечения с использованием вакуумной системы. Рецидив кишечного свища после вакуум-терапии составил 21,0% после операции, однако стоит отметить, что данное осложнение ассоциировано именно с вакуумным методом лечения [53].

В отечественной практике особый интерес придаётся промежуточному лечению — закрытию свищей obturating устройствами, однако данный способ малоэффективен при высоких несформированных свищах. Некоторые авторы выявили опасность внедрения инородного тела, что увеличивает вероятность развития серьёзных осложнений (травматизация кишки, её дилатация, формирование воспаления, и др.) при применении obturating техники у пациентов с несформированными кишечными свищами [54].

На данный момент в хирургической практике отмечается рост числа операций с использованием метода аспирации отделяемого кишки дополнительно к общей терапии. Для этого применяют дренажи Каншина (двухпросветные и двухканальные трубки) и Чаффина (У-образная трубка для дренирования «в струе воздуха»), подключённые к портативным аспираторам или центральному вакууму. В данной системе можно использовать антимикробные плёнки с целью защиты кожных покровов от воздействия содержимого кишки [55, 56].

Последние 5 лет в зарубежной литературе стали появляться публикации, где в качестве протезирования пассажа используются персонифицированные кишечные стенты из термопластичного полиуретана, напечатанные на 3D-принтере на основе трехмерной модели созданной по данным КТ фистулографии [57, 58]. Однако эти работы представлены единичными случаями и требуют дальнейшего изучения.

ОПЫТ ОТДЕЛЕНИЯ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ НМИЦ ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.В. ВИШНЕВСКОГО

В 2017–2022 годах в отделении абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России находилось на лечении 23 пациента с несформированными кишечными свищами. Медианный возраст — 48 лет; 12 мужчин и 11 женщин. Пациентов с высокими несформированными тонкокишечными свищами было 14. Для всех больных была избрана двухэтапная тактика, предполагающая получение каждым пациентом перед хирургическим вмешательством полного парентерального питания, инфузионной терапии, контроля источников инфекции, сокращения безвозвратных нутритивных потерь и местного лечения. Активное дренирование у наших пациентов включало методы восстанавливающие и не восстанавливающие пассаж по кишечному тракту. Выбор метода дренирования у каждого пациента определялся индивидуально, и в некоторых случаях приходилось пробовать несколько методик для выявления наиболее оптимальной. К методам, не восстанавливающим пассаж, мы относили денирование по Каншину и Чаффину, вакуумную терапию раны и проточно-промывное дренирование; к методам, восстанавливающим пассаж, — применение обтураторов и приводяще-отводящее дренирование (протезирование пассажа). Данные методы были эффективно использованы во всех наблюдениях, в том числе у 10 пациентов — методы, не восстанавливающие пассаж, у 4 — восстанавливающие пассаж, из них у 2 выполнено протезирование пассажа, ещё у 2 успешно применены обтураторы. Разработанный нами подход позволил в 90% наблюдений в короткие сроки подготовить пациентов к хирургическому этапу и сократить послеоперационную летальность до 1,4%.

В план лечения высоких несформированных тонкокишечных свищей входит консервативное и оперативное лечение. Медикаментозный метод включает интенсивно-инфузионную терапию, контроль источника инфекции, сокращение безвозвратных потерь, нутритивную поддержку и местное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кишечные свищи являются одним из самых сложных разделов абдоминальной хирургии.

Лечение таких пациентов длительное, многоэтапное и включает нутритивную терапию, контроль генерализации инфекции и адекватное дренирование области свища, что ускоряет процесс его формирования и возможность выполнения радикального хирургического вмешательства. Дренирующие методы, применяемые при кишечных свищах, различны в зависимости от принципа их работы, материала дренажей, конфигурации раны и т.д. Методы дренирования, позволяющие адекватно и быстро наладить эвакуацию кишечного содержимого из области свища, позволяют в максимально быстрые сроки сформировать свищ и подготовить пациента к хирургическому лечению. Каждый пациент требует индивидуального подхода, и нередко оптимальный способ дренирования определяется методом проб и ошибок. Идеальным способом дренирования являются методы, восстанавливающие пассаж по кишечному тракту, такие как использование обтураторов и приводяще-отводящее дренирование (протезирование пассажа и использование кишечных стентов, напечатанных на 3D-принтере), однако последний способ дренирования, к сожалению, не всегда возможен.

Требуются дальнейшие исследования по разработке и оценке эффективности методик дренирования при высоких несформированных тонкокишечных свищах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Е.А. Ахтанин, А.А. Гоев, В.Ю. Стручков, Т.А. Мартиросян, К.У. Шукуров — лечение пациентов; обработка и обсуждение ре-

зультатов исследования, написание текста статьи, поисково-аналитическая работа, утверждение окончательного текста рукописи; *П.В. Марков* — руководство лечением пациентов и обсуждение результатов исследования, утверждение окончательного текста рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. *E.A. Akhtanin, A.A. Goev, V.Yu. Struchkov, T.A. Martirosyan, K.U. Shukurov* — treatment of patients, processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article, search and analytical work; *P.V. Markov* — management of patient treatment 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Белоконев В.И., Пушкин С.Ю., Ковалева З.В., и др. Способы лечения пациентов с послеоперационными вентральными грыжами и сформированными свищами кишечника // *Новости хирургии*. 2022. Т. 30, № 1. С. 28–37. [Belokonev VI, Pushkin SYu, Kovaleva ZV, et al. Treatment methods of patients with postoperative ventral hernias and created intestinal fistulas. *Surgery news*. 2022;30(1):28–37. (In Russ).] doi: 10.18484/2305-0047.2022.1.28
- Нартайлаков М.А., Грицаенко А.И., Иштуков Р.Р., и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения свищей тонкой кишки // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013. Т. 8, № 2. С. 340–341. [Nartailakov MA, Gritsaenko AI, Ishtukov RR, et al. Topical issues of diagnosis and treatment of small intestine fistulas. *Med Bulletin Bashkortostan*. 2013;8(2):340–341. (In Russ).]
- Строкова Р.А. Современные методы лечения послеоперационных высоких тонкокишечных свищей // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2020. Т. 10, № 3. С. 122. [Strokovaya RA. Modern methods of treatment of postoperative high intestinal fistulas. *Bulletin Med Internet Conferences*. 2020;10(3):122. (In Russ).]
- Williams LJ, Zolfaghari S, Boushey RP. Complications of enterocutaneous fistulas and their management. *Clin Colon Rectal Surg*. 2010;23(3):209–220. doi: 10.1055/s-0030-1263062
- Krishnamurthy DM, Blatnik J, Mutch M. Stoma complications. *Clin Colon Rectal Surg*. 2017;30(3):193–200. doi: 10.1055/s-0037-1598160
- Petrenko TF, Andreev OV, Shilov AB, et al. The treatment of unformed intestinal fistulae. *Khirurgiya (Mosk)*. 1992;(2):67–70. (In Russ).
- Ghimire P. Management of enterocutaneous fistula: A review. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2022;60(245):93–100. doi: 10.31729/jnma.5780
- Демко А.Е., Батыршин И.М., Остроумова Ю.С., и др. Применение отрицательного давления в лечении пациентов с несформированными кишечными свищами // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020. Т. 3, № 81. С. 90–92. [Demko AE, Batyrshin IM, Ostroumova YS, et al. The use of negative pressure in the treatment of patients with unformed intestinal fistulas. *Pacific Med J*. 2020;3(81):90–92. (In Russ).]
- Lloyd DA, Gabe SM, Windsor AC. Nutrition and management of enterocutaneous fistula. *Br J Surg*. 2006;93(9):1045–1055. doi: 10.1002/bjs.5396
- Irving M. Local and surgical management of enterocutaneous fistulas. *Br J Surg*. 1977;64(10):690–694. doi: 10.1002/bjs.1800641003
- Ribeiro-Junior MA, Yeh DD, Augusto SS, et al. The role of fistuloclysis in the treatment of patients with enteroatmospheric fistulas. *Arq Bras Cir Dig*. 2021;34(2):e1605. doi: 10.1590/0102-672020210002e1605
- Rodríguez Cano AM. [Nutrition therapy in enterocutaneous fistula; from physiology to individualized treatment. (In Spanish)]. *Nutr Hosp*. 2014;29(1):37–49. doi: 10.3305/nh.2014.29.1.6891
- D'Assuncao MA, Mota FL, de Oliveira FJ, et al. Successful treatment of a persistent duodenal fistula using the Amplatzer septal occluder. *Endoscopy*. 2021;53(8):E311–E312. doi: 10.1055/a-1253-8101
- Jaguścik R, Walczak DA, Porzeżyńska J, Trzeciak PW. The use of negative pressure wound therapy (NPWT) in the management of enteroatmospheric fistula: Case report and literature review. *Pol Przegl Chir*. 2015;87(10):522–527. doi: 10.1515/pjs-2015-0098
- Giudicelli G, Rossetti A, Scarpa C, et al. Prognostic factors for enteroatmospheric fistula in open abdomen treated with negative pressure wound therapy: A multicentre experience. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(8):1328–1334. doi: 10.1007/s11605-017-3453-7
- Колченогов П.Д. Наружные кишечные свищи и их лечение. Москва: Медицина, 1964. 235 с. [Kolchenogov PD. External intestinal fistulas and their treatment. Moscow: Medicine; 1964. 235 p. (In Russ).]
- Богницкая Т.Н. Наружные кишечные свищи при острых хирургических заболеваниях брюшной полости: клинико-экспериментальное исследование: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27; Всесоюз. науч.-исслед. ин-т клинич. и эксперим. хирургии. Москва, 1977. 36 с. [Bognitskaya TN. External intestinal fistulas in acute surgical diseases of the abdominal cavity: Clinical and experimental study: 14.00.27; All-Union Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Surgery [dissertation abstract]. Moscow; 1977. 36 p. (In Russ).]
- Козлов И.З., Андросова Т.П. Кишечные свищи. В кн.: Наружные и внутренние свищи в хирургической клинике / под ред. Э.Н. Ванцяна. Москва: Медицина, 1990. С. 132–174. [Kozlov IZ, Androsova TP. Intestinal fistulas. In: External and internal fistulas in surgical clinic. Ed. by E.N. Vantsyan. Moscow: Medicine; 1990. P. 132–174. (In Russ).]
- Вицын Б.А., Блажитко Е.М. Сформированные и несформированные наружные кишечные свищи. Новосибирск: Наука, 1983. 144 с. [Vitsyn BA, Blagitko EM. Formed and unformed external intestinal fistulas. Novosibirsk: Nauka; 1983. 144 p. (In Russ).]
- Макаренко Т.П., Богданов А.В. Свищи желудочно-кишечного тракта. Москва: Медицина, 1986. 142 с. [Makarenko TP, Bogdanov AV. Fistulas of gastrointestinal tract. Moscow: Medicine; 1986. 142 p. (In Russ).]
- Каншин Н.Н. Несформированные кишечные свищи и гнойный перитонит: хирургическое лечение. Москва, 2007. 157 с. [Kanshin NN. Unformed intestinal fistulas and purulent peritonitis: Surgical treatment. Moscow; 2007. 157 p. (In Russ).]

22. Saleem A, Farsi A. Unusual techniques in the management of enteroatmospheric fistula. Report of a case. *Int J Surg Case Rep.* 2020;(75):292–296. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.09.024
23. Gross DJ, Smith MC, Zangbar-Sabegh B, et al. Challenge of uncontrolled enteroatmospheric fistulas. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2019;4(1):e000381. doi: 10.1136/tsaco-2019-000381
24. Eğin S, Gökçek B, Yeşiltaş M, et al. Management of enteroatmospheric fistula thanks to new isolation technique. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019;25(1):80–82. doi: 10.5505/tjtes.2018.45267
25. Zubair O, Slater K. Enteroatmospheric fistula repair in Ehlers-Danlos syndrome type IV: A novel management technique using ABRA device. *BMJ Case Rep.* 2020;13(9):e234670. doi: 10.1136/bcr-2020-234670
26. Sermoneta D. Combined management of open abdomen with enteroatmospheric fistula by negative pressure instill wound therapy and dermal matrix wound dressing. *Ann Ital Chir.* 2021;(10):S2239253X21036367.
27. Miranda LE, Miranda AC. Enteroatmospheric fistula management by endoscopic gastrostomy PEG tube. *Int Wound J.* 2017; 14(6):915–917. doi: 10.1111/iwj.12726
28. Pandit N, Jaiswal LS. Extreme small bowel enteroatmospheric fistula. *Indian J Surg.* 2018;80(1):96–97. doi: 10.1007/s12262-017-1719-7
29. Tatsuta K, Oshima T, Ishimatsu H, et al. The successful management for long-term intractable enteroatmospheric fistula: A case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2020;(57):253–256. doi: 10.1016/j.amsu.2020.07.044
30. Farooqi N, Tuma F. Intestinal fistula. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
31. Cowan KB, Cassaro S. Enterocutaneous fistula. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
32. Haapamäki MM. How to isolate an enteroatmospheric fistula in the open abdomen: A video vignette. *Colorectal Dis.* 2021; 23(9):2480–2482. doi: 10.1111/codi.15759
33. Gribovskaia-Rupp I, Melton GB. Enterocutaneous fistula: Proven strategies and updates. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016;29(2): 130–137. doi: 10.1055/s-0036-1580732
34. Huang J, Ren H, Jiang Y, et al. Technique advances in enteroatmospheric fistula isolation after open abdomen: A review and outlook. *Front Surg.* 2021;(7):559443. doi: 10.3389/fsurg.2020.559443
35. Ozer MT, Sinan H, Zeybek N, Peker Y. A simple novel technique for enteroatmospheric fistulae: Silicone fistula plug. *Int Wound J.* 2014;11(Suppl 1):22–24. doi: 10.1111/iwj.12308
36. Coccolini F, Ceresoli M, Kluger Y, Kirkpatrick A. Open abdomen and enteroatmospheric fistulae: An interim analysis from the International Register of Open Abdomen (IROA). *Injury.* 2019; 50(1):160–166. doi: 10.1016/j.injury.2018.09.040
37. Terzi C, Egeli T, Canda AE, Arslan NC. Management of enteroatmospheric fistulae. *Int Wound J.* 2014;11(Suppl 1): 17–21. doi: 10.1111/iwj.12288
38. Bittner R, Bingener-Casey J, Dietz U, Fabian M. International endohernia society (IEHS). Guidelines for laparoscopic treatment of ventral and incisional abdominal wall hernias (International Endohernia Society (IEHS): Part 1. *Surg Endosc.* 2014;28(1):2–29. doi: 10.1007/s00464-013-3170-6
39. Winder JS, Pauli EM. Comprehensive management of full-thickness luminal defects: The next frontier of gastrointestinal endoscopy. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(8):758–768. doi: 10.4253/wjge.v7.i8.758
40. Paradiso FV, Nanni L, Merli L, et al. Vacuum assisted closure for the treatment of complex wounds and enterocutaneous fistulas in full term and premature neonates: A case report. *Ital J Pediatr.* 2016;(42):2. doi: 10.1186/s13052-016-0210-6
41. Tuma F, Crespi Z, Wolff CJ, et al. Enterocutaneous fistula: A simplified clinical approach. *Cureus.* 2020;12(4):e7789. doi: 10.7759/cureus.7789
42. Gold SL, Cohen-Mekelburg S, Schneider Y, Steinlauf A. Perianal fistulas in patients with crohn's disease, part 1: Current medical management. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018;14(8):470–481.
43. Баранов А.И., Лецишин Я.М., Атаманов К.В., и др. Лапаростомия: история развития и технические аспекты выполнения // *Сибирское медицинское обозрение.* 2018. № 3. С. 34–42. [Baranov AI, Leshchishin YM, Atamanov KV, et al. Laparostomy: History of development and technical aspects of implementation. *Siberian Med Rev.* 2018;(3):34–42. (In Russ).] doi: 10.20333/2500136-2018-3-34-42
44. Ashkenazi I, Turégano-Fuentes F, Olsha O, Alfici R. Treatment options in gastrointestinal cutaneous fistulas. *Surg J (N Y).* 2017;3(1):e25–e31. doi: 10.1055/s-0037-1599273
45. Han X, Xu Z, Cao S, et al. The effect of somatostatin analogues on postoperative outcomes following pancreatic surgery: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(12):e0188928. doi: 10.1371/journal.pone.0188928
46. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48–79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
47. Picot D, Layec S, Seynhaeve E, et al. Chyme reinfusion in intestinal failure related to temporary double enterostomies and enteroatmospheric fistulas. *Nutrients.* 2020;12(5):1376. doi: 10.3390/nu12051376
48. Tang QQ, Hong ZW, Ren HJ, et al. Nutritional management of patients with enterocutaneous fistulas: Practice and progression. *Front Nutr.* 2020;(7):564379. doi: 10.3389/fnut.2020.564379
49. Badrasawi M, Shahar S, Sagap I. Nutritional management in enterocutaneous fistula. What is the evidence? *Malays J Med Sci.* 2015;22(4):6–16.
50. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D. Surviving sepsis campaign guidelines committee including the pediatric subgroup. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock-2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580–637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
51. Stevens P. Vacuum-assisted closure of laparostomy wounds: A critical review of the literature. *Int Wound J.* 2009;6(4): 259–266. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00614.x
52. Adaba F, Vaizey CJ, Warusavitarne J. Management of intestinal failure: The high-output enterostomy and enterocutaneous fistula. *Clin Colon Rectal Surg.* 2017;30(3):215–222. doi: 10.1055/s-0037-1598163
53. Bobkiewicz A, Walczak D, Smoliński S, Kasprzyk T. Management of enteroatmospheric fistula with negative pressure wound therapy in open abdomen treatment: A multicentre observational study. *Int Wound J.* 2017;14(1):255–264. doi: 10.1111/iwj.12597
54. Di Saverio S, Tarasconi A, Inaba K, Navsaria P. Open abdomen with concomitant enteroatmospheric fistula: Attempt to rationalize the approach to a surgical nightmare and proposal of a clinical algorithm. *J Am Coll Surg.* 2015;220(3):e23–33. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.11.020
55. Кригер А.Г., Кубышкин В.А., Берелавичус С.В., и др. Хирургическое лечение больных с тонкокишечными свищами // *Хирургия.* 2015. № 12. С. 86–95. [Krieger AG, Kubyshevskiy VA, Berelavichus SV, et al. Surgical treatment of patients with small intestinal fistulas. *Surgery.* 2015;(12):86–95. (In Russ).]
56. Берелавичус С.В., Стручков В.Ю., Ахтанин Е.А. Хирургия. Консервативный этап лечения больных с тонкокишечными свищами // *Хирургия.* 2020. № 6. С. 98–103. [Berelavichus SV, Struchkov VY, Akhtanin EA. Management of patients with enterocutaneous fistulae. *Surgery.* 2020;(6): 98–103. (In Russ).]
57. Huang JJ, Ren JA, Wang GF, et al. 3D-printed fistula stent designed for management of enterocutaneous fistula: An advanced strategy. *World J Gastroenterol.* 2017;23(41): 7489–7494. doi: 10.3748/wjg.v23.i41.7489
58. Jiang YG, Huang JJ, Liu Y, et al. Efficacy of 3D printed fistula stent in the treatment of enteroatmospheric fistula. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2021;24(10):904–909. doi: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201013-00557

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Ахтанин Евгений Александрович, к.м.н., н.с.;
адрес: Россия, 117997, Москва,
ул. Большая Серпуховская, д. 27;
ORCID: 0000-0002-1543-6419;
eLibrary SPIN: 8633-9555; e-mail: ahtanin.evgenii@mail.ru

Соавторы:

Марков Павел Викторович, д.м.н.;
ORCID: 0000-0002-9074-5676;
eLibrary SPIN: 6808-9492; e-mail: pvmarkov@mail.ru

Гоев Александр Александрович, к.м.н., м.н.с.;
ORCID: 0000-0001-9526-4604;
eLibrary SPIN: 9228-4380; e-mail: a_goev@mail.ru

Стручков Владимир Юрьевич, к.м.н., м.н.с.;
ORCID: 0000-0003-1555-1596;
eLibrary SPIN: 4996-7802;
e-mail: doc.struchkov@gmail.com

Мартirosян Тигран Арташесович, аспирант;
ORCID: 0000-0001-9114-1631;
eLibrary SPIN: 3837-7010; e-mail: robotik2015@gmail.ru

Шукуров Комилджон Усмонович, аспирант;
ORCID: 0000-0002-5109-0056;
eLibrary SPIN: 3124-3532; e-mail: shukurovku@gmail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Evgeny A. Akhtanin, MD, PhD, Research Associate;
address: 27 Bolshaya Serpukhovskaya street,
117997 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-1543-6419;
eLibrary SPIN: 8633-9555; e-mail: ahtanin.evgenii@mail.ru

Co-authors:

Pavel V. Markov, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-9074-5676;
eLibrary SPIN: 6808-9492; e-mail: pvmarkov@mail.ru

Aleksander A. Goev, MD, PhD, Junior Research Associate;
ORCID: 0000-0001-9526-4604;
eLibrary SPIN: 9228-4380; e-mail: a_goev@mail.ru

Vladimir Yu. Struchkov, MD, PhD, Junior Research Associate;
ORCID: 0000-0003-1555-1596;
eLibrary SPIN: 4996-7802;
e-mail: doc.struchkov@gmail.com

Tigran A. Martirosyan, Graduate Student;
ORCID: 0000-0001-9114-1631;
eLibrary SPIN: 3837-7010; e-mail: robotik2015@gmail.ru

Komildzhon U. Shukurov, Graduate Student;
ORCID: 0000-0002-5109-0056;
eLibrary SPIN: 3124-3532; e-mail: shukurovku@gmail.ru

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КАРДИОПРОТЕКЦИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ КАРДИОТОКСИЧНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ

А.К. Пересада, Д.П. Дундуа, А.Г. Кедрова, И.Н. Олейникова, А.В. Мастеркова

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

АННОТАЦИЯ

Препараты, используемые в лечении онкологических заболеваний, могут оказывать токсичное действие на различные органы и ткани, в том числе и на сердце. К поражению сердечной мышцы может привести не только монотерапия в высокой дозе, но и комбинация двух или трёх химиопрепаратов. Онкологические больные, получающие высокие дозы кардиотоксичных комбинированных противоопухолевых препаратов, имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений. В процессе лечения у них могут возникнуть различные нарушения ритма сердца, артериальные и венозные тромбозы, ишемия миокарда, клапанные поражения, артериальная гипертензия и, в частности, хроническая сердечная недостаточность. Важным аспектом является определение групп лиц с исходно высоким или очень высоким риском кардиотоксичности. Такие пациенты на весь срок проведения противоопухолевой терапии должны находиться под наблюдением кардиолога или мультидисциплинарной команды и проходить дообследования. Без необходимого лабораторного и инструментального контроля невозможно заранее предугадать развитие сердечной недостаточности, которая зачастую усложняет проведение жизненно важной химиотерапии, а в некоторых случаях и вовсе служит причиной её отмены. Оказалось, что своевременная кардиопротекция, направленная на профилактику дисфункции миокарда у онкологических больных, позволяет предотвратить развитие сердечной недостаточности и не прерывать пациентам необходимого лечения, особенно на поздней стадии заболевания. В случае верифицированной хронической сердечной недостаточности, которая возникла до начала химиотерапии или в процессе проведения противоопухолевого лечения, применяются препараты с доказанным клиническим эффектом — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторы. Постепенно накапливаются данные о значимом влиянии на регресс хронической сердечной недостаточности и других групп лекарственных препаратов, применяемых у онкологических больных. Задача данного обзора — кратко отразить механизмы кардиотоксичности при различных схемах химиотерапии, а также современные и будущие возможности кардиопротекции у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию.

Ключевые слова: кардиоонкология; кардиотоксичность; кардиопротекция; хроническая сердечная недостаточность; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа.

Для цитирования:

Пересада А.К., Дундуа Д.П., Кедрова А.Г., Олейникова И.Н., Мастеркова А.В. Современный взгляд на кардиопротекцию онкологических пациентов, получающих кардиотоксичную химиотерапию. *Клиническая практика*. 2023;14(4):75–87. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract567924>

Поступила 01.08.2023

Принята 10.11.2023

Опубликована online 30.11.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Систолическая дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность являются одними из наиболее серьёзных сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лечения, которые могут привести к ухудшению прогноза пациента, задержке или изменению схемы противоопухоле-

вого лечения, а в тяжёлых случаях — к прекращению приёма кардиотоксичных препаратов [1]. Наиболее часто систолическую дисфункцию левого желудочка вызывают препараты антрациклиновой группы (доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин), которые в дальнейшем, при формировании хронической сердечной недостаточности (ХСН), могут

CARDIOPROTECTION OF CANCER PATIENTS RECEIVING CARDIOTOXIC CHEMOTHERAPY — CURRENT STATUS

A.K. Peresada, D.P. Dundua, A.G. Kedrova, I.N. Oleynikova, A.V. Masterkova

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

ABSTRACT

Certain drugs used for the treatment of cancer can have a toxic effect on various organs and tissues, including the heart. Not only high-dose monotherapy can lead to damage to the heart muscle, but also a combination of two or three chemotherapy drugs can do so. Cancer patients receiving combination of potentially cardiotoxic anticancer therapy have an increased risk of cardiovascular complications. Heart rhythm disturbances, arterial and venous thrombosis, coronary heart disease, valvular lesions, arterial hypertension and, in particular, chronic heart failure may be induced by chemotherapy. An important aspect is to identify groups of individuals with an initially high or very high risk of cardiotoxicity. Such patients should be under the supervision of a cardiologist or a multidisciplinary team for the entire duration of antitumor therapy and undergo additional examinations. Without the necessary laboratory and instrumental monitoring, it is impossible to predict in advance the development of heart failure, which often complicates life-saving chemotherapy, and in some cases even causes its cancellation. It is turned out that cardioprotection aimed at preventing myocardial dysfunction in cancer patients can prevent the development of heart failure and not to interrupt patients' life-saving treatment even at a late stage of the disease. In the case of verified chronic heart failure, which occurred before the chemotherapy or during antitumor treatment, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and beta-blockers are used, drugs with a proven cardioprotective potential. Data is gradually accumulating on the significant effect of other groups of drugs used on the regression of chronic heart failure in cancer patients. The purpose of this review is to briefly outline the mechanisms of cardiotoxicity in various chemotherapy regimens, as well as current and future options for cardioprotection in cancer patients receiving cardiotoxic chemotherapy.

Keywords: *cardio-oncology; cardiotoxicity; cardioprotection; chronic heart failure; sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors.*

For citation:

Peresada AK, Dundua DP, Kedrova AG, Oleynikova IN, Masterkova AV. Cardioprotection of Cancer Patients Receiving Cardiotoxic Chemotherapy — Current Status. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):75–87. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract567924>

Submitted 01.08.2023

Revised 10.11.2023

Published online 30.11.2023

привести к антрациклиновой кардиомиопатии, а также препараты против рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (human epidermal growth factor receptor 2), HER2-таргетной терапии: трастузумаб, пертузумаб и др. Однако кардиотоксичность может развиваться и вследствие применения иных групп противоопухолевых препаратов или их комбинации [2].

ХСН относится к наиболее поздним проявлениям кардиотоксичности при лечении противоопухолевыми препаратами. ХСН при её развитии или прогрессировании не только значительно влияет на прогноз основного заболевания, даже в случае успешного лечения злокачественного новообразования, но и ухудшает качество жизни пациента.

Уровень смертности у данной категории больных по поводу сердечной недостаточности достигает 6% и превышает общую смертность в популяции в 10 раз [3]. Доказано, что на фоне лечения антрациклинами снижение сократимости левого желудочка в большинстве случаев возникало в течение 1 года от начала химиотерапии [4]. Различные исследования и многоцентровые реестры свидетельствуют о том, что пациенты с поздними проявлениями кардиотоксичности (свыше 5 лет после окончания курсов химиотерапии), на фоне постоянной противоопухолевой терапии имеют наименее благоприятный прогноз, чем пациенты, у которых сердечная недостаточность была вызвана иными причинами [5].

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, И ИХ КАРДИОТОКСИЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Антрациклины

Препараты этой группы являются высокоэффективными в терапии рака молочной железы, гемобластозов и сарком. Установлено, что антрациклины чаще других препаратов вызывают необратимое поражение кардиомиоцитов, определяемое как кардиотоксичность. Антрациклины внутри клетки связываются с ферментом топоизомераза IIb, нарушая синтез ДНК, дисфункцию митохондрий, что в дальнейшем ведёт к гибели клетки. В клетках злокачественной опухоли доксорубицин инициирует каскад реакций окисления липидов, белков, нуклеиновых кислот с помощью свободных радикалов, что ведёт к дисфункции и гибели клеток, опухолевые клетки перестают размножаться. Антрациклины напрямую действуют и на кардиомиоциты и вызывают их гибель [6]. Уменьшение количества функционально активных клеток миокарда приводит к снижению сократительной функции левого желудочка и развитию ХСН.

Кардиотоксичность может быть следствием нарушения коронарной микроциркуляции в связи с дисфункцией эндотелия под воздействием антрациклинов. При этом уменьшается плотность капилляров, снижается выработка и функция фибробластов, что снижает активность клеток-предшественников, их подвижность в зоне поражения и превращение в зрелые кардиомиоциты, т.е. страдает регенеративная функция сердца, что также приводит к снижению сократимости миокарда [7]. Программируемая гибель кардиомиоцитов (апоптоз), индуцируемая терапией антрациклинами, приводит к повышению уровня маркеров некроза в плазме крови [8], в частности тропонинов I и T.

Особенность антрациклинов в том, что они вызывают необратимое поражение миокарда. Отмечается чёткая дозозависимая связь: чем выше кумулятивная дозировка антрациклина, тем выше вероятность развития дисфункции миокарда [9], при этом нередко антрациклины невозможно заменить другими противоопухолевыми препаратами. Возникает вопрос, как защитить пациента от кардиотоксического эффекта антрациклинов? Оказалось, что антрациклиновую кардиотоксичность можно предотвратить. Исследования миланской группы свидетельствуют о том, что при раннем подключении кардиопротективной терапии

в большинстве случаев имеется возможность восстановления систолической функции сердца (либо полного, либо частичного), особенно при раннем выявлении дисфункции левого желудочка. Важно выявить признаки поражения сердечной мышцы на самых ранних её этапах, до клинических проявлений кардиотоксичности. Однако в некоторых случаях, особенно при высокодозовой терапии антрациклинами, процессы необратимы и появление сердечной недостаточности неизбежно [10].

Антимикротубулиновые препараты

Доцетаксел и паклитаксел (таксаны) активно используются в терапии различных злокачественных новообразований. Прямым кардиотоксическим действием препараты не обладают, и со стороны сердечно-сосудистой системы дисфункция левого желудочка и проявления ХСН относительно редки. Поэтому считается, что таксаны в целом относительно безопасны у пациентов с предшествующей дисфункцией миокарда. Однако при терапии данной группой препаратов могут возникать ишемия миокарда, нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. В ретроспективном исследовании с участием 139 афроамериканцев, получавших паклитаксел каждые 1–3 недели в дозировке от 75 до 200 мг/м², инфаркт миокарда развился в 6% случаев, ХСН — в 1% случаев в отдалённом периоде [11].

Алкилирующие агенты

Яркими представителями этой группы являются цисплатин, карбоплатин и циклофосфамид. В основном препараты используются при лечении рака яичников, однако входят в схемы лечения и при других локализациях онкологического процесса.

Циклофосфамид гораздо чаще остальных представителей данного класса (7–28%) вызывает дисфункцию левого желудочка, которая со временем может привести к ХСН. Дисфункция левого желудочка может развиться в очень короткий срок, даже в течение нескольких дней, особенно у пациентов пожилого возраста при болюсном введении или в комбинации с иными противоопухолевыми препаратами [12].

Цисплатин за счёт ухудшения митохондриальной функции, активации ретикулярного стресса в эндоплазматическом пространстве, активации системного воспаления и усиления синтеза активных форм кислорода может привести к апоптозу клетки. Несмотря на это, цисплатин редко приводит к ХСН [13].

Ингибиторы тирозинкиназы

Основными представителями этой группы препаратов являются трастузумаб, дазатиниб, иматиниб и лапатиниб, которые применяются для лечения HER2-положительного рака молочной железы и других новообразований. Данные препараты не обладают абсолютной селективностью, и помимо воздействия на рецепторы тирозинкиназы, которая участвует в процессе жизнедеятельности опухолевых клеток, они взаимодействуют с рецепторами тирозинкиназы здоровых клеток за счёт связывания гена *Abi* в миокарде, которое приводит в дальнейшем к активации каскада патологических процессов с участием и других киназ [14]. У трастузумаба, как правило, действие на кардиомиоциты обратимое: при его отмене функция миокарда восстанавливается. Чаще всего трастузумаб используется для длительного периода лечения (более 1 года), и поздних проявлений кардиотоксичности или развития ХСН не отмечается. Препарат часто используется после применения антрациклинов у пациентов с раком молочной железы, и, хотя его действие обратимо, суммарно препараты двух групп при одновременном воздействии могут снижать сократительную функцию левого желудочка в 27% случаев [15].

Ингибиторы RAF/MEK

Ингибиторы быстро прогрессирующей фибросаркомы (*rapidly accelerated fibrosarcoma*, RAF) — это группа препаратов, которая была одобрена для лечения метастатической меланомы с мутацией в гене *BRAF V600*. К основным препаратам данной группы относятся вемурафениб, дабрафениб и энкорафениб. Основными представителями ингибиторов митогенактивируемой протеинкиназы / внеклеточной сигнально-регулируемой киназы (*mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase*, MEK) являются траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб и селуметиниб, которые также продемонстрировали значительную клиническую эффективность у пациентов с меланомой, опухоль которых содержит мутацию в гене *BRAF V600*, и в настоящее время широко используются в сочетании с ингибиторами RAF [16].

Частота мутаций в гене *BRAF* при меланоме кожи варьирует от 50 до 80% [17]. Наиболее частой (69–94% случаев) разновидностью *BRAF*-мутаций является V600E — замена валина на глутаминовую кислоту в 600-м кодоне [18]. Комбинированная терапия ингибиторами BRAF и MEK способствует

значительному увеличению общей выживаемости у больных меланомой с BRAF-мутацией V600, а также ассоциируется со значительным долгосрочным эффектом [19, 20].

Большинство сердечно-сосудистых осложнений, вызванных приёмом ингибиторов MEK и RAF, по-видимому, связаны в большей степени с действием ингибитора MEK, причём ингибитор RAF усиливает токсические эффекты ингибитора MEK [21]. Среди основных проявлений кардиоваскулярной токсичности данной группы препаратов — артериальная гипертензия, тромбоэмболия лёгочной артерии, дисфункция левого желудочка, которые чаще всего наблюдаются при любой комбинации RAF и MEK, а также изменения на электрокардиограмме в виде удлинения скорректированного интервала QTc, что наблюдается только при одновременном применении кобиметиниба и вемурафениба [22]. Пациенты с имеющимися в анамнезе сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют более высокую частоту нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы во время лечения ингибиторами MEK и RAF. Кардиоваскулярная токсичность может проявиться в любое время, начиная с первого месяца лечения вплоть до двух лет после его окончания [23].

Ингибиторы VEGF

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) представляет собой сигнальный белок, который играет решающую роль в регуляции стимуляции опухолевого ангиогенеза, способствуя пролиферации и миграции эндотелия сосудов. Ингибирование сигнального пути VEGF осуществляется с использованием моноклональных антител против циркулирующего VEGF, а также низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы. Наиболее ярким представителем данной группы препаратов является бевацизумаб, механизм действия которого реализуется посредством нарушения связывания VEGF-A с тирозинкиназными рецепторами (VEGFR), воздействуя на все изоформы VEGF-A. Препарат часто используется в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами и в настоящее время активно применяется в лечении метастатического колоректального рака [24].

Основными проявлениями кардиоваскулярной токсичности ингибиторов VEGF являются артериальная гипертензия, развитие ХСН и удлинение интервала QTc.

Активация VEGF-рецепторов 2-го типа путём стимуляции NO-синтазы и последующей продукции оксида азота (NO) вызывает увеличение проницаемости сосудов и развитие вазодилатации [25]. Ингибиторы VEGF угнетают синтез NO, что и считается ведущим механизмом развития артериальной гипертензии на фоне терапии данными препаратами. Дополнительным механизмом повышения артериального давления на фоне приёма мультикиназных ингибиторов VEGF является повышение продукции мощного вазоконстриктора эндотелина-1, что наблюдалось на фоне терапии сунитинибом и регорафенибом. Терапия ингибиторами VEGF вызывает также снижение уровня свободного VEGF, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и нарушению регуляции гломерулярных эпителиальных клеток (подоцитов), приводя к развитию гипертензии и протеинурии [26].

Нарушение регуляции NO приводит к снижению пространственной плотности микрососудистых сетей, разрежению микроциркуляции. Предполагается, что уменьшение микроциркуляторного русла, будь то структурное или функциональное, приводит к повышению системного сосудистого сопротивления и гипертензии [27, 28]. Капиллярное разрежение также было показано в коже пальцев у пациентов, получавших бевацизумаб по поводу метастатического колоректального рака. Степень разрежения коррелировала с развитием артериальной гипертензии, а также с суммарной дозой бевацизумаба. Однако причинно-следственная связь между разрежением и артериальной гипертензией остаётся не до конца понятной [29]. Возможный вклад гормональных факторов в развитие гипертензии, вызванной ангиогенезом, продолжает изучаться. Помимо вышеперечисленных механизмов анти-VEGF-терапия приводит к сдвигу вправо кривой давление–натрийурез, нарушает экскрецию натрия, что способствует задержке жидкости и развитию объём-зависимой артериальной гипертензии [30]. В большинстве случаев протеинурия и артериальная гипертензия исчезают или значительно улучшаются при отмене терапии ингибиторами VEGF. Имеются сообщения об исчезновении протеинурии нефротического диапазона с прекращением лечения, но с ограниченным восстановлением фактической функции почек [31].

Незначительное удлинение интервала QTc встречается при применении сунитиниба, сорафениба и вандетаниба и, как правило, не приводит к развитию жизнеугрожающих нарушений ритма, за

исключением случаев применения вандетаниба, который в 16,4% случаев незначительно и в 3,7% случаев значительно удлинял интервал QTc [32].

Некоторые низкомолекулярные тирозинкиназы (например, сорафениб и сунитиниб) могут вызывать развитие фибрилляции предсердий [33]. Острые артериальные события (расслоение аорты, инсульт, артериальный тромбоз, острые коронарный синдром, спазм сосудов и венозная тромбоэмболия) также могут наблюдаться на фоне терапии ингибиторами VEGF (в среднем 1–5% случаев), за исключением применения бевацизумаба, который приводил к образованию венозных тромбозов в 12% случаев [34]. Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность развиваются реже и чаще всего имеют обратимый характер: регрессируют после отмены терапии [35]. Эти и другие проявления, а также частота встречаемости кардиотоксичности различных групп противоопухолевой терапии отражены в табл. 1.

Антиметаболиты

Самым распространённым представителем антиметаболитов является фторурацил, который часто используется в терапии рака молочной железы, а при других формах рака — в комбинации с иными противоопухолевыми препаратами. Препарат активирует свёртывающую систему крови, что увеличивает риск тромбообразования и может приводить к нестабильной стенокардии, острому инфаркту миокарда или тромбоэмболии лёгочной артерии. Описаны также случаи спазма коронарных артерий, миокардита и развития тяжёлой сердечной недостаточности [36, 79]. Отмечается дозозависимый эффект. В случае передозировки суммарной дозы фторурацила более 800 мг/м² частота проявлений кардиотоксичности достигает 10%, а смертность от сердечно-сосудистых осложнений — 2,2% [2].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

Это специальные моноклональные антитела, которые блокируют рецепторы и лиганды, участвующие в опосредованном ингибировании и ограничении активации цитотоксических Т-лимфоцитов. Механизм действия направлен на возобновление адекватного противоопухолевого иммунного ответа [37]. Одним из самых грозных проявлений кардиотоксичности этой группы препаратов является миокардит, в основе которого лежит аутоагрессия активированных Т-клеток против кардиомиоцитов,

Таблица 1 / Table 1

Частота встречаемости основных проявлений кардиотоксичности у различных групп препаратов, используемых при лечении онкологических заболеваний / Incidence of the main manifestations of cardiotoxicity for various groups of drugs used in the treatment of oncological diseases

Группа препаратов	Сердечно-сосудистые побочные эффекты	Частота возникновения
Антрациклины	ХСН или кардиомиопатия	Очень часто
	Различные формы ИБС	Часто
	Клапанные поражения	Часто
	Артериальная гипертензия	Редко
Антимикротубулиновые препараты	ХСН или кардиомиопатия	Редко
	Аритмия	Редко
Алкилирующие агенты	Различные формы ИБС	Очень часто
	Артериальная гипертензия	Часто
Ингибиторы тирозинкиназы	Аритмия	Часто
	Артериальная гипертензия	Очень часто
Ингибиторы RAF и MEK	ХСН или кардиомиопатия	Очень часто
	Различные формы ИБС	Часто
	Аритмия	Редко
	Клапанные поражения	Часто
	Артериальная гипертензия	Редко
Ингибиторы VEGF	ХСН или кардиомиопатия	Очень часто
	Различные формы ИБС	Очень часто
	Аритмия	Редко
	Венозные тромбозы	Часто
	Артериальная гипертензия	Часто
Антиметаболиты	Различные формы ИБС	Часто
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа	Венозные тромбозы	Редко
	Артериальная гипертензия	Редко
Таргетная терапия	ХСН или кардиомиопатия	Редко
	Артериальная гипертензия	Редко

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Note: ХСН — chronic heart failure; ИБС — ischemic heart disease.

имеющих общие антигенные рецепторы с опухолевыми клетками. Хотя встречаемость не так и велика — всего 0,04–1,14%, при длительном течении может развиваться необратимая кардиотоксичность с фульминантным миокардитом и в 0,4–4% случаев — сформироваться ХСН [38, 39].

Таргетная терапия

Основными препаратами данной группы являются ритуксимаб и трастузумаб. Ритуксимаб используется при онкогематологических заболеваниях. Это химерное моноклональное антитело человека/мыши, которое направлено против антигена CD20. По результатам различных исследова-

ний, данный препарат не обладает значимой кардиотоксичностью и не приводит к формированию ХСН [40].

Механизм действия трастузумаба связан с инактивацией рецептора к эпидермальному фактору роста человека на поверхности кардиомиоцита, вследствие чего нарушается взаимодействие с нейрегулином-1 и блокируется передача сигнала от клетки к клетке, активируются активные формы кислорода, изменяется структура клетки и запускается процесс апоптоза [41]. Нейрегулин-1 связывается с HER4-рецепторами, которые образуют гетеродимерный комплекс с HER2-рецепторами, в результате чего происходит фосфорилирование

тирозинкиназы, которая расположена на внутриклеточном домене HER2-рецепторов, что в свою очередь запускает внутриклеточную передачу сигнала от нейрегулина-1 [42]. Сам белок оказывает антиапоптотическое действие в ситуациях, когда в клетке обнаружен дисбаланс в связи с окислительными реакциями. Такое бывает при длительной высокодозовой терапии антрациклинами и при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы [43, 44]. Трастузумаб связывается с HER2-рецепторами, которые располагаются на поверхности кардиомиоцитов, и препятствует образованию гетеродимерного рецепторного комплекса, что приводит к уменьшению защитного действия нейрегулина-1. В итоге целого каскада реакций наступает клеточный дисбаланс, который приводит к развитию дисфункции сердечной мышцы. Доказано, что любая дисфункция сердца, связанная с применением трастузумаба, не является дозозависимой. Она может возникнуть в процессе лечения, но чаще всего проявляется после окончания терапии антрациклинами [45]. Систолическая функция на фоне терапии трастузумабом в большинстве случаев обратима в течение нескольких месяцев [46]. Описаны случаи повторного назначения противоопухолевого лечения трастузумабом на фоне восстановленной систолической функции левого желудочка с помощью кардиопротективной терапии [8].

КАРДИОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

На данный момент только два класса препаратов доказали свою эффективность в лечении ХСН у онкологических больных, получающих кардиотоксическую химиотерапию. По данным множества ретроспективных исследований и метаанализов, — это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и бета-адреноблокаторы.

По различным литературным данным, длительное применение бета-адреноблокаторов у больных раком молочной железы, которые проходят лечение препаратами антрациклиновой группы и трастузумабом, уменьшает риск развития и прогрессирования ХСН в течение 5 лет [47]. Однако было отмечено, что одномоментное назначение антрациклинов и трастузумаба повышает на 19% частоту развития дисфункции левого желудочка и ХСН, причём у 1/3 этих больных снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) сохраняется в течение как минимум 4 лет [48].

В одном из ретроспективных исследований, в котором участвовали 499 женщин с раком молочной железы, оценивалась комбинированная терапия иАПФ и бета-адреноблокаторами в рамках вторичной профилактики кардиотоксичности вследствие применения трастузумаба. В период с 3 до 12 месяцев от начала терапии отмечалось восстановление ФВ ЛЖ на 5%, что свидетельствует об эффективности данной комбинации препаратов в предотвращении ХСН и восстановлении сократительной функции сердца [49].

В крупном метаанализе с включением 46 265 пациентов с раком молочной железы показано, что пациенты, которые принимали иАПФ и бета-адреноблокаторы, имели лучшую выживаемость и меньшее количество осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в сравнении с контрольной группой, в которой кардиопротекция не проводилась [50].

Получены предварительные результаты исследования SAFE с включением четырёх групп пациентов с раком молочной железы, которые получали лечение антрациклинами или трастузумабом. Оценивалось влияние кардиопротективной терапии рамиприлом, бисопрололом или их комбинацией с целью профилактики кардиотоксичности. Промежуточные данные с участием 174 пациентов говорят о том, что двойная кардиопротективная терапия (иАПФ и бета-адреноблокаторы) через 12 месяцев приводит к меньшему снижению ФВ ЛЖ (4,4% в группе плацебо по сравнению с 3,0, 1,9 и 1,3% в группах рамиприла, бисопролола и комбинации рамиприла и бисопролола соответственно; $p=0,01$) и меньшему снижению продольной деформации миокарда (6,0% в группе плацебо и 1,5, 0,6 и 0,1% в группах рамиприла, бисопролола и комбинации рамиприла и бисопролола соответственно; $p < 0,001$) по данным эхокардиографии [51].

В крупном метаанализе PRISMA также оценивалась потенциальная польза применения иАПФ, БРА и бета-адреноблокаторов у пациенток с раком молочной железы, получающих терапию антрациклинами и/или трастузумабом [52]. Показано, что через 6 месяцев после завершения химиотерапии снижение ФВ ЛЖ было значительно меньше у пациентов на кардиопротективной терапии по сравнению с контрольной группой [SMD=-6,54 (95% ДИ -10,74...-2,34), $p=0,002$]. Через 1 год показатели были менее значимые, однако очевидный кардиопротективный эффект сохранялся [SMD=-5,37 (95% ДИ -9,31...-1,43), $p=0,008$]. В целом частота

развития сердечной недостаточности была ниже в группе исследования, чем в группе контроля [ОШ=0,12 (95% ДИ 0,03–0,45), $p=0,002$].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Почётное место в терапии ХСН, особенно с низкой ФВ ЛЖ, занимают антагонисты минералокортикоидных рецепторов. За счёт снижения фиброза миокарда и положительного влияния на альдостероновую систему их добавление к кардиопротективной терапии у онкологических пациентов, получающих кардиотоксичную химиотерапию, выглядит вполне оправданным. В одном из исследований у 83 пациенток с раком молочной железы было показано, что назначение спиронолактона одновременно с терапией антрациклинами сопровождалось менее значимым снижением ФВ ЛЖ и сохраняло диастолическую функцию от $67,0 \pm 6,1$ до $65,7 \pm 7,4$ ($p=0,094$) в группе спиронолактона и от $67,7 \pm 6,3$ до $53,6 \pm 6,8$ ($p < 0,001$) в контрольной группе соответственно [53]. Подобный дизайн был и в другом исследовании, в котором приняли участие 3285 пациентов, получавших терапию антрациклинами: также отмечены тенденция к меньшему снижению ФВ ЛЖ в группе спиронолактона (MD=12.80 [7,90; 17,70]), чем в группе контроля, и менее выраженный рост уровня высокочувствительного тропонина I (MD=-0,01 [-0,02; -0,01]) [54].

Статины

Возможность добавления статинов к стандартной терапии ХСН у пациентов, которые находятся на химиотерапии, изучалась в клиническом исследовании CARE, которое показало увеличение частоты рака молочной железы в основной группе на 8,16% [55]. Позже данные были расценены как ошибочные в связи с неравномерным распределением больных по группам исследования, низкой частотой рака молочной железы в группе плацебо и преобладанием факторов риска в одной из групп. Ни в каких последующих исследованиях не обнаружена чёткая взаимосвязь с приёмом статинов и увеличением частоты встречаемости рака молочной железы [56]. Высказано предположение, что статины способны уменьшать заболеваемость раком за счёт ингибирования клеточной пролиферации и снижения уровня общего холестерина. Однако подтверждений этой гипотезы пока не получено.

В крупном метаанализе 7 рандомизированных клинических и 9 обсервационных исследований с суммарным участием 7858 пациентов не доказано,

что приём статинов связан с увеличением частоты заболеваемости раком молочной железы [57]. Проведён ещё один крупный метаанализ с участием 76 759 пациентов: достоверной связи использования статинов с увеличением частоты заболеваемости раком молочной железы не выявлено [58]. И, наконец, по данным наблюдения программы WHI за 154 587 женщинами, среди которых выявлено 7430 случаев рака молочной железы, также не обнаружено никакой связи между приёмом статинов и численностью случаев рака молочной железы. Годовой коэффициент по раку молочной железы составлял 0,42% как среди больных, получавших статины, так и среди лиц, их не получавших [59].

В одном из когортных ретроспективных исследований изучалось влияние статинов на количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациенток с раком молочной железы, которые получали терапию трастузумабом. Было доказано, что пятилетняя частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности после приёма антрациклинов составила 1,2% (95% ДИ 0,5–2,6%) у женщин, принимавших статины, и 2,9% (95% ДИ 1,7–4,6%) в группе контроля ($p=0,01$) [60].

На данный момент накапливаются данные о том, что статины способны предотвращать развитие дисфункции левого желудочка при применении антрациклинов [61], однако данный тезис требует подтверждения в больших рандомизированных клинических исследованиях.

Ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина

Довольно перспективно выглядит применение комбинированного ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (препарат сакубитрил+валсартан, С/В) у пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка, которая развилась в связи с кардиотоксичной химиотерапией. Принимая во внимание полное нейрогуморальное ингибирование, снижение воспаления, проявлений окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, а также снижение дисбаланса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, препарат обладает кардиопротективными свойствами при использовании антрациклинов. На модели животных было показано, что С/В предотвращает развитие антрациклин-индуцированной дисфункции левого желудочка (снижение ФВ ЛЖ в группе С/В на 2% по сравнению с 9% в группе монотерапии доксорубицином за 6 недель наблюдения) [62].

Публикуются также первые немногочисленные сообщения об успешном применении С/В на относительно маленьких выборках пациентов. Согласно результатам пилотного исследования по эффективности и безопасности С/В у пациентов с ХСН, развившейся вследствие антрациклинсодержащей химиотерапии, данная терапия ассоциируется с улучшением систолической и диастолической функции левого желудочка на 6%, нейрогуморального и функционального статуса у пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями [63]. Тем не менее завершённых крупных исследований по данной тематике нет. Ожидаются результаты первого многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования PRADA II, которое направлено на изучение возможности предотвращения дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности путём назначения С/В пациентам с раком молочной железы, которым назначена химиотерапия антрациклинами [64].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа

На сегодняшний день имеется не так много данных о применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа (иНГКТ-2) с целью лечения ХСН у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию. Механизм их действия на кардиомиоциты до конца неясен, 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 [65]. иНГКТ-2 повышают уровень циркулирующих кетонов, вследствие чего улучшается митохондриальная функция, увеличивается продукция аденозинтрифосфата и растёт сократительная функция желудочков [66]. Эти и другие эффекты могут оказывать значимое влияние у онкологических больных во время и после проведения химиотерапии.

На экспериментальных моделях животных было показано, что эмпаглифлозин предотвращает доксорубицининдуцированную дисфункцию левого желудочка за счёт своего универсального многовекторного действия [67, 68]. Однако похожее исследование, но уже с канаглифлозином, не подтвердило эффекта, наблюдаемого у эмпаглиф-

лозина. Исследователи чётко установили, что канаглифлозин не оказывает существенного влияния на индуцированное поражение кардиомиоцитов [69].

При изучении влияния дапаглифлозина на экспериментальных моделях животных было показано, что в группе животных, которые вместе с доксорубицином получали дапаглифлозин, ФВ ЛЖ снижалась значительно медленнее (на 4%), чем в группе монотерапии доксорубицином (на 12%) [70].

Общедоступны и предварительные данные популяционного когортного ретроспективного исследования баз данных людей старше 65 лет с пролеченным сахарным диабетом и без предшествующей сердечной недостаточности, которые получали антрациклины в течение 4 лет. Ретроспективно отслежены 933 пациента, 99 из которых получали лечение иНГКТ-2. Период наблюдения составил в среднем 1,6 года. Зарегистрирована 31 госпитализация по поводу сердечной недостаточности в группе контроля, ни одной — в группе иНГКТ-2. Выставлено 93 новых диагноза сердечной недостаточности и выполнено 74 госпитализации с документально подтверждёнными сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако группы статистически не различались по частоте выявленных случаев сердечной недостаточности или сердечно-сосудистого заболевания. Не получено также и достоверной разницы по показателю общей смертности [71].

Уже опубликованы первые данные о применении иНГКТ-2 у онкологических пациентов с сахарным диабетом, которые получают терапию антрациклинами. По результатам одноцентрового ретроспективного исследования видно, что частота сердечно-сосудистых событий ниже среди пациентов, получающих иНГКТ-2, по сравнению с участниками контрольной группы (3 против 20%; $p=0,025$) [72]. Пациенты основной группы ($n=32$) также имели более низкую общую смертность по сравнению с участниками контрольной группы ($n=92$) (9 против 43%; $p < 0,001$). Отметим также, что в основной группе не было ни одного случая доксорубицининдуцированной дисфункции сердца. Несмотря на обнадеживающие предварительные данные, они требуют дальнейшего подтверждения в крупных многоцентровых исследованиях.

Профилактика антрациклиндуцированной кардиотоксичности

Получены сообщения об успешном применении липосомальных форм доксорубицина и препарата

дексразоксан в качестве профилактики антрациклиндуцированной кардиотоксичности.

Липосомальные формы доксорубицина представляют собой иные молекулы антрациклина, которые за счёт улучшения фармакокинетических параметров, таких как удлинение периода циркуляции и объёма распределения, показывают меньшую кардиотоксичность [73]. Данные метаанализа подтверждают, что некоторые липосомальные формы доксорубицина эффективны при лечении метастатического рака молочной железы, рака яичников и саркомы Капоши с лучшим профилем кардиопротекции по сравнению с обычными формами доксорубицина (ОШ=0,60; 95% ДИ 0,34–1,07) [74].

Механизм кардиопротекторного действия дексразоксана до конца неясен. Предполагается, что дексразоксан в кардиомиоцитах подвергается гидролизу с образованием свободного соединения, молекулы которого связывают ионы металлов, в частности железа, и препятствуют образованию комплекса антрациклин–железо, предотвращая тем самым образование кардиотоксичных свободных радикалов кислорода [75]. Кроме того, дексразоксан предотвращает образование комплексов между топоизомеразой IIβ и антрациклинами, снижая кардиотоксическое действие [76].

В одном из небольших исследований на фоне приёма дексразоксана не отмечалось случаев застойной сердечной недостаточности или иных сердечно-сосудистых событий у пациенток с раком молочной железы, проходящих химиотерапию антрациклинами с трастузумабом или без него. Более того, в группе дексразоксана отмечено снижение уровня высокочувствительных тропонинов в 2,5 раза, чем в группе контроля, без существенного влияния на исходы рака [77].

Американское общество клинической онкологии рекомендует рассматривать применение дексразоксана как одну из возможных стратегий, чтобы избежать кардиотоксического эффекта во время введения высоких доз антрациклинов при раке у взрослых [78]. Однако имеющихся данных недостаточно, и перед систематическим внедрением этой терапии в клиническую практику необходимы дальнейшие большие рандомизированные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты, используемые в лечении онкологических заболеваний, могут оказывать токсичное действие на различные органы и ткани, в том числе и на сердце. К поражению сердечной мышцы мо-

жет привести не только монохимиотерапия в высокой дозе, но и комбинация двух или трёх химиопрепаратов. Одним из самых тяжёлых проявлений данной токсичности является ХСН, которая зачастую усложняет проведение химиотерапии, а в некоторых случаях и вовсе служит причиной отмены противоопухолевого лечения.

Профилактика и своевременное лечение осложнений химиотерапии со стороны сердечно-сосудистой системы и, в частности, ХСН позволяют не прерывать жизнесохраняющее лечение у онкологических больных. На данный момент только два класса препаратов доказали свою эффективность в лечении и профилактике ХСН у онкологических больных, которые получают кардиотоксическую химиотерапию — это иАПФ или БРА и бета-адреноблокаторы. В будущем арсенал кардиопротективных средств с доказанной эффективностью будет только расширяться.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Вклад авторов. *А.К. Пересада* — дизайн работы, написание текста, поисково-аналитическая работа; *Д.П. Дундуа* — написание и редактирование текста; *А.Г. Кедрова, И.Н. Олейникова* — обсуждение и редактирование текста; *А.В. Мастеркова* — написание текста, поисково-аналитическая работа. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. *A.K. Peresada* — research design, text writing, search and analytical work; *D.P. Dundua* — writing and text editing; *A.G. Kedrova, I.N. Oleynikova* — discussion and text editing; *A.V. Masterkova* — text writing, search and analytical work. All authors made a substantial

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(11):620. doi: 10.1038/nrcardio.2015.133
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz RD, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
3. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность // *Сердечная недостаточность.* 2017. Т. 18, № 1. С. 3–40. [Mareev Vyu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations. Chronic heart failure. *Russian Heart Failure J.* 2017;18(1):3–40. (In Russ).] doi: 10.18087/RHFJ.2017.1.2346
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891–975. doi: 10.1002/ejhf.592
5. Plana J, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063–1093. doi: 10.1093/ehjci/jeu192
6. Sawyer D, Lenihan D. Managing heart failure in cancer patients. In: D. Mann, G. Felker. Heart failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. P. 689–696.
7. Chen MH, Colan SD, 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
8. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing highdose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749–2754. doi: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC
9. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710–717. doi: 10.7326/0003-4819-91-5-710
10. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981–1988. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
11. Kamineni P, Prakasa K, Hasan SP, et al. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(10):977–981.
12. Kurauchi K, Nishikawa T, Miyahara E, et al. Role of metabolites of cyclophosphamide in cardiotoxicity. *BMC Res Notes.* 2017;(10): 406. doi: 10.1186/s13104-017-2726-2
13. Ma H, Jones KR, Guo R, et al. Cisplatin compromise's myocardial contractile function and mitochondrial ultrastructure: Role of endoplasmic reticulum stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37(4):460–465. doi: 10.1111/j.1440-1681.2009.05323
14. Kerkela R, Grazette I, Yacolti R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinibmesylate. *Nat Med.* 2006; 12(8):908–916. doi: 10.1038/nm1446
15. Asawaer M., Riaz I., Carli S., Singh P. Пероральный прием ингибиторов тирозинкиназы и ингибиторов мишени рапа-

- мицина млекопитающих связан с кардиотоксическими эффектами // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2014. Т. 2, № 4. С. 12–25. [Asawaer M, Riaz I, Carli S, Singh P. Oral administration of tyrosine kinase inhibitors and rapamycin target inhibitors by mammals is associated with cardiotoxic effects. *Int J Heart Vascular Dis.* 2014;2(4):12–25. (In Russ).] doi: 10.24412/2311-1623-2014-4-12-25
16. Ammar UM, Abdel-Maksoud MS, Oh CH. Recent advances of RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) inhibitors as anti-cancer agents. *Eur J Med Chem.* 2018;(158):144–166. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.09.005
17. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В., и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF // *Архив патологии.* 2014. Т. 76, № 3. С. 65–73. [Frank GA, Zavalishina LE, Kekeeva TV, et al. The first All-Russian molecular epidemiological study of melanoma: results of the analysis of mutations in the BRAF gene. *Arch Pathology.* 2014;76(3):65–73. (In Russ).]
18. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949–954. doi: 10.1038/nature00766
19. Sullivan R, LoRusso P, Boerner S, et al. Achievements and challenges of molecular targeted therapy in melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015;177–186. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.177
20. Czarnecka AM, Bartnik E, Fiedorowicz M, et al. Targeted therapy in melanoma and mechanisms of resistance. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4576. doi: 10.3390/ijms21134576
21. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(8):e198890. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8890
22. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: A position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945–1960. doi: 10.1002/ejhf.1920
23. Banks M, Crowell K, Proctor A, et al. Cardiovascular effects of the MEK inhibitor, trametinib: A case report, literature review, and consideration of mechanism. *Cardiovasc Toxicol.* 2017;17(4): 487–493. doi: 10.1007/s12012-017-9425-z
24. Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Быканова А.М., и др. Проблема бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии как явление кардиотоксичности у пациентов с колоректальным раком // *Современные проблемы науки и образования.* 2022. № 4. С. 114. [Mal GS, Artyushkova EB, Bykanova AM, et al. The problem of bevacizumab-induced arterial hypertension as a phenomenon of cardiotoxicity in patients with colorectal cancer. *Modern Problems Sci Educat.* 2022;(4):114. (In Russ).] doi: 10.17513/spno.31949
25. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system. *Circulation.* 2011;124(15):1687–1691. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992230
26. Hayman SR, Leung N, Grande JP, et al. VEGF inhibition, hypertension and renal toxicity. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(4): 285–294. doi: 10.1007/s11912-012-0242-z
27. Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension: A disease of the microcirculation? *Hypertension.* 2006;48(6):1012–1017. doi: 10.1161/01.HYP.0000249510.20326.72
28. Steeghs N, Gelderblom H, Roodt JO, et al. Arterial hypertension and depression during treatment with telatinib, a small molecule angiogenesis inhibitor. *Clin Cancer Res.* 2008;14(11):3470–3476. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5050
29. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, et al. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol.* 2008;19(5):927–934. doi: 10.1093/annonc/mdm550
30. Touyz RM, Lang NN, Herrmann J, et al. Recent advances in hypertension and cardiovascular toxicities with vascular

- endothelial growth factor inhibition. *Hypertension*. 2017;70(2):220226. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08856
31. Takahashi D, Nagahama K, Tsuura Y, et al. Sunitinib-induced nephrotic syndrome and irreversible renal dysfunction. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(2):310–315. doi: 10.1007/s10157-011-0543-9
 32. Zang J, Wu S, Tang L, et al. Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(2):e30353. doi: 10.1371/journal.pone.0030353
 33. Alexandre J, Salem JE, Moslehi J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: Analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(4):312–320. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa037
 34. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension*. 2018;71(2):e1–e8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271
 35. Uraizee I, Cheng S, Moslehi J. Reversible cardiomyopathy associated with sunitinib and sorafenib. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1649–1650. doi: 10.1056/NEJMc1108849
 36. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: A position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1966–1983. doi: 10.1002/ehf.2017
 37. Кулиева А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., и др. Сердечно-сосудистые осложнения при применении ингибиторов иммунных контрольных точек // *Качественная клиническая практика*. 2019. № 4. С. 55–65. [Kulieva AA, Emelina EI, Gendlin GE, et al. Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors. *Good Clinical Practice*. 2019;(4):55–65. (In Russ).] doi: 10.1016/2588-0519-2019-4-55-65
 38. Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, et al. The evolving immunotherapy landscape and the epidemiology, diagnosis, and management of cardiotoxicity: JACC: CardioOncology primer. *JACC CardioOncol*. 2021;3(1):35–47. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.012
 39. Chen DY, Huang WK, Chien-Chia Wu V, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets acka-oncology. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(10):1461–1475. doi: 10.1016/j.jfma.2019.07.025
 40. Passalia C, Minetto P, Arboscello E, et al. Cardiovascular adverse events complicating the administration of rituximab: Report of two cases. *Tumori*. 2013;99(6):288e–292e. doi: 10.1700/1390.15471
 41. El-Zarrad MK, Mukhopadhyay P, Mohan N, et al. Trastuzumab alters the expression of genes essential for cardiac function and induces ultrastructural changes of cardiomyocytes in mice. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79543. doi: 10.1371/journal.pone.0079543
 42. Boyd A, Stoodley P, Richards D, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175544. doi: 10.1371/journal.pone.0175544
 43. Plana J, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063–1093. doi: 10.1093/ehjci/jeu192
 44. Popat S, Smith IE. Therapy insight: Anthracyclines and trastuzumab: The optimal management of cardiotoxic side effects. *Nat Clin Prac Oncol*. 2008;5(6):324–335. doi: 10.1038/nncponc1090
 45. Cardinale D, Caruso V, Cipolla CM. The breast cancer patient in the cardiooncology unit. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl. 35):S4306–S4322. doi: 10.21037/jtd.2018.10.06
 46. Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):809. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.061
 47. Seisean S, Seisean A, Alan N, et al. Cardioprotective effects of β -adrenoreceptor blockade inpatients 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
 48. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al.; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273–1283. doi: 10.1056/NEJMoa0910383
 49. Oliva S, Cioffi G, Frattini S, et al. Italian Cardio-Oncological Network. Administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors and β -blockers during adjuvant trastuzumab chemotherapy for nonmetastatic breast cancer: Marker of risk or cardioprotection in the real world? *Oncologist*. 2012;17(7):917–924. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0445
 50. Raimondi S, Botteri E, Munzone E, et al. Use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers and breast cancer survival: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;139(1):212–219. doi: 10.1002/ijc.30062
 51. 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
 52. Elghazawy H, Prasad VH, Verma V, et al. The role of cardioprotective agents in cardio-preservation in breast cancer patients receiving Anthracyclines \pm Trastuzumab: A meta-analysis of clinical studies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;(153):103006. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103006
 53. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, et al. Protective effects of spironolactone against ackacycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):81–89. doi: 10.1002/ehf.196
 54. Mir A, Badi Y, Bugazia S, et al. Efficacy and safety of cardioprotective drugs in chemotherapy-induced cardiotoxicity: An updated systematic review & network meta-analysis. *Cardiooncology*. 2023;9(1):10. doi: 10.1186/s40959-023-00159-0
 55. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001–1009. doi: 10.1056/NEJM199610033351401
 56. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: Meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One*. 2012;7(1):e29849. doi: 10.1371/journal.pone.0029849
 57. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, et al. Use of statins and breast cancer: A metaanalysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8606–8612. doi: 10.1200/JCO.2005.02.7045
 58. Undela K, Srikanth V, Bansal D. Statin use and risk of breast cancer: A meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(1):261–269. doi: 10.1007/s10549-012-2154-x
 59. Desai P, Chlebowski R, Cauley JA, et al. Prospective analysis of association between statin use and breast cancer risk in the women's health initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(10):1868–1876. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0562
 60. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, et al. Statin exposure and risk of heart failure after anthracycline-or trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer: A propensity score-matched cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(2):e018393. doi: 10.1161/JAHA.119.018393
 61. Ma Y, Yuan Q, Aizeze A, et al. Statins to prevent anthracyclines-induced cardiotoxicity. *Austin Cardio*. 2023;8(1):1037.
 62. Boutagy NE, Feher A, Pfau D, et al. Dual angiotensin receptor-nepriylsin inhibition with sacubitril/valsartan attenuates systolic dysfunction in experimental doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2020;2(5):774–787. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.007
 63. Вицня 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 // *Эф-*

- фективная фармакотерапия. 2020. Т. 16, № 18. С. 108–120. [Vitsenya MV, Potekhina AV, Gavryushina SV, 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
64. Mecinaj A, Gulati G, Heck SL, et al. Rationale and design of the Prevention of cArabic Dysfunction during Adjuvant breast cancer therapy (PRADA II) trial: A randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Cardiooncology.* 2021;7(1):33. doi: 10.1186/s40959-021-00115-w
65. Zelniker TA, 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
66. Verma S, Rawat S, Ho KL, 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.jacbs.2018.07.006
67. Sabatino J, De Rosa S, Tammè L, et al. Empagliflozin prevents doxorubicin-induced myocardial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):66. doi: 10.1186/s12933-020-01040-5
68. Quagliariello V, de Laurentiis M, Rea D, et al. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):150. doi: 10.1186/s12933-021-01346-y
69. Shi H, Zeng Q, Wei Y, et al. Canagliflozin is a potential cardioprotective drug but exerts no significant effects on pirarubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Mol Med Rep.* 2021;24(4):703. doi: 10.3892/mmr.2021.12342
70. Ulasan S, Gülle K, Peynirci A, et al. Dapagliflozin may protect against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Anatol J Cardiol.* 2023;27(6):339–347. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.2825
71. Abdel-Qadir H, Carrasco R, Austin PC, et al. The association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with cardiovascular outcomes in anthracycline-treated patients with cancer. *JACC Cardio Oncology.* 2023;5(3):318–328. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.011
72. Gongora CA, Drobni ZD, Silva TQ. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and cardiac outcomes among patients treated with anthracycline. *JACC Heart Fail.* 2022;10(8):559–567. doi: 10.1016/j.jchf.2022.03.006
73. Березов Т.Т., Яглова Н.В., Чехонин В.П. Липосомальные формы антрациклиновых антибиотиков // *Биомедицинская химия.* 2004. Т. 50, № 5. С. 412–419. [Berezov TT, Yaglova NV, Chehonin VP. Liposomal forms of anthracycline antibiotics. *Biomed Chemistry.* 2004;50(5):412–419. (In Russ).]
74. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, et al. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: A Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2015;51(16):2314–2320. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.031
75. Hasinoff BB, Kuschak TI, Yalowich JC, et al. A QSAR study comparing the cytotoxicity and DNA topoisomerase II inhibitory effects of bisdioxopiperazine analogs of ICRF-187 (dexrazoxane). *Biochem Pharmacol.* 1995;50(7):953–958. doi: 10.1016/0006-2952(95)00218-0
76. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP. Topoisomerase II beta mediated DNA double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res.* 2007;67(18):8839–8846. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1649
77. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004;351(2):145–153. doi: 10.1056/NEJMoa035153
78. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):893–911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400
- Алябьева А.А., Маль Г.С. Кардиотоксические эффекты, вызванные применением антиметаболитов в химиотерапии онкологических заболеваний // *CardioСоматика.* 2021. Т. 12, № 3. С. 177–182. [Aliab'eva AA, Mal GS. Cardiotoxic effects induced by the use of antimetabolites in the chemotherapy of oncological diseases. *Cardiosomatics.* 2021;12(3):177–182. (In Russ).] doi: 10.26442/22217185.2021.3.201098

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Пересада Антон Константинович;

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

ORCID: 0000-0001-7128-0183;

e-mail: tony.peresada@yandex.ru

Соавторы:

Дундуа Давид Петрович, д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0001-7345-0385;

e-mail: david.doundoua@gmail.com

Кедрова Анна Генриховна, д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0003-1031-9376;

eLibrary SPIN: 3184-9760; e-mail: kedrova.anna@gmail.com

Олейникова Ирина Николаевна, к.м.н.;

ORCID: 0000-0002-2595-1908;

eLibrary SPIN: 9272-9336; e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

Мастеркова Анна Владимировна;

ORCID: 0009-0008-7889-8902;

e-mail: anamasterkova@yandex.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Anton K. Peresada;

address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0001-7128-0183;

e-mail: tony.peresada@yandex.ru

Co-authors:

David P. Doundua, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0001-7345-0385;

e-mail: david.doundoua@gmail.com

Anna G. Kedrova, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0003-1031-9376;

eLibrary SPIN: 3184-9760; e-mail: kedrova.anna@gmail.com

Irina N. Oleynikova, MD, PhD;

ORCID: 0000-0002-2595-1908;

eLibrary SPIN: 9272-9336; e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

Anna V. Masterkova;

ORCID: 0009-0008-7889-8902;

e-mail: anamasterkova@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ИЗМЕНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА, НА МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА

М.А. Омарова^{1, 2}, А.Н. Бойко^{1, 2}

¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Российская Федерация

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

АННОТАЦИЯ

На протяжении последних десятилетий обнаружено, что сообщество микроорганизмов, населяющих кишечник и известных как «кишечная микробиота», тесно связано со здоровьем и заболеваниями человека, отчасти в результате влияния на системные иммунные реакции. Накопленные данные показывают, что такое влияние на иммунную систему значимо при нейровоспалительных заболеваниях, таких как рассеянный склероз, и что модуляция микробиоты кишечника может выступать потенциальной терапевтической целью при этих состояниях. В последние годы в литературе появляется всё больше работ, посвящённых изучению роли микробиоты в развитии различных патологических процессов в центральной нервной системе, в том числе патологического процесса при рассеянном склерозе посредством оси мозг-кишечник. В этой связи представляется интересным вопрос поиска путей влияния на микробиом. Помимо уже имеющихся попыток воздействия с помощью антибиотиков, пробиотиков, а также трансплантации фекальной микробиоты, особый интерес вызывает поиск иных путей влияния на микробиом, в том числе с использованием терапии, изменяющей течение рассеянного склероза. Целью обзора является обобщение текущих данных по изучению влияния на микробиом кишечника препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза.

Ключевые слова: микробиом кишечника; ось кишечник-мозг; рассеянный склероз; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

Для цитирования:

Омарова М.А., Бойко А.Н. Влияние препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на микробиом кишечника. *Клиническая практика*. 2023;14(4):88–93.
doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract623044>

Поступила 07.11.2023

Принята 06.12.2023

Опубликована online 28.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия распространённость случаев рассеянного склероза (РС) увеличилась [1, 2]. Число пациентов могло вырасти из-за увеличения продолжительности жизни, а также вследствие более точной диагностики и лучшего качества терапии, что привело к накоплению пациентов в популяции. Точная диагностика обусловлена применением современных методов, в частности магнитно-резонансной томографии, и связана с постоянной переоценкой их критериев для достижения оптимальной чувствительности и специфичности [3, 4]. Усилия медицинских сообществ всего мира, направленные на разработку и применение универсальных регистров и баз данных пациентов, привели к более раннему выявлению заболевания, что также способствовало увеличению частоты РС [5]. В течение последних десятилетий в некоторых этнических группах отмечен

реальный рост заболеваемости РС [1, 6, 7]. Согласно гипотезе гигиены, развитие цивилизации и технический прогресс привели к улучшению общих условий жизни для некоторых этнических групп населения, и это улучшение может быть связано с увеличением частоты случаев РС. Другой вероятный сценарий заключается в том, что в XXI веке в патогенезе заболевания возросла относительная значимость факторов окружающей среды.

При РС существенный вклад в риск развития вносят генетические факторы, особенно специфические полиморфизмы главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС), а именно системы человеческого лейкоцитарного антигена (human leukocyte antigens, HLA). Однако даже с учётом кумулятивного эффекта этих полиморфизмов влияние генетического фактора в целом составляет не более 30% риска в разви-

EFFECTS OF DISEASE-MODIFYING DRUGS IN MULTIPLE SCLEROSIS ON THE GUT MICROBIOME

M.A. Omarova^{1, 2}, A.N. Boyko^{1, 2}

¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Over the past decade, the scientific research has shown that the community of microorganisms that inhabit the gut, known as the gut microbiota, is closely linked to human health and disease, in part as a result of its influence on the systemic immune responses. The accumulated evidence suggests that these effects on the immune system are significant in neuroinflammatory diseases such as multiple sclerosis, and that modulation of the gut microbiota may be a potential therapeutic target in these conditions. In recent years, more and more studies have been appearing devoted to the role of microbiota in the development of various pathological processes in the central nervous system, including multiple sclerosis, through the brain-gut axis. In this regard, the question of finding ways to influence the microbiome is interesting. In addition to the existing attempts through the use of probiotics and fecal microbiota transplantation, of particular interest is the search for other ways of influencing the microbiome, including the effect of multiple sclerosis modifying therapies on the microbiota's composition. The purpose of this review is to summarize the current evidence investigating the effects of disease-modifying treatment on the gut microbiome.

Keywords: gut microbiome; gut-brain axis; multiple sclerosis; disease-modifying treatment.

For citation:

Omarova MA, Boyko AN. Effects of Disease-Modifying Drugs in Multiple Sclerosis on the Gut Microbiome. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):88–93. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract623044>

Submitted 07.11.2023

Revised 06.12.2023

Published online 28.12.2023

тии РС [8]. Факторы окружающей среды, безусловно, вовлечены в патогенез заболевания и включают условия образа жизни, такие как курение, уровень физической активности, диета и состав микробиоты кишечника [9].

Ось кишечник-мозг признана двунаправленной системой связи от центральной нервной системы к кишечнику, и наоборот. Эта коммуникация опосредуется нейрональными связями, нейроэндокринными сигналами, общими гуморальными сигналами и передачей сигналов иммунной системой [10]. Всё больше данных подтверждают связь риска развития и особенностей течения РС с составом микробиома кишечника [11].

Для РС характерно снижение микробного разнообразия, что приводит к нарушению кишечного барьера и предрасполагает, таким образом, к системным провоспалительным реакциям, в том числе в нервной ткани [12]. За последние 5 лет несколько клинических исследований представили доказательства того, что при РС микробиом кишечника изменяется. Однако клиническая значимость этого феномена неясна: способствуют ли эти изменения предрасположенности к заболева-

нию, или они оказывают относительный защитный эффект [13–15]. В исследованиях методом случай-контроль с использованием метагеномного анализа рРНК 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты были выявлены различные изменения состава микробиоты кишечника [16, 17]. Дальнейшие исследования подтвердили связь активности РС с изменением относительной численности микробов в кишечнике, при этом, по нашим данным, *Firmicutes* и *Bacteroidetes* демонстрируют более высокую относительную численность [18–20].

Целью данного обзора является обобщение текущих данных по изучению влияния препаратов, изменяющих течение РС, на микробиом кишечника пациентов с РС.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ПРЕПАРАТЫ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), снижают активность патологического процесса. Известно, что некоторые из этих препаратов изменяют профиль микробиоты кишечника [21]. ПИТРС могут оказывать ингибирующее влияние на рост

Clostridium in vitro, и этот эффект потенцирует противовоспалительное действие препаратов [22, 23]. Так, для диметилфумарата и терифлуномида был выявлен бактериостатический, а для финголимода — бактерицидный эффект. Полученные данные позволили представить потенциальные механизмы действия этих препаратов, которые могут быть использованы как дополнительные [24].

Интерферон-β

Интерферон-β (IFN-β) относится к ПИТРС первой линии с умеренной эффективностью, но высокой безопасностью, регулирующим иммунные реакции в ответ на воздействие антигенов (бактериальных, вирусных и др.) [25]. IFN-β оказывает влияние на местный иммунитет кишечника. При лечении IFN-β пневмококковой инфекции на модели мышей происходило усиление регуляции белковых плотных соединений в эндотелиальном слое сосудов и эпителии лёгких, что снижало проницаемость гематолёгочного барьера и способствовало предотвращению инвазии пневмококковой инфекции [26]. Дендритные клетки после стимуляции микробиотой кишечника продуцируют IFN-β. Препарат способен также опосредовать пролиферацию Т-регуляторных клеток в кишечнике [27]. Исследование случай-контроль, где изучалось действие IFN-β у пациентов с ремиттирующим РС, показало увеличение содержания у них известного пробиотика *Prevotella*, что было сопоставимо с группой условно здоровых участников, тогда как у нелеченных пациентов наблюдалось снижение содержания пробиотиков [28].

Глатирамера ацетат

Глатирамера ацетат также является препаратом первой линии ПИТРС, применяемым при РС. Известно, что глатирамера ацетат, в соответствии со своими противовоспалительными свойствами, уменьшает повреждение толстой кишки на экспериментальной модели колита, вызывая снижение уровня фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и сопутствующее увеличение клеток Tregs, продуцирующих интерлейкин 10 (IL-10) и трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) [29]. При экспериментальном аутоиммунном энцефалите введение глатирамера ацетата улучшало фенотип заболевания с увеличением количества *Prevotella* в кишечнике, а введение препарата в сочетании с колонизацией желудочно-кишечного тракта живыми *Prevotella* приводило к дальнейшему ослаблению РС [30]. Лечение глатирамера ацетатом у пациентов с ремиттирующим

РС оказывает влияние на относительную численность микробиоты кишечника, особенно семейств *Lachnospiraceae* и *Veillonellaceae* [31]. Аналогичным образом в другом исследовании случай-контроль у пациентов с ремиттирующим РС, получавших глатирамера ацетат, сообщалось об изменениях в составе микробиома кишечника по отношению к нескольким *Clostridium* [32].

Диметилфумарат

Диметилфумарат — это препарат для лечения псориаза, который был одобрен в качестве ПИТРС первой линии при ремиттирующем РС. Диметилфумарат увеличивает содержание пробиотиков и тем самым стабилизирует кишечный барьер, что было показано в экспериментальной модели. При введении диметилфумарата крысам линии Льюиса в экспериментальной модели РС (экспериментальный аутоиммунный энцефалит) под действием галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT) происходило снижение экспрессии толл-подобного рецептора 4 (toll-like receptor 4, TLR-4), снижение IFN-γ и увеличение экспрессии транскрипционного фактора Foxp-3+ в собственной пластинке кишечника и увеличение CD4+CD25+ Treg в пейеровых бляшках [33]. Связь между лечением диметилфумаратом и снижением количества *Clostridia* и *Firmicutes*, увеличением числа *Bacteroidetes*, по сравнению с пациентами, которые не получали диметилфумарат, была выявлена и в исследовании случай-контроль [33].

Натализумаб

Натализумаб относится к ПИТРС с высокой эффективностью, благодаря чему используется для лечения ремиттирующего РС с высокой активностью заболевания. Натализумаб по механизму действия представляет собой моноклональное антитело, которое действует на альфа-4-интегрин Т-лимфоцитов. Интегрины, в свою очередь, обладают тканеспецифичностью: в центральной нервной системе экспрессируется альфа-4b1-интегрин, а в кишечнике — альфа-4b7-интегрин. Натализумаб не обладает избирательностью и, блокируя прохождение Т-лимфоцитов в центральной нервной системе, ингибирует их циркуляцию и в кишечнике. Натализумаб эффективен не только при лечении РС, но и других патологий, таких как болезнь Крона [34]. У мышей введение альфа-4b7-интегрин вызывало увеличение количества Т17-лимфоцитов в периферической крови и тем самым улучшало течение экспериментального аутоиммунного энцефалита [35]. В осно-

ве механизма устойчивости к экспериментальному аутоиммунному энцефалиту у этих мышей лежит преимущественное сосредоточение аутореактивных Т-лимфоцитов в кишечнике (механизм иммунной толерантности) [35]. Предполагается, что для больных РС можно выделить дополнительный механизм действия натализумаба — снижение стимуляции антигенами микробного происхождения периферической иммунной системы благодаря ингибированию циркуляции Т-лимфоцитов в кишечнике.

Финголимод

Ещё один препарат из группы ПИТРС с высокой эффективностью, который используется для лечения ремиттирующего РС с высокой активностью. Финголимод является агонистом сфингозин-1-фосфата (sphingosine-1-phosphate, S1P), который действует на 4 рецептора S1P в различных типах клеток и разных органах. Финголимод связывается с рецепторами S1P и приводит к снижению их экспрессии. Экспрессия S1P-рецепторов позволяет лимфоцитам (наивным и активированным) выйти из лимфатических узлов, а финголимод тормозит этот процесс, блокируя тем самым выход лимфоцитов в периферический кровоток. Исследование по влиянию лигандов S1P при болезни Крона показало улучшение миграции иммунных клеток через кишечник [36]. В одной из моделей экспериментального колита показано такое же противовоспалительное действие финголимода [37]. S1P регулирует воспалительные реакции посредством влияния на трансмиграцию лимфоидных клеток из собственной пластинки кишечника в периферический кровоток и другие органы лимфатической системы [38]. В экспериментальной работе на мышинной модели поражения кишечника, сходные с изменениями кишечника при болезни Паркинсона (в результате отложения альфа-синуклеина), финголимод показал улучшение моторики кишечника и приводил к увеличению уровня нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [39]. Финголимод ингибирует рост *Clostridium*, оказывая антимикробное действие [40], в том числе оказывает протективное действие на организм хозяина в отношении микробиоты, регулируя созревание плазмобластов IgA из пейеровых бляшек кишечника [40, 41].

Алемтузумаб

Алемтузумаб представляет собой моноклональное антитело против поверхностного рецептора лимфоцитов CD52, вызывающее истощение

Т- и В-лимфоцитов в периферической крови. Алемтузумаб используется для лечения высокоактивного ремиттирующего РС у пациентов, которые ранее получали другие ПИТРС первой и/или второй линии [42]. Помимо истощения циркулирующих В- и Т-лимфоцитов, долгосрочный иммуномодулирующий эффект препарата опосредован изменениями, которые он вызывает в пуле периферических иммунных клеток после репопуляции, способствуя пролиферации зрелых лимфоцитов в периферических тканях [43]. Этот эффект алемтузумаба ассоциирован с риском развития других аутоиммунных заболеваний — аутоиммунного тиреоидита, аутоиммунного гломерулонефрита, аутоиммунного гепатита и тромбоцитопенической пурпуры [44]. При экспериментальном аутоиммунном энцефалите было показано, что алемтузумаб нарушает кишечный барьер [45]. После введения одной дозы препарата в эксперименте происходило истощение эпителиального слоя кишечной стенки, ускорялся процесс апоптоза в кишечных ворсинках и возникали аномалии в морфологической структуре клеток Панета [46]. В другой модели экспериментального аутоиммунного энцефалита применение алемтузумаба приводило к изменению состава микробиоты кишечника: это касалось *Clostridiales*, *Enterobacteriales*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillales* и *Prevotella* [47].

Полученные данные свидетельствуют, что алемтузумаб оказывает широкое влияние на микробиотический состав, барьерную функцию, структуру тканей и гомеостаз кишечника, а также местный иммунитет кишечника в эксперименте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В контексте направления исследований по изучению роли микробиоты в патогенезе РС за последние 10 лет представляются важными поиск методов воздействия на микробиом человека и предложение этих методов в качестве дополнительной терапии в сочетании с ПИТРС. Помимо иммуномодулирующей терапии при РС, весьма важным направлением является разработка методов его профилактики, так как заболеваемость РС неуклонно растёт. Модификация микробиоты может стать перспективным методом профилактики развития РС, особенно при наличии семейной предрасположенности. В настоящее время уже предпринимаются попытки воздействия на кишечную микробиоту с помощью трансплантации фекальной микробиоты, использования пробиотиков, различных диет, а также медикаментозного воз-

действия. Влияние многих ПИТРС на микробиоту может иметь критически важное значение, поэтому данный феномен требует дальнейшего прецизионного исследования.

С целью дальнейшей разработки методов воздействия на микробиом важным, в первую очередь, представляется поиск механизмов участия микробиоты в патогенезе РС и воздействие на эти пути влияния. Возможно, это не только прольёт свет на механизмы формирования иммунных реакций под воздействием микробиоты, но и даст возможность разработки таргетной терапии через индукцию иммунорегуляторных клеток посредством стимулирования «противовоспалительной» микрофлоры кишечника. Такая дополнительная терапия в сочетании с ПИТРС, возможно, повысит эффективность лечения РС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 22-15-00284.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This research was funded by the Russian Science Foundation, grant 22-15-00284.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global Health Metrics Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Grytten N, Torkildsen O, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(199):29–36. doi: 10.1111/ane.12428
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):292–303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
- Glaser A, Stahmann A, Meissner T, et al. Multiple sclerosis registries in Europe: An updated mapping survey. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;(27):171–178. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.032
- McKay KA, Hillert J, Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2019; 92(24):e2764–e2773. doi: 10.1212/WNL.0000000000007647
- Guillemin F, Baumann C, Epstein J, et al. Older age at multiple sclerosis onset is an independent factor of poor prognosis: A population-based cohort study. *Neuroepidemiology*. 2017; 48(3-4):179–187. doi: 10.1159/000479516
- Patsopoulos NA. Genetics of multiple sclerosis: An overview and new directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018; 8(7):a028951. doi: 10.1101/cshperspect.a028951
- Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):263–273. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70267-4
- Fleck AK, Schuppan D, Wiendl H, Klotz L. Gut-CNS-Axis as possibility to modulate inflammatory disease activity-implications for multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1526. doi: 10.3390/ijms18071526
- Boziki MK, Kesidou E, Theotokis P, et al. Microbiome in MS; where are we, what we know and do not know. *Brain Sci*. 2020;10(4):234. doi: 10.3390/brainsci10040234
- Camara-Lemarroy CR, Metz L, Meddings JB, et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis: Implications for pathophysiology and therapeutics. *Brain*. 2018;141(7):1900–1916. doi: 10.1093/brain/awy131
- Miyake S, Kim S, Suda W, et al. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVa and IV clusters. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137429. doi: 10.1371/journal.pone.0137429
- Tremlett H, Fadrosch DW, Faruqi AA, et al. Associations between the gut microbiota and host immune markers in pediatric multiple sclerosis and controls. *BMC Neurol*. 2016;16(1):182. doi: 10.1186/s12883-016-0703-3
- Tremlett H, Fadrosch DW, Faruqi AA, et al. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: A case-control study. *Eur J Neurol*. 2016;23(8):1308–1321. doi: 10.1111/ene.13026
- Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2016;7(7):12015. doi: 10.1038/ncomms12015
- Chen J, Chia N, Kalari KR, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2016;(6):28484. doi: 10.1038/srep28484
- Бойко А.Н., Мельников М.В., Бойко О.В., и др. Исследование содержания маркеров микробиоты в цереброспинальной жидкости пациентов с рассеянным склерозом и радиологически изолированным синдромом // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021. Т. 13, № 1. С. 27–30. [Boiko AN, Melnikov MV, Boyko OV, et al. Study of the content of microbiota markers in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and radiologically isolated syndrome. *Neurol Neuropsychiatry Psychosomat*. 2021;13(1):27–30. (In Russ.)] doi: 10.14412/2074-2711-2021-1S-27-30
- Кожиева М.Х., Мельников М.В., Роговский В.С., и др. Микробиота человека и рассеянный склероз // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 10-2. С. 11–19. [Kozhieva MK, Melnikov MV, Rogovsky VS, et al. Human microbiota and multiple sclerosis. *J Neurol Psychiatry S.S. Korsakov*. 2017;117(10-2):11–19. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro201711710211-19
- Kozhieva M, Naumova N, Alikina T, et al. Primary progressive multiple sclerosis in a Russian cohort: Relationship with

- gut bacterial diversity. *BMC Microbiol.* 2019;19(1):309. doi: 10.1186/s12866-019-1685-2
21. Camara-Lemarrroy CR, Metz L, Meddings JB, et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis: Implications for pathophysiology and therapeutics. *Brain.* 2018;141(7):1900–1916. doi: 10.1093/brain/awy131
 22. Rumah KR, Vartanian TK, Fischetti VA. Oral multiple sclerosis drugs inhibit the in vitro growth of epsilon toxin producing gut bacterium, clostridium perfringens. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;(7):11. doi: 10.3389/fcimb.2017.00011
 23. Linden JR, Ma Y, Zhao B, et al. Clostridium perfringens epsilon toxin causes selective death of mature oligodendrocytes and central nervous system demyelination. *MBio.* 2015;6(3):e02513. doi: 10.1128/mBio.02513-14
 24. Sand KI, Zhu Y, Ntranos A, et al. Disease-modifying therapies alter gut microbial composition in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(1):e517. doi: 10.1212/NXI.0000000000000517
 25. Giles EM, Stagg AJ. Type 1 interferon in the human intestine—a co-ordinator of the immune response to the microbiota. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):524–533. doi: 10.1097/MIB.0000000000001078
 26. LeMessurier KS, Hacker H, Chi L, et al. Type I interferon protects against pneumococcal invasive disease by inhibiting bacterial transmigration across the lung. *PLoS Pathog.* 2013;9(11):e1003727. doi: 10.1371/journal.ppat.1003727
 27. Nakahashi-Oda C, Udayanga KG, Nakamura Y, et al. Apoptotic epithelial cells control the abundance of Treg cells at barrier surfaces. *Nat Immunol.* 2016;17(4):441–450. doi: 10.1038/ni.3345
 28. Castillo-Alvarez F, Perez-Matute P, Oteo JA, Marzo-Sola ME. The influence of interferon beta-1b on gut microbiota composition in patients with multiple sclerosis. *Neurologia.* 2021;36(7):495–503. doi: 10.1016/j.nrleng.2020.05.006
 29. Aharoni R, Sonogo H, Brenner O, et al. The therapeutic effect of glatiramer acetate in a murine model of inflammatory bowel disease is mediated by anti-inflammatory T-cells. *Immunol Lett.* 2007;112(2):110–119. doi: 10.1016/j.imlet.2007.07.009
 30. Yablecovitch D, Shabat-Simon M, Aharoni R, et al. Beneficial effect of glatiramer acetate treatment on syndecan-1 expression in dextran sodium sulfate colitis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;337(2):391–399. doi: 10.1124/jpet.110.174276
 31. Shahi SK, Freedman SN, Murra AC, et al. Prevotella histicola, a human gut commensal, is as potent as COPAXONE(R) in an animal model of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2019;(10):462. doi: 10.3389/fimmu.2019.00462
 32. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: Possible influence of immunomodulators. *J Investig Med.* 2015;63(5):729–734. doi: 10.1097/JIM.0000000000000192
 33. Ma N, Wu Y, Xie F, et al. Dimethyl fumarate reduces the risk of mycotoxins via improving intestinal barrier and microbiota. *Oncotarget.* 2017;8(27):44625–44638. doi: 10.18632/oncotarget.17886
 34. Biswas S, Bryant RV, Travis S. Interfering with leukocyte trafficking in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019;(38–39):101617. doi: 10.1016/j.bpg.2019.05.004
 35. Berer K, Boziki M, Krishnamoorthy G. Selective accumulation of pro-inflammatory T cells in the intestine contributes to the resistance to autoimmune demyelinating disease. *PLoS One.* 2014;9(2):e87876. doi: 10.1371/journal.pone.0087876
 36. Kunisawa J, Kurashima Y, Higuchi M, et al. Sphingosine 1-phosphate dependence in the regulation of lymphocyte trafficking to the gut epithelium. *J Exp Med.* 2007;204(10):2335–2348. doi: 10.1084/jem.20062446
 37. Deguchi Y, Andoh A, Yagi Y, et al. The S1P receptor modulator FTY720 prevents the development of experimental colitis in mice. *Oncol Rep.* 2006;16(4):699–703.
 38. Huang Y, Mao K, Chen X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense. *Science.* 2018;359(6371):114–119. doi: 10.1126/science.aam5809
 39. Vidal-Martinez G, Vargas-Medrano J, Gil-Tommee C, et al. FTY720/Fingolimod reduces synucleinopathy and improves gut motility in A53T mice. *J Biol Chem.* 2016;291(39):20811–20821. doi: 10.1074/jbc.M116.744029
 40. Gohda M, Kunisawa J, Miura F, et al. Sphingosine 1-phosphate regulates the egress of IgA plasmablasts from Peyer's patches for intestinal IgA responses. *J Immunol.* 2008;180(8):5335–5343. doi: 10.4049/jimmunol.180.8.5335
 41. Kunisawa J, Kurashima Y, Gohda M, et al. Sphingosine 1-phosphate regulates peritoneal B-cell trafficking for subsequent intestinal IgA production. *Blood.* 2007;109(9):3749–3756. doi: 10.1182/blood-2006-08-041582
 42. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology.* 2017;89(11):1117–1126. doi: 10.1212/WNL.0000000000004354
 43. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: Key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8(1):31–45. doi: 10.1177/1756285614563522
 44. Holmoy T, Fevang B, Olsen DB, et al. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):497. doi: 10.1186/s13104-019-4507-6
 45. Baker D, Giovannoni G, Schmierer K. Marked neutropenia: Significant but rare in people with multiple sclerosis after alemtuzumab treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;(18):181–183. doi: 10.1016/j.msard.2017.09.028
 46. Qu L, Li Q, Jiang H, et al. Effect of anti-mouse CD52 monoclonal antibody on mouse intestinal intraepithelial lymphocytes. *Transplantation.* 2009;88(6):766–772. doi: 10.1097/TP.0b013e3181b47c61
 47. Li QR, Wang CY, Tang C, et al. Reciprocal interaction between intestinal microbiota and mucosal lymphocyte in cynomolgus monkeys after alemtuzumab treatment. *Am J Transplant.* 2013;13(4):899–910. doi: 10.1111/ajt.12148

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Омарова Мадина Алиевна;
адрес: Россия, 117342, Москва,
ул. Островитянова, д. 1, стр. 10;
ORCID: 0000-0002-6744-2191;
e-mail: omarova.neurology@mail.ru

Соавторы:

Бойко Алексей Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0002-2975-4151;
eLibrary SPIN: 9921-9109; e-mail: boykoan13@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Madina A. Omarova;
address: 1/10 Ostrovityanova street,
117342 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-6744-2191;
e-mail: omarova.neurology@mail.ru

Co-authors:

Aleksey N. Boyko, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0002-2975-4151;
eLibrary SPIN: 9921-9109; e-mail: boykoan13@gmail.com

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПАЦИЕНТ С COVID-19, ОСЛОЖНЁННЫМ МИОЭНДОКАРДИТОМ И АРИТМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Т.С. Павлюкова, Т.С. Климова, Е.Ю. Есина, С.Н. Лагутина, О.С. Скуратова, А.А. Зуйкова, И.С. Добрынина, В.И. Шевцова, П.А. Чижков

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Заражение вирусом SARS-CoV-2 влечёт за собой развитие осложнений, влияющих на прогноз основного заболевания. Более 40% осложнений приходится на заболевания сердечно-сосудистой системы, большая часть из которых — нарушения ритма и проводимости. Чтобы этого избежать, необходимо своевременно выявлять случаи заражения ещё на амбулаторно-поликлиническом этапе. **Описание клинического случая.** Пациент в возрасте 40 лет обратился в поликлинику с жалобами на перебои в работе сердца, возникшими после перенесённой коронавирусной инфекции. При лабораторном обследовании в общем анализе крови обнаружены признаки системного воспаления (лейкоцитоз $12,6 \times 10^9$ Ед/л; СОЭ 18 мм/ч, С-реактивный белок 18 мг/л); при инструментальном обследовании сердца — нарушения ритма в виде частой желудочковой эктопической активности и слабости синоатриального узла. В качестве терапии получал пропafenон (по 150 мг 3 раза в сутки) с положительным эффектом. На фоне улучшения состояния, несмотря на миокардит в анамнезе и положительный иммуноферментный тест на антитела к SARS-CoV-2 (IgG, 10 ВАУ/мл), пациенту была назначена иммунизация вакциной «КовиВак». После иммунизации наблюдалось ухудшение состояния в виде учащения нарушений ритма, что потребовало стационарного лечения. Выставлен клинический диагноз возвратной желудочковой аритмии — желудочковой экстрасистолии; проведена коррекция терапии. Исход благоприятный. **Заключение.** Миокардит является одним из наиболее распространённых осложнений SARS-CoV-2, о котором следует помнить на всех этапах оказания медицинской помощи. Данный клинический случай демонстрирует важность правильной диагностики и терапии постковидного миокардита, а также необходимости оценки противопоказаний для вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов с кардиальными осложнениями.

Ключевые слова: клинический случай; COVID-19; SARS-CoV-2; осложнения; амбулатория; поликлиника; постковидный синдром; миоэндокардит; коронавирусная инфекция; аритмия; холтеровское мониторирование электрокардиограммы; вакцина; диагностика; лечение.

Для цитирования:

Павлюкова Т.С., Климова Т.С., Есина Е.Ю., Лагутина С.Н., Скуратова О.С., Зуйкова А.А., Добрынина И.С., Шевцова В.И., Чижков П.А. Клинический случай: пациент с COVID-19, осложнённым миоэндокардитом и аритмическим синдромом на амбулаторном этапе. *Клиническая практика.* 2023;14(4):94–99. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract321381>

Поступила 15.03.2023

Принята 12.07.2023

Опубликована online 30.09.2023

ОБОСНОВАНИЕ

В декабре 2019 года мир потрясла новость о возникновении и распространении новой коронавирусной инфекции. Заражение вирусом SARS-CoV-2 опасно развитием осложнений, влияющих на прогноз основного заболевания. COVID-19 приводит к системному воспалению, что влечёт за собой развитие миокардиальных осложнений [1, 2].

По статистике, частота встречаемости миокардита после перенесённой инфекции составляет 15–35% [3]. Появлению миокардита предшествует развитие гипериммунного ответа, изменение белково-

вого состава клеток, что обусловлено способностью вируса вызывать истощение CD4/CD8-лимфоцитов с развитием стойкой бактериемии [4, 5]. По данным литературных источников, в миокарде 59% пациентов при аутопсии выявлены вирус SARS-CoV-2 (отмечались инфильтрация лимфоцитами, макрофагами и некроз кардиомиоцитов), а также признаки перикардита и повреждения правого желудочка [6]. Следует отметить частое сочетание с эндо- и/или перикардитом, развитие коронарита и эндотелиита с тромбозом микрососудов и вторичным ишемическим повреждением кардиомиоцитов.

A CLINICAL CASE OF POST-COVID-19 MYOENDOCARDITIS AND ARRHYTHMIC SYNDROME AT THE OUTPATIENT STAGE

T.S. Pavlyukova, T.S. Klimova, E.Yu. Esina, S.N. Lagutina, O.S. Skuratova, A.A. Zuikova, I.S. Dobrynina, V.I. Shevtsova, P.A. Chizhkov

Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

ABSTRACT

Background: Infection with the SARS-CoV-2 virus entails the development of complications which affect the prognosis of the underlying disease. More than 40% of COVID-19 complications represent diseases of the cardiovascular system, most of which are the rhythm and conduction disturbances. In order to avoid these complications, it is necessary to detect cases of infection in a timely manner at the outpatient stage. **Clinical case description:** A 40-year-old patient came to the clinic with complaints of interruptions in the heart rhythm that appeared after the coronavirus infection. The laboratory examination (CBC) revealed signs of systemic inflammation (leukocytosis 12.6×10^9 U/l; erythrocyte sedimentation rate 18 mm/h, C-reactive protein 18 mg/l); the instrumental examination of the heart revealed the rhythm disturbances in the form of frequent ventricular ectopic activity and weakness of the SA node. The patient received propafenone (150 mg, 3 times a day) as a therapy with a positive effect. Against the background of improvement in the patient's condition and despite the history of myocarditis and a positive result of enzyme immunoassay for antibodies to SARS-CoV-2 (IgG, 10 BAU/ml), the patient was prescribed immunization with the CoviVac vaccine. After the immunization, the condition worsening was observed in the form of an increase in the rhythm disturbances, which required an inpatient treatment. A clinical diagnosis of recurrent ventricular arrhythmia — ventricular extrasystole was established, and the therapy was corrected. The outcome was favorable. **Conclusion:** Myocarditis is one of the most common complications of SARS-CoV-2 and should be kept in mind at all stages of medical care. This clinical case demonstrates the importance of the correct diagnosis and treatment of post-COVID myocarditis, as well as the need to assess contraindications for SARS-CoV-2 vaccination in patients with cardiac complications.

Keywords: clinical case; COVID-19; SARS-CoV-2; complications; ambulatory; polyclinic; postviral syndrome; myoendocarditis; coronary infection; arrhythmia; holter monitoring of ECG; vaccine; diagnosis; treatment.

For citation:

Pavlyukova TS, Klimova TS, Esina EYu, Lagutina SN, Skuratova OS, Zuikova AA, Dobrynina IS, Shevtsova VI, Chizhkov PA. A Clinical Case of Post-Covid-19 Myoendocarditis and Arrhythmic Syndrome at the Outpatient Stage. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):94–99. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract321381>

Submitted 15.03.2023

Revised 12.07.2023

Published online 30.09.2023

Уменьшение частоты тяжёлых форм COVID-19 привело к тому, что специалисты на амбулаторно-поликлиническом этапе всё чаще сталкиваются с различными постковидными осложнениями, в том числе миокардитом. Представленный клинический случай демонстрирует развитие миоэндокардита и аритмического синдрома вследствие перенесённой коронавирусной инфекции.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент К., 40 лет, обратился к врачу — участковому терапевту с жалобами на перебои в работе сердца, кашель, преимущественно в ночное время, затруднение дыхания при выполнении значительной физической нагрузки.

Из анамнеза заболевания. Появление жалоб связывает с перенесённой новой коронавирусной инфекцией в ноябре 2020 года. Проходил лечение

в поликлинике по месту жительства (умифеновир по 200 мг 2 раза/сут, интерферон альфа назально, парацетамол по 500 мг при повышении температуры выше 38°C, витамин С по 1000 мг 1 раз/сут, холекальциферол по 1000 МЕ 1 раз/сут). Отмечалась кратковременная положительная динамика. В марте 2021 года обратился к врачу-кардиологу по поводу длительно беспокоящих жалоб.

Лабораторное и инструментальное обследование

При лабораторном исследовании в общем анализе крови выявлены лейкоцитоз ($12,6 \times 10^9$ Ед/л), СОЭ 18 мм/ч; в биохимическом анализе крови — С-реактивный белок 18 мг/л; в коагулограмме — активированное частичное тромбопластиновое время 25,9 сек, протромбин 84,0%, протромбиновое время 16,9 сек, тромбиновое время 15,1 сек, фибриноген 2,74 г/л.

Пациенту проведены эхокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). По результатам инструментального обследования отмечались частая желудочковая эктопическая активность (одиночные экстрасистолы) (рис. 1) и парные полиморфные экстрасистолы, соответствующие IVb градации по Лауну–Вольфу–Райяну (рис. 2), а также единичная наджелудочковая эктопическая активность и 10 пауз за счёт синоатриальной блокады (рис. 3). В качестве антиаритмической терапии был назначен пропafenон по 150 мг 2 раза/сут.

Предварительный диагноз

Постковидный миоэндокардит, аритмический синдром.

Лечение

В результате дообследования изменена тактика лечения: пропafenон по 150 мг 3 раза/сут; магния оротат по 0,5 мг 3 раза/сут; этилметилгидроксипиридина сукцинат по 100 мг 3 раза/сут. Спустя месяц приёма назначенной терапии проведено повторное холтеровское мониторирование ЭКГ. Отмечалось уменьшение желудочковой и наджелудочковой

эктопической активности в виде одиночных экстрасистол (рис. 4). По результатам повторного холтеровского мониторирования была снижена доза пропafenона до 150 мг 1 раз/сут.

В сентябре 2021 года пациенту проведена вакцинация препаратом «Ковивак», после которой состояние ухудшилось: стал отмечать частые перебои в работе сердца. Накануне вакцинации однократно проведён анализ уровня антител к SARS-CoV-2 (IgG 10,7 BAU/мл). Рекомендовано проведение повторного холтеровского мониторирования ЭКГ, где отмечалась отрицательная динамика (частая монотормная желудочковая эктопическая активность): единичная наджелудочковая эктопическая активность в виде 6 одиночных экстрасистол, 4 эпизодов пауз за счёт синоатриальной блокады II степени (рис. 5). Наблюдались эпизоды смещения сегмента ST неишемического характера, что свидетельствовало об ухудшения состояния. К основной терапии был добавлен индометацин в дозе 0,25 мг 3 раза/сут в течение 2 недель. При повторном мониторировании, проведённом через 3 недели после коррекции терапии, зарегистрированы умеренная частая монотормная желудочковая экстрасистолическая активность, соответствующая градации I по Лауну–



Рис. 1. Одиночная желудочковая экстрасистола.

Fig. 1. Single ventricular extrasystole.



Рис. 2. Парная желудочковая экстрасистола (а, б).

Fig. 2. Paired ventricular extrasystole (а, б).

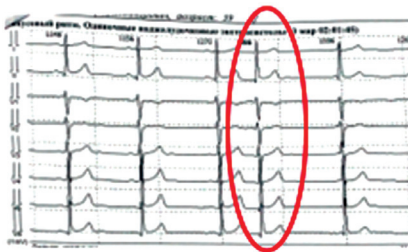
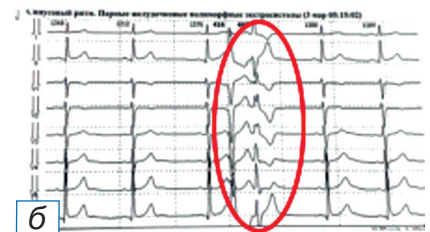


Рис. 3. Одиночная наджелудочковая экстрасистола.

Fig. 3. Single supraventricular extrasystole.

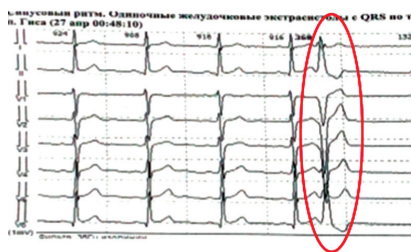


Рис. 4. Одиночные желудочковые экстрасистолы по типу блокады левой ножки пучка Гиса.

Fig. 4. Single ventricular extrasystoles by type of the left leg of the His bundle blockade.

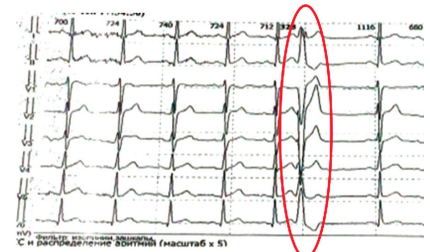


Рис. 5. Повторное холтеровское мониторирование электрокардиограммы: одиночные желудочковые экстрасистолы с последующей паузой.

Fig. 5. Repeated Holter monitoring of the electrocardiogram: Single ventricular extrasystoles followed by pausa.

Вольфу–Райяну, 130 эпизодов пауз за счёт синоатриальной блокады II степени, тип 1 (рис. 6). Лечение пропafenоном было продолжено.

В июле 2022 года, несмотря на терапию, пациентом отмечались частые перебои в работе сердца с нарушением дыхания, чувством неполноценного вдоха в ночные часы, нарушения сна, вследствие чего он был направлен на госпитализацию в кардиологическое отделение с последующей отменой пропafenона и назначением Сотагексала по 40 мг 2 раза/сут. По результатам эхокардиографии от 25.07.2022 патологии не обнаружено. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ от 20.07.2022 количество желудочковых экстрасистол соответствовало градации IV по Лауну–Вольфу–Райяну; признаков ишемии не обнаружено.

Клинический диагноз

Постковидный миоэндокардит. Возвратная желудочковая аритмия: желудочковая экстрасистолия. Дополнительная хорда левого желудочка. Хроническая сердечная недостаточность в нулевой стадии.

Проведена коррекция терапии: Мексикор, Сотагексал.

Динамика и исходы

Холтеровское мониторирование ЭКГ от января 2023 года показало уменьшение числа одиночных и парных желудочковых экстрасистол до 60 в час, всего 1140, что в 2 раза меньше по сравнению с данными июля 2022 года. Изменений сегмента ST-T не зарегистрировано. В рамках скринингового мониторирования дыхания выявлено 9 эпизодов нарушения дыхания длительностью от 10 до 31 сек (индекс апноэ/гипноэ — 1, что соответствует норме). Повторное исследование выполнено через 6 месяцев, рекомендовано продолжать лечение. Динамика симптомов и лечения пациента в течение последних 3 лет представлена на рис. 7.

Прогноз — благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Постковидный миокардит — грозное осложнение, характеризуемое нарушениями сердечного ритма, сердечной недостаточностью различной степени выраженности, вторичными ишемическими изменениями. В эксперименте *in vitro* показана способность SARS-CoV-2 инфицировать кардиомиоциты, а также активировать врождённый противовирусный иммунитет [7]. В источниках литературы описаны данные о повышенной экспрессии



Рис. 6. Одиночная желудочковая экстрасистола (а, б).
Fig. 6. Single ventricular extrasystole (a, b).

Toll-подобных рецепторов (4-й и 9-й типы) у пациентов с миокардитом, что подтверждает способность SARS-CoV-2 к длительному персистированию в макрофагах. Эти данные могут подтверждать высокую активность вируса длительный период времени за счёт выработки как противовирусных, так и аутоантител, что вызывает клинически значимые висцеральные поражения.

Основными критериями миокардита, ассоциированного с SARS-CoV-2, следует считать чёткую связь развития или выраженного прогрессирования кардиальных симптомов с перенесённой инфекцией, а также их появление и сохранение продолжительный период времени спустя некоторый латентный период после возникновения лихорадки и респираторных проявлений болезни [8]. Имеются сообщения, что явления миокардита обнаружены у пациентов после вакцинации от SARS-CoV-2. Симптомы миокардита после введения компонентов вакцины были менее выражены: отмечалась лёгкая степень тяжести течения основного заболевания [9].

Установить заключительный диагноз постковидного миокардита можно только после лабораторных исследований, таких как определение марке-



Рис. 7. Пациент К., 40 лет: динамика симптомов и лечения.
Fig. 7. Patient K., 40 years old: Dynamics of symptoms and treatment.

ров сердечной недостаточности, неспецифических маркеров воспаления, биомаркеров некроза, наличие вирусных антител, уровня эозинофилии в периферической крови, а также инструментальной диагностики (коронарография, магнитно-резонансная томография, эхокардиография, эндомикардиальная биопсия миокарда) [8].

Проанализировав данный случай, стоит обратить внимание на допущенные ошибки, такие как введение вакцины «КовиВак» на фоне миокардита; недостаточная лабораторная и инструментальная диагностика (отсутствие повторного определения титра антител к SARS-CoV-2; показателей D-димера, ферритина, трансферрина, тропонинов); нарушение схем лечения больного препаратами, которые рекомендованы пациентам с миокардитом со стабильной гемодинамикой.

Важно отметить, что не всегда можно своевременно установить патогенетическую связь симптомов миокардита с коронавирусной инфекцией (у пациентов с постковидным миокардитом может отмечаться повышение показателей тропонина, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, что определяет другие системные реакции, свидетельствует об ишемическом поражении сердечной мышцы) [10]. Это затрудняет своевременную диагностику миокардита и влечёт за собой развитие тяжёлых форм основной патологии. В связи с высокой иммунной активностью SARS-CoV-2, длительной персистенцией стоит учитывать, что дисфункция миокарда требует обязательного уточнения на амбулаторном этапе и проведения лабораторно-инструментальных методов исследования с целью своевременного назначения медикаментозной терапии.

Стоит отметить и важность грамотного назначения рекомендаций, связанных с лечением сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, не только узкопрофильным специалистом, но и участковым терапевтом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миокардит является одним из наиболее распространённых осложнений SARS-CoV-2, о котором следует помнить на всех этапах оказания медицинской помощи. Данный клинический пример демонстрирует важность правильной диагностики и терапии постковидного миокардита, а также необходимости оценки противопоказаний для вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов с кардиальными осложнениями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке и публикации статьи.

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

Вклад авторов. *Е.Ю. Есина, П.А. Чижков* — лечение пациента; *С.Н. Лагутина, О.С. Скуратова* — написание текста статьи; *Т.С. Павлюкова* — поисково-аналитическая работа; *Т.С. Климова* — обследование пациента; *А.А. Зуйкова, И.С. Добрынина, В.И. Шевцова* — обсуждение результатов исследования. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Согласие пациента. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на описание клинического случая в журнале «Клиническая практика» и публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания 12.03.2021).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. *E.Yu. Esina, P.A. Chizhkov* — treatment of the patient; *S.N. Lagutina, O.S. Skuratova* — writing the text of the article; *T.S. Pavlyukova* — search and analytical work; *T.S. Klimova* — examination of the patient; *A.A. Zuikova, I.S. Dobrynina, V.I. Shevtsova* — discussion of the results of the study. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Patient permission. A written voluntary informed consent was received from the legal representative for the publication of the description of the clinical case (date of signing 12.03.2021).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Доцицин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020. Т. 19, № 4. С. 2630. [Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National

- Consensus Statement 2020. *Cardiovasc Ther Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2020-2630
2. Миокардиты. Клинические рекомендации (Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ). Москва, 2020. 75 с. [Myocarditis. Clinical recommendations (Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation). Moscow; 2020. 75 p. (In Russ.)]
 3. Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова [11 сентября 2020]. Миокардит после COVID-19: самая обсуждаемая кардиологическая проблема [интернет]. [Academician E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology [September 11, 2020]. Myocarditis after COVID-19: The most discussed cardiologic problem [Internet]. (In Russ.) Режим доступа: <https://cardioweb.ru/news/item/2359-miokardit-posle-covid-19-samaya-obsuzhdaemaya-kardiologicheskaya-problema>. Дата обращения: 15.04.2023.
 4. Цапаев В.Г., Цапаева Н.Л. О некоторых подходах к преодолению поствирусного синдрома COVID-19 // *Рецепт*. 2021. Т. 24, № 4. С. 451–461. [Tsapaev VG, Tsapaeva NL. Some ideas how to overcome the post-virus syndrome of COVID-19. *Recipe*. 2021;24(4):451–461. (In Russ.)] doi: 10.34883/PI.2021.24.4.003
 5. Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Коган Е.А., и др. Инфекционный и небактериальный тромбоэндокардит у больных постковидным вирусно-иммунным миокардитом // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27, № 9. С. 105–117. [Blagova OV, Ainetdinova DKh, Kogan EA, et al. Infectious and non-bacterial thromboendocarditis in patients with post-covid viral-immune myocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):105–117. (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2022-4827
 6. Редькина И.Н., Суплотова Л.А., Бессонова М.И. Постковидный синдром с позиции кардиоваскулярных нарушений // *Медицинский совет*. 2022. Т. 16, № 18. С. 141–146. [Redkina IN, Suplotova LA, Bessonova MI. Post-Covid syndrome from the perspective of cardiovascular disorders. *Medical Council*. 2022;16(18):141–146. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-141-146
 7. Sharma A, Garcia G, Wang Y, et al. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep Med*. 2020;1(4):100052. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100052
 8. Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов // *Кардиология*. 2021. Т. 61, № 6. С. 11–27. [Blagova OV, Kogan EA, Lutokhina YuA, et al. Subacute and chronic post-Covid myoendocarditis: Clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. *Kardiologiya*. 2021;61(6):11–27. (In Russ.)] doi: 10.18087/cardio.2021.6.n1659
 9. Oster ME, Shay DK, Su JR, et al. Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID-19 vaccination in the US from December 2020 to August 2021. *JAMA*. 2022;327(4):331–340. doi: 10.1001/jama.2021.24110
 10. Голубева К.В., Кондратьева С.А., Зуйкина А.В., и др. Миокардит, ассоциированный с коронавирусной инфекцией // Фундаментальные и прикладные научные исследования в современном мире: Сборник научных статей по материалам I Международной научно-практической конференции. В 3 ч. Уфа, 14 февраля 2023 г. Часть 3. Уфа: Вестник науки, 2023. С. 55–75. [Golubeva KV, Kondratieva SA, Zuykina AV, et al. Myocarditis associated with coronavirus infection. In: Fundamental and applied scientific research in the modern world: A collection of scientific articles based on the materials of the I International Scientific and Practical Conference. Ufa, February 14, 2023. Part 3. Ufa: Vestnik nauki; 2023. P. 55–75. (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Лагутина Светлана Николаевна, ассистент;
адрес: Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10;
ORCID: 0000-0003-3730-5265;
eLibrary SPIN: 3165-2380; e-mail: svlagutina97@mail.ru

Соавторы:

Павлюкова Татьяна Сергеевна, студент;
ORCID: 0009-0003-5958-3642;
eLibrary SPIN: 8250-2430; e-mail: mitsu099@mail.ru

Климова Татьяна Сергеевна, студент;
eLibrary SPIN: 5700-2599; e-mail: klimova.tatyana97@mail.ru

Есина Елена Юрьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0001-7048-9428;
eLibrary SPIN: 7732-7427; e-mail: elena.esina62@mail.ru

Скуратова Ольга Сергеевна, ассистент;
eLibrary SPIN: 5178-7940; e-mail: prokopova15@mail.ru

Зуйкова Анна Александровна, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0002-5378-4959;
eLibrary SPIN: 7605-1630;
e-mail: zuykova-terapia23@vrngmu.ru

Добрынина Ирина Сергеевна, к.м.н., доцент;
ORCID: 0000-0002-4849-0200;
eLibrary SPIN: 9143-8583; e-mail: dobrynina@yandex.ru

Шевцова Вероника Ивановна, к.м.н., доцент;
ORCID: 0000-0002-1707-436X;
eLibrary SPIN: 1393-7808; e-mail: shevvi17@yandex.ru

Чижков Павел Андреевич;
ORCID: 0000-0002-5626-0579;
eLibrary SPIN: 5108-3444; e-mail: pooleer@yandex.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Svetlana N. Lagutina, Assistant;
address: 10 Studencheskaya street, 394036 Voronezh, Russia;
ORCID: 0000-0003-3730-5265;
eLibrary SPIN: 3165-2380; e-mail: svlagutina97@mail.ru

Co-authors:

Tatiana S. Pavlyukova, Student;
ORCID: 0009-0003-5958-3642;
eLibrary SPIN: 8250-2430; e-mail: mitsu099@mail.ru

Tatiana S. Klimova, Student;
eLibrary SPIN: 5700-2599; e-mail: klimova.tatyana97@mail.ru

Elena Yu. Esina, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0001-7048-9428;
eLibrary SPIN: 7732-7427; e-mail: elena.esina62@mail.ru

Olga S. Skuratova, Assistant;
eLibrary SPIN: 5178-7940; e-mail: prokopova15@mail.ru

Anna A. Zuykova, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0002-5378-4959;
eLibrary SPIN: 7605-1630;
e-mail: zuykova-terapia23@vrngmu.ru

Irina S. Dobrynina, MD, PhD, Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-4849-0200;
eLibrary SPIN: 9143-8583; e-mail: dobrynina@yandex.ru

Veronika I. Shevtsova, MD, PhD, Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-1707-436X;
eLibrary SPIN: 1393-7808; e-mail: shevvi17@yandex.ru

Pavel A. Chizhkov;
ORCID: 0000-0002-5626-0579;
eLibrary SPIN: 5108-3444; e-mail: pooleer@yandex.ru

ХРОНИЧЕСКАЯ ФОРМА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.С. Остапчук, Л.И. Рейхерт, О.А. Кичерова, Т.Э. Вербак

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Хронический клещевой энцефалит — редкая и не в полной мере изученная патология, при которой организм не в состоянии полностью избавиться от вируса. Вирус остаётся в центральной нервной системе, преимущественно в моторных структурах, поддерживая в них дегенеративно-воспалительный процесс. **Описание клинического случая.** Представлен случай хронической формы клещевого энцефалита, неуклонно прогрессирующего, у полностью сохранённого в когнитивной сфере молодого человека. Поражение моторных ядер ствола, мотонейронов передних рогов спинного мозга привело к грубым бульбарным нарушениям, выраженной диффузной атрофии мышц с трудностью самостоятельного передвижения. **Заключение.** Приведённое наблюдение амиотрофической формы клещевого энцефалита отражает ремиттирующе-прогрессирующий характер течения на протяжении 1,5 лет.

Ключевые слова: хронический клещевой энцефалит; атрофический парез; клинический случай.

Для цитирования:

Остапчук Е.С., Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Вербак Т.Э. Хроническая форма клещевого энцефалита. Клинический случай. *Клиническая практика*. 2023;14(4):100–107.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract313396>

Поступила 05.03.2023

Принята 11.07.2023

Опубликована online 29.09.2023

A CHRONIC FORM OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS. CASE REPORT

E.S. Ostapchuk, L.I. Reichert, O.A. Kicherova, T.E. Verbakh

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

ABSTRACT

Background: Chronic tick-borne encephalitis is a rare and not fully understood pathology in which the body is not able to completely get rid of the virus. The virus remains in the nervous system mainly in the motor structures, supporting the degenerative-inflammatory process in them. **Clinical case description:** A clinical case of a chronic form of tick-borne encephalitis, steadily progressing, in a young man with a completely intact cognitive sphere is described. Damage to the motor nuclei of the trunk, motoneurons of the anterior horns of the spinal cord led to gross bulbar disorders, severe diffuse muscle atrophy with difficulty in independent movement. **Conclusion:** The above observation of the amyotrophic form of tick-borne encephalitis reflects the remitting-progressive nature of the course for 1.5 years.

Keywords: chronic tick-borne encephalitis; atrophic paresis; case report.

For citation:

Ostapchuk ES, Reichert LI, Kicherova OA, Verbakh TE. A Chronic Form of Tick-Borne Encephalitis. Case Report. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):100–107. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract313396>

Submitted 05.03.2023

Revised 11.07.2023

Published online 29.09.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Клещевой энцефалит — природно-очаговая вирусная нейроинфекция, которая имеет две формы, при этом острая форма нейроинфекции изучена подробно, тогда как хроническая форма клещевого энцефалита на сегодняшний день имеет

нерешённые вопросы патогенеза и клинических проявлений. Основная заболеваемость клещевым энцефалитом (от 79,8 до 92,4%) приходится на территории Урала, Сибири и Дальнего Востока [1].

Хроническая форма клещевого энцефалита развивается после стабилизации состояния или пол-

ного регресса симптомов острой фазы, когда через несколько месяцев или даже лет развиваются или нарастают имеющиеся клинические синдромы поражения. Патоморфологические изменения нервной системы при хронической форме клещевого энцефалита сходны с изменениями в остром периоде болезни. Так, очаги носят более диффузный характер, чем в остром периоде; отмечается невыраженная сосудистая реакция. Наиболее интенсивные очаги с обеднением или даже полным исчезновением моторных нейронов переднего рога обнаруживаются в шейном утолщении и каудальных отделах ствола спинного мозга. В коре больших полушарий процесс выражен менее грубо. Патологический процесс имеет отчётливо дегенеративный, а не воспалительный характер.

В результате многочисленных исследований [1–3] выявлено, что возникновение хронического клещевого энцефалита и его прогрессивность связаны с персистенцией вируса в организме больного в течение многих лет.

Причинами развития хронической формы клещевого энцефалита могут быть следующие факторы: способность вируса клещевого энцефалита к длительной персистенции (как видовой признак вируса); нейротропность вируса; репродукция вируса в чувствительных клетках без цитопатического эффекта; диффузность распространения вируса в нервной системе; изменённая иммунная реактивность организма человека [1, 4, 5].

В литературе описаны три варианта развития хронического клещевого энцефалита [1]. Первый вариант — когда после острой стадии болезни неврологический дефицит не уменьшается, а, наоборот, становится всё более интенсивным и экстенсивным. Второй вариант характеризуется спокойным в течение нескольких недель, месяцев и даже лет интервалом после острой стадии, после которого у пациента постепенно развиваются те или иные неврологические симптомы. В третьем случае развитие неврологической симптоматики начинается среди полного здоровья без предшествующего острого периода клещевого энцефалита с подтверждением иммунологическими маркерами.

Обострения хронического клещевого энцефалита провоцируются различными стрессовыми ситуациями (эмоции, физическое перенапряжение, инфекции и проч.), при этом иммунодепрессивное действие из-за выброса адренкортикотропного гормона кортизола нарушает в организме

иммунное равновесие и провоцирует репродукцию вируса.

До настоящего времени процессы патогенеза и лечения остаются нераскрытыми.

Нами описан клинический случай хронической формы клещевого энцефалита с инициальным прогрессивным типом (непосредственное продолжение острого периода клещевого энцефалита) с ярким клиническим началом в виде общепаразитарной и неврологической симптоматики с последующим прогрессивно-ремиттирующим течением. Заболевание проявлялось грубыми функциональными нарушениями с тяжёлой утратой трудоспособности при полной сохранности когнитивных функций.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Больной Ф., 27 лет, инженер. 16.07.2021 поступил в инфекционную больницу с жалобами на онемение левой половины лица, температуру до 39°C, выраженную слабость, диплопию, нарушение координации движений, шаткость походки, затруднение глотания твёрдой и жидкой пищи.

Анамнез жизни. В детстве порок сердца (открытое овальное окно); перенёс коклюш, бронхит. Курит. Алкоголь не употребляет. Коронавирусной инфекцией не болел. Аллергоанамнез не отягощён. Наследственность: артериальная гипертония у матери. 11.07.2021 косил траву в лесу, присасывание клеща отрицает.

Анамнез заболевания. Заболел остро 13.07.2021, когда утром появились слабость, рвота до 5 раз; самостоятельно ничего не принимал. 14.07.2021 осмотрен терапевтом, выставлен диагноз отравления, назначены Церукал и Регидрон. Направлен на амбулаторное лечение. В этот же день вечером дома рвота повторялась до двух раз, температура 38,5°C, отмечалось онемение левого уха, щеки, левой части подбородка. 15.07.2021 онемение языка, изменение речи, шаткость походки, нарушение координации движений, двоение в глазах, затруднение при глотании твёрдой и жидкой пищи. Специалистами бригады скорой помощи установлен диагноз ангины, назначен амоксициллин. 16.07.2021 повышение температуры до 39°C, усугубление нарушений речи (стала невнятной) и глотания. Самостоятельно обратился в приёмное отделение многопрофильного стационара, где осмотрен врачами ЛОР, неврологом, токсикологом (в общем анализе крови лейкоцитоз до $22 \times 10^9/\text{л}$, в общем

анализе ликвора плеоцитоз 200 клеток, из них 126 нейтрофилов). Пациент направлен в инфекционную больницу.

В неврологическом статусе: ригидность затылочных мышц (три поперечных пальца); лицо симметричное; выраженные дизартрия, дисфагия, дисфония. Положительные симптомы орального автоматизма: хоботковый, ладонно-подбородочный. В левой руке сила снижена: проксимально — 1 балл, дистально — 3,5 балла. Рефлексы с рук низкие, с ног — высокие. Симптом Бабинского с двух сторон. Чувствительных нарушений не выявлено. Функции тазовых органов не нарушены.

В анализах при поступлении: лейкоциты $18,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,4 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 143 г/л, общий белок 71,8 г/л, С-реактивный белок 112 мг/л, креатининфосфокиназа 643 Ед/л (норма до 195).

19.07.2021: антитела (иммуноглобулины) класса М (IgM) к вирусу клещевого энцефалита (КП=2,675, где КП — коэффициент позитивности). Антитела (иммуноглобулины) класса G (IgG) к вирусу клещевого энцефалита 0,934 Ед/мл.

Результаты анализов кровь на клещевой боррелиоз, цитомегаловирус, гепатиты В и С отрицательные.

При молекулярно-генетическом исследовании ликвора инфекционного возбудителя не обнаружено.

В стационаре тяжёлое течение клещевого энцефалита осложнилось возникновением сепсиса, вызванного синегнойной палочкой. 20.07.2021 развился правосторонний пневмоторакс с ателектазом правого лёгкого, экстренно разрешённый торакальным хирургом при плевральной пункции.

С 16.07 по 30.07.2021 пациент пролечен в инфекционном стационаре с диагнозом: «Клещевой менингоэнцефалит, полиомиелитическая форма тяжёлой степени, бульбарный синдром, парез мышц шеи, монопарез левой верхней конечности, вторичное депрессивное расстройство. Эрозивный эзофагит, эрозивный гастрит. Сепсис, вызванный *Pseudomonas aeruginosa*. Разрешённый правосторонний пневмоторакс от 20.07.2021».

В стационаре получал следующее лечение: цефтриаксон в дозе 4 г/сут, амикацин по 750 мг/сут, ацикловир по 2250 мг/сут, противоклещевой иммуноглобулин человеческий по 11,2 мл/сут, дексаметазон по 24 мг/сут с уменьшением дозы, рибавирин по 1200 мг/сут, Реаферон по 1 млн Ед/сут, Цитофлавин, Мексидол, Ацесоль, Стерофундин, Нейромидин.

В анализах при выписке от 30.07.2021: лейкоциты $13,2 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 142 г/л, общий белок 55,7 г/л, С-реактивный белок 29,2 мг/мл, креатининфосфокиназа 129 Ед/л.

Неврологический статус на фоне лечения: сознание ясное, артериальное давление 110/70 мм рт.ст. пульс 78, сатурация 99%, менингеальная и общемозговая симптоматика отрицательная. Зрачки: D=S, движения в полном объёме; лицо симметричное; бульбарный синдром; питание через назогастральный зонд; положительные симптомы орального автоматизма: хоботковый, ладонно-подбородочный. Симптом Россолима справа. Сила в левой руке проксимально 1 балл, дистально — 3,5 балла; тонус в левой руке снижен. Глубокие рефлексы с рук снижены, с ног — оживлены; симптом Бабинского с двух сторон, ярче справа. Чувствительность не нарушена. Мышцы шеи поддерживаются шейным фиксатором (Филадельфия).

С 30.07 по 11.08.2021 переведён в неврологическое отделение. На фоне лечения общемозговой симптоматики нет; сглаженность левой носогубной складки; самостоятельное глотание только жидкой пищи (удалён назогастральный зонд); сила в левой руке проксимально 2 балла, дистально — 3,5 балла; в остальном без динамики. Получал цефтриаксон в дозе 6 г/сут, амикацин по 750 мг/сут, Кокарнит, тиоктовую кислоту, витамины группы В, Трентал.

В анализе ликвора от 06.08.2021: белок 0,63 г/л, 2 клетки (1 лимфоцит, 1 нейтрофил), сахар ++.

С 26.08 по 23.09.2021 переведён на реабилитационное лечение: получал кинезитерапию, механотерапию на верхние конечности, электростимуляцию мышц верхних конечностей, занятия с логопедом, массаж шейно-грудного отдела, магнитотерапию на верхние конечности. На фоне лечения увеличилась сила в левой руке до 3–4–4 баллов; в течение дня до 30 минут ходил без воротника Шанца; дисфагия снизилась до лёгкой степени.

12.11.2021: IgM к вирусу клещевого энцефалита (КП=1,13); IgG к вирусу клещевого энцефалита 1,459 Ед/мл.

С декабря 2021 года отмечал постепенное ухудшение состояния в виде периодического напряжения мышц лица и шеи слева, ухудшения речи и жевательного процесса. С 17.01 по 02.02.2022 получал лечение в Областном реабилитационном центре.

В неврологическом статусе: сглаженность левой носогубной складки; умеренная дизартрия; глотательный рефлекс снижен (лёгкое поперхивание при еде); снижена сила трапецевидной,

надостной, грудино-ключично-сосцевидной мышцы, лестничной мышцы с двух сторон; сила в руках справа 4–5–5 баллов, слева — 4–4–4 балла. Рефлексы с рук высокие слева, с ног — средней живости. Симптом Бабинского с двух сторон. Чувствительность D=S.

Получал следующее лечение: массаж шейно-воротниковой зоны, стимуляцию глоточной мускулатуры на аппарате «Вокастим», иглорефлексотерапию, занятия с логопедом, лечебную физкультуру, механотерапию. На фоне лечения отмечалось улучшение речи; в двигательной сфере без динамики.

С конца февраля 2022 года неврологическая симптоматика продолжала прогрессировать: значительно ухудшилось глотание, особенно твёрдой пищи; слабость в мышцах шеи до невозможности удерживать самостоятельно голову; слабость жевательных мышц (с трудом закрывает рот); нарушение речи; снижение силы в верхних конечностях.

15.04.2022: IgM к вирусу клещевого энцефалита (КП=0,54); IgG к вирусу клещевого энцефалита 738,2 Ед/мл.

19.04.2022 амбулаторно консультирован инфекционистом, получал Ферровир по 5,0 мл 2 раза внутримышечно в течение 10 дней; цефтриаксон по 2 г внутримышечно, 10 дней; флуконазол. На фоне лечения улучшилась функция глотания (реже стал поперхиваться).

С 29.04 по 19.05.2022 реабилитационное стационарное лечение в лечебно-реабилитационном центре.

В неврологическом статусе: лёгкая дисфагия; сила в левой руке 3–4–3 балла, в правой — 4–5–4. Прошёл массаж шеи, аква-СПА, вихревые ванны, велотренажёр, механотерапию, инновационный тренажёр с биологической обратной связью (перчатка «Аника»), медикаментозное лечение.

03.06.2022: IgM к вирусу клещевого энцефалита (КП=0,53); IgG к вирусу клещевого энцефалита 609,8 Ед/мл.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного отдела позвоночника от 06.06.2022: начальные дистрофические изменения шейного отдела позвоночника без патологических изменений в спинном мозге. МРТ головного мозга от 07.06.2022 без патологии.

Электронейромиография от 09.06.2022: умеренное сенсомоторное поражение локтевого нерва слева, преимущественно аксонального типа; умеренное аксональное сенсорное поражение локтевого нерва справа, не исключается корешковая за-

интересованность на уровне С7–8. Определяется корешковая заинтересованность на уровне L5–S1 с двух сторон. Дистальный асимметричный сенсорно-моторный невральный уровень поражения верхних конечностей преимущественно аксонального характера.

19.06.2022: IgM к вирусу клещевого энцефалита (КП=0,53); IgG к вирусу клещевого энцефалита 609,8 Ед/мл.

Игольчатая электронейромиография верхних конечностей от 30.06.2022: изменения по полиневритическому типу с невыраженными явлениями денервации.

С начала лета 2022 года постепенно нарастала бульбарная симптоматика, прогрессировала атрофия мышц верхнеплечевого пояса.

С 27.06 по 07.07.2022 госпитализация в неврологическое отделение, где осмотрен главным инфекционистом г. Тюмени (рекомендована пульс-терапия глюкокортикоидными препаратами, контроль методом иммуноферментного анализа на клещевой энцефалит — IgG и IgM); перевод в инфекционную больницу.

С 07.07 по 22.07.2022 госпитализирован в Областную инфекционную клиническую больницу с жалобами на нарушение глотания (особенно твёрдой пищи), слабость жевательных мышц, нарушение речи, слабость в мышцах шеи до невозможности удерживать самостоятельно голову, снижение силы в верхних конечностях, онемение 4–5-го пальцев левой кисти и фасцикулярные подёргивания в верхних конечностях, низкую массу тела (40 кг; индекс массы тела 14,52).

Проведено следующее лечение: Привиджен (иммуноглобулин) в дозе 1000 мг/сут в течение 10 дней; Метипред по схеме 500 мг, № 5, затем по 250 мг/сут, № 6, с переходом на пероральный приём по 40 мг.

08.07.2022: IgM к вирусу клещевого энцефалита (КП=1,237).

Выписан на метилпреднизолоне по 40 мг/сут с постепенным снижением дозы под наблюдением невролога.

29.07.2022 после проведения гормональной терапии: IgM к вирусу клещевого энцефалита (КП=0,42); IgG к вирусу клещевого энцефалита 325,4 Ед/мл.

С 30.07 по 19.08.2022 находился на реабилитации в Областном лечебно-реабилитационном центре, получал физио- и механотерапию.

19.08.2022 из-за резкого нарушения дыхания доставлен в Областную клиническую больницу (ОКБ) № 1, где выявлен спонтанный пневмоторакс.

С 19.08 по 01.09.2022 проходил стационарное лечение в ОКБ № 1, затем переведён в хирургическое отделение ОКБ № 1, где 06.09.2022 проведены резекция правого лёгкого по поводу буллёзной эмфиземы, плеврэктомия, дренирование плевральной полости.

23.09.2022: IgM к вирусу клещевого энцефалита — КП отрицательный; IgG к вирусу клещевого энцефалита 573,5 ЕД/мл.

14.10.2022: IgM к вирусу клещевого энцефалита не выявлены; IgG к вирусу клещевого энцефалита 433 ЕД/мл.

С 24.10 по 10.11.2022 проходил повторное реабилитационное лечение, где получал физио- и механотерапию.

С 21.11 по 30.11.2022 госпитализирован с целью реабилитации в неврологическое отделение на фоне приёма метилпреднизолона в дозе 40 мг/сут в течение 4 месяцев.

Физикальная и инструментальная диагностика

Общее состояние удовлетворительное, положение активное. Рост 164 см, масса тела 38 кг, индекс массы тела 14,1. Кожные покровы физиологической окраски, нормальной влажности, с безболезненными мелкими розовыми точками (на фоне приёма глюкокортикоидов). Конституция астенического типа. Подкожно-жировая клетчатка отсутствует. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. При аускультации лёгких по всем полям выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. При аускультации сердца тоны сердца приглушены, ритм сердечной деятельности правильный, шумов нет. Частота сердечных сокращений 105 в минуту; артериальное давление 120/100 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Акт дефекации не изменён; склонность к запорам. Мочеиспускание произвольное, безболезненное. Отеков нет. Сухой пролежень на ягодичной области около 2 см в диаметре, обработан.

Неврологический статус при поступлении. Сознание ясное. В пространстве и времени ориентирован. По шкале оценки когнитивных функций MMSE (Mini-Mental State Examination) 30 баллов. Нацелен на восстановление. Критика сохранена. Эмоционально стабилен. Общемозговая симптоматика не выражена. Менингеальная симптоматика отрицательная. Глазные щели равные. Зрачки среднего размера, правильной формы, D=S; реакции на свет прямая и содружественная сохране-

ны, D=S; аккомодация и конвергенция сохранены, средней живости, D=S; объём движения глазных яблок полный; нистагма нет. Точки выхода тройничного нерва интактны. Сглаженность левой носогубной складки, снижена сила мышц, поднимающих верхнюю губу. Мышцы языка атрофичные, язык с девиацией влево, на языке фибриллярные подёргивания, больше слева. Глоточные рефлексы низкие, дизартрия лёгкая. Дисфагия умеренная; питается полужидкой пищей самостоятельно из трубочки, с ложки есть не может; периодически отмечает западание нижней челюсти (вправляет самостоятельно). Выраженная саливация, постоянно пользуется платочками. Слух в норме. Вкусовые ощущения, со слов, не изменены. Сила мышц в руке справа 4–4–4 балла, слева: в руке — 4–3–1 баллов, в ногах — 5 баллов. Не может пронарировать кисть с двух сторон. Мышечный тонус низкий. Глубокие сухожильные рефлексы: высокие D=S с рук и ног. Патологические стопные рефлексы Бабинского с двух сторон. Чувствительные нарушения не выявлены. Гиперкинезов при осмотре нет. В позе Ромберга устойчив. Функцию тазовых органов контролирует.

Грубая атрофия и снижение силы трапециевидной, надостной, грудино-ключично-сосцевидной мышц, лестничных мышц с двух сторон. Невозможность удержания головы (шейный отдел фиксирован воротником Шанца).

Клинический диагноз

Основной: «Хроническая форма клещевого энцефалита, ремиттирующе-прогредиентный характер течения. Вариант БАС (боковой амиотрофический склероз). Умеренный бульбарный парез, сиалорея. Тетрапарез смешанный до умеренного в левой верхней конечности с дистальным усилением в левой кисти».

Сопутствующий: «Буллёзная эмфизема лёгких, дыхательная недостаточность 0. Выраженный дефицит массы тела (индекс массы тела 14,1)».

Лечение и исходы

В отделении пациенту проведено обследование.

Анализ крови (общий контроль) от 22.11.2022: лейкоциты $16,1 \times 10^9/\text{л}$ (норма 4–10); эритроциты $4,8 \times 10^{12}/\text{л}$ (3,5–5,5); гемоглобин 152 г/л (110–160); гематокрит (HCT) 47,2% (37–50); средний объём эритроцитов (MCV) 96,9 фл (82–95); среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (MCH) 31,2 пг (27–31); средняя концентрация гемоглобина

в эритроцитах (МСНС) 322% (320–360); тромбоциты $276 \times 10^9/\text{л}$ (150–450); СОЭ 3 мм/ч.

Биохимический анализ крови (контроль) от 22.11.2022: общий белок 66 г/л (65–85); мочевины 3,5 ммоль/л (2,5–8,3); креатинин крови 56 мкмоль/л (60–115); С-реактивный белок 0,4 мг/л (2,2–5,1); билирубин общий 13,2 мкмоль/л (до 20,5); аланин-аминотрансфераза (АЛТ) 18 МЕ/л (до 42); аспартат-аминотрансфераза (АСТ) 18 МЕ/л (до 37); сахар крови 3,9 ммоль/л (3,3–6,3); калий общий 3,1 ммоль/л (3,4–5,1); натрий 142 ммоль/л (135–145); хлориды 103 ммоль/л (95–110).

Анализ крови (общий контроль) от 29.11.2022: лейкоциты $12,46 \times 10^9/\text{л}$ (4–10); эритроциты $4,77 \times 10^{12}/\text{л}$ (3,5–5,5); гемоглобин 146 г/л (110–160); гематокрит (HCT) 45,9% (37–50); тромбоциты $293 \times 10^9/\text{л}$ (150–450); СОЭ 6 мм/ч.

Биохимический анализ крови (контроль) от 29.11.2022: калий 2,9 ммоль/л (3,4–5,1).

Рентген шейного отдела позвоночника в двух проекциях от 22.11.2022: без патологии.

MPT головного мозга (1,5 T) от 30.11.2022: патологических изменений не получено.

Осмотр психолога 22.11.2022: MMSE 29 баллов, шкала сна Шпигеля 22 балла, немного повышенная утомляемость, тест рисования часов 10 баллов (норма), шкала тревоги и депрессии 7/2 балла (норма).

Получал стимуляционную физиотерапию на прямые мышцы спины; стимуляцию глотания на аппарате «Витасти́м»; лечебную физкультуру индивидуально, ежедневно, под контролем частоты сердечных сокращений, артериального давления, самочувствия; механотерапию; развитие мелкой моторики; периферическую магнитную стимуляцию верхних конечностей.

Лечение: Цитофлавин по 10,0 мл внутривенно, капельно; холина альфосцерат по 1000 мг внутривенно, капельно; калия хлорид 4% — 30,0 мл внутривенно, капельно, № 8; Метипред по 4 мг (10 таблеток) утром с постепенным снижением дозы; белковое питание Дибен по 500 мг 2 раза в день.

На фоне проводимых реабилитационных мероприятий выписан в удовлетворительном состоянии с положительной динамикой в виде повышения толерантности к физической нагрузке, повышения функциональной активности мышц левой руки (самостоятельно пронирает кисть), увеличения силы в левой руке дистально (2 балла), уменьшения саливации, некоторого улучшения функций глотания и речи. Назначено постепенное снижение метилпреднизолона (по 1 таблетке в неделю), и, таким

образом, полная отмена проведена в конце января 2023 года.

30.12.2022: IgM к вирусу клещевого энцефалита (КП=0,33); IgG к вирусу клещевого энцефалита 131,4 Ед/мл.

Динамика и прогноз

Учитывая низкую частоту встречаемости хронического клещевого энцефалита, а также разные виды его течения, определить точный прогноз в аспекте здоровья у данного пациента сложно. В нашем клиническом случае личное наблюдение за пациентом составляет более 6 месяцев, при этом значительной динамики в неврологическом статусе мы не наблюдаем, тем не менее отмечено минимальное увеличение мышечной массы на верхних конечностях и в прямых мышцах спины.

Пациент благодаря поддержке семьи адаптирован в социальном аспекте: занимается 3D-моделированием, активно общается в социальных сетях. Пациент полностью сохранён в когнитивной сфере; самостоятельно занимается лечебной физкультурой; принимает курсы ноотропную, сосудистую, метаболическую терапию. Необходимо дальнейшее наблюдение за пациентом.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом случае обращают на себя внимание молодой возраст пациента и неуклонно прогрессирующее течение заболевания. Учитывая, что хроническая форма клещевого энцефалита развивается после стабилизации состояния или полного регресса симптомов острой фазы, в данном клиническом случае мы имеем дело с прогрессирующей грубой неврологической симптоматикой после первого эпизода обострения.

Пациент заболел остро с выраженной общемозговой симптоматикой и высокой температурой до 39°C. На вторые сутки присоединилась неврологическая симптоматика в виде чувствительных изменений в лице и языке, диплопии, бульбарных и координаторных нарушений. Госпитализирован в инфекционную больницу, где, несмотря на отсутствие факта укуса клеща, установлен диагноз клещевого энцефалита. Тяжёлое течение дебюта заболевания осложнилось присоединением спонтанного пневмоторакса и септического состояния. Обращают на себя внимание выраженная атрофия мышц конечностей и туловища, невозможность самостоятельного поддержания головы (тем не менее после первого обострения пациент

мог ходить днём без воротника в течение 30 минут; постепенно через 7 месяцев он утратил эту способность). Неоднократные госпитализации в различные реабилитационные центры не имели существенной неврологической динамики. Постепенно (через 5 месяцев, в декабре 2021 года) прогрессировал неврологический дефицит в виде нарастания бульбарной симптоматики, появления слабости в правой руке. Несмотря на реабилитационные мероприятия, состояние продолжало ухудшаться, и в феврале 2022 года отмечались грубая дисфагия, дизартрия, снижение силы в руках (слева 3 балла, справа 4 балла), невозможность самостоятельного удерживания головы; появились фибриллярные подёргивания в мышцах рук и туловища. Амбулаторно и стационарно по рекомендации инфекциониста прошёл несколько курсов антибактериальной и противовирусной терапии без значимого улучшения (в течение 5 месяцев принимал высокие дозы метилпреднизолона — по 40 мг/сут). Несмотря на выраженный неврологический дефект по МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника, через год от начала заболевания (июнь 2022 года) патологии в головном и шейном отделе спинного мозга не выявлено. Через 1 год на фоне прогрессирования неврологической симптоматики состояние повторно осложнилось пневмотораксом.

Обращает на себя внимание колебание уровней IgM и IgG: в дебюте заболевания мы видим высокие титры IgM (КП=2,6) и низкие титры IgG (0,9 Ед/мл). При стихании острой фазы и стабилизации состояния через 4 месяца от начала заболевания снижаются титры IgM (КП=1,13) и повышаются титры IgG (1,4 Ед/мл). Несмотря на медленное нарастание неврологического дефицита с февраля 2022 года (через полгода от дебюта заболевания), мы видим низкие титры IgM (КП=0,5) в апреле и июне 2022 года и высокие титры IgG (738 Ед/мл в апреле и 609 Ед/мл в июне 2022 года). При значительном ухудшении неврологического статуса через 1 год от начала заболевания (грубая бульбарная симптоматика, выраженная атрофия мышц верхнеплечевого пояса, невозможность самостоятельного удержания головы) выявлено увеличение белков острой фазы (IgM до КП=1,2). После курса глюкокортикоидов и противовирусной терапии в сентябре 2022 года IgM отсутствовали, и выросли титры IgG до 573 Ед/мл. Тем не менее через 1,5 года от начала заболевания на фоне стабильного состояния в декабре 2022 года вновь выявляются IgM (до КП=0,3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы имеем случай прогрессирующего клещевого энцефалита с остро развившимся дебютом, постепенным прогрессированием неврологической симптоматики и обострением со значительным ухудшением двигательного дефицита и функционального дефекта через 1 год от начала заболевания. Данный пациент требует длительного последующего наблюдения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. *Е.С. Остапчук* — описание клинического случая, концепция статьи, обзор литературы по теме статьи, написание текста рукописи; *Т.Э. Вербах* — написание текста рукописи, проверка интеллектуального содержания статьи; *О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт* — обзор литературы по выбранному разделу, написание текста рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Согласие пациента. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на описание клинического случая в журнале «Клиническая практика» и публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания 01.03.2023).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. *E.S. Ostapchuk* — description of the clinical case, the concept of the article, a review of the literature on the topic of the article, writing the text of the manuscript; *T.E. Verbakh* — manuscript writing, checking the intellectual content of the article; *O.A. Kicherova, L.I. Reichert* — review of the literature on the selected section, manuscript writing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Patient permission. A written voluntary informed consent was received from the legal representative for the publication of the description of the clinical case (date of signing 01.03.2023).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Завалишин И.А. Хронические нейроинфекции / под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Спирина, А.Н. Бойко. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 592 с. [Zavalishin IA. Chronic neuroinfections. Ed. by I.A. Zavalishin, N.N. Spirin, A.N. Boyko. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 592 p. (In Russ).]
2. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей. Новосибирск, 2001. 359 с. [Ierusalimskii AP. Tick-borne encephalitis: A guide for doctors. Novosibirsk; 2001. 359 p. (In Russ).]
3. Субботин Н.В. Хронический клещевой энцефалит в неврологической практике // *Бюллетень сибирской медицины*. 2008. Прил. 1. С. 20–22. [Subbotin NV. Chronic tick-borne encephalitis in neurological practice. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2008;(App. 1):20–22. (In Russ).]
4. Демьяновская Е.Г., Погодина В.В., Бочкова Н.Г., и др. Хронический клещевой энцефалит // *Лечащий врач*. 2021. № 5. С. 10–13. [Demianovskaia EG, Pogodina VV, Bochkova NG, et al. Chronic tick-borne encephalitis. *Lechaschi vrach*. 2021;(5): 10–13. (In Russ).]
5. Хафизова Ф.Х., Фазылов В.Х., Якупов Э.З. Хроническая форма клещевого энцефалита: особенности клиники и диагностики // *Вестник современной клинической медицины*. 2013. Т. 6, № 3. С. 79–84. [Hafizova FH, Fazylov VH, Yakupov EZ. The chronic form of tick-borne encephalitis: Features of the clinic and diagnosis. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2013;6(3):79–84. (In Russ).]

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Остапчук Екатерина Сергеевна, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54;
ORCID: 0000-0003-1176-4113;
eLibrary SPIN: 6877-6140; e-mail: ostapchukes2008@mail.ru

Соавторы:

Рейхерт Людмила Ивановна, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0003-4313-0836;
eLibrary SPIN: 1703-2302; e-mail: lir0806@gmail.com

Кичерова Оксана Альбертовна, д.м.н., доцент;
ORCID: 0000-0002-7598-7757;
eLibrary SPIN: 3162-0770; e-mail: pan1912@mail.ru

Вербах Татьяна Эдуардовна, к.м.н.;
ORCID: 0000-0002-6294-1776;
eLibrary SPIN: 7776-4134; e-mail: shtork@yandex.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Ekaterina S. Ostapchuk, MD, PhD, Assistant Professor;
address: 54 Odesskaya street, 625023 Tyumen, Russia;
ORCID: 0000-0003-1176-4113;
eLibrary SPIN: 6877-6140; e-mail: ostapchukes2008@mail.ru

Co-authors:

Lyudmila I. Reihert, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0003-4313-0836;
eLibrary SPIN: 1703-2302; e-mail: lir0806@gmail.com

Oksana A. Kicherova, MD, PhD, Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-7598-7757;
eLibrary SPIN: 3162-0770; e-mail: pan1912@mail.ru

Tatyana E. Verbakh, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-6294-1776;
eLibrary SPIN: 7776-4134; e-mail: shtork@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМА ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ БОЛЕЗНИ БЕХТЕРЕВА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.Э. Потапов, А.В. Горбунов, С.Н. Ларионов, А.П. Животенко, О.В. Складенко

Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Длительное течение аутоиммунного воспалительного процесса при болезни Бехтерева сопровождается обызвествлением связок позвоночного столба, поражением рёберно-позвоночных и дугоотросчатых суставов, их анкилозированием, что в конечном итоге приводит к снижению опороспособности позвоночника, в результате чего даже незначительная травма может привести к перелому. Переломы позвоночника при анкилозирующем спондилите зачастую имеют нестабильный характер и высокий риск повреждения спинного мозга. Основными методами диагностики нестабильности позвоночника при болезни Бехтерева являются мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография, так как информативность обзорной рентгенографии невысока. Раннее хирургическое лечение является методом выбора для нестабильных переломов при анкилозирующем спондилите, несмотря на коморбидную патологию и возраст, которые значительно отягощают прогноз. **Описание клинического случая.** Пациент К., 1969 года рождения, получил травму в результате падения на спину с высоты 2 метров. При мультиспиральной компьютерной томографии грудопоясничного отдела позвоночника выявлен перелом $Th_{XII}-L_1$ позвонков, разрыв передней продольной связки, нестабильность позвоночно-двигательного сегмента $Th_{XII}-L_1$. Выставлен диагноз: «Закрытая неосложнённая травма грудопоясничного отдела позвоночника. Нестабильный компрессионный перелом Th_{XII}, L_1 позвонков I степени с повреждением заднего опорного комплекса на фоне анкилозирующего спондилоартрита (болезнь Бехтерева). Кифотическая деформация грудопоясничного отдела позвоночника I степени. Синдром вертеброгенной люмбоишалгии с двух сторон. Выраженный стойкий болевой и мышечно-тонический синдромы». Проведено оперативное лечение с коррекцией деформации позвоночника и стабилизацией грудопоясничного отдела позвоночника с использованием системы транспедикулярной фиксации. Болевой вертеброгенный синдром и клинко-неврологические расстройства регрессировали. При контрольном исследовании через 6 месяцев выявлен состоявшийся спондилодез на уровне $Th_{XII}-L_1$. **Заключение.** Своевременная диагностика с использованием метода мультиспиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии позволяет оценить характер травматических изменений и выбрать наиболее эффективный вид оперативного лечения с использованием, при необходимости, стабилизирующих систем.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит; диагностика; клинические проявления; перелом позвонка.

Для цитирования:

Потапов В.Э., Горбунов А.В., Ларионов С.Н., Животенко А.П., Складенко О.В. Особенности диагностики и лечения перелома позвоночника при болезни Бехтерева. Клинический случай. *Клиническая практика*. 2023;14(4):108–115. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract321703>

Поступила 28.03.2023

Принята 04.08.2023

Опубликована online 30.12.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема лечения болезни Бехтерева и связанных с ней осложнений сохраняет свою актуальность. Хроническое течение аутоиммунного воспалительного процесса сопровождается ригидным обызвествлением и окостенением связок позвоночного столба, поражением капсул рёберно-

позвоночных и истинных суставов позвоночника с формированием патологического субстрата в структурных элементах позвоночно-двигательного сегмента. При прогрессировании процесса сниженная опороспособность позвоночника обуславливает восприимчивость даже к незначительному травматическому воздействию, которое

SOME FEATURES OF THE DIAGNOSIS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF PATHOLOGICAL FRACTURES OF THE SPINE IN BEKHTEREV'S DISEASE (A CLINICAL CASE)

V.E. Potapov, A.V. Gorbunov, S.N. Larionov, A.P. Zhivotenko, O.V. Sklyarenko

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background: A prolonged course of the autoimmune inflammatory process in Bekhterev's disease is accompanied by calcification of the vertebral column's ligaments, damage to the costovertebral and true joints of the spine, and their ankylosis, that ultimately leads to a decrease in the support capacity of the spine, so that even a minor injury can lead to a fracture. Spinal fractures in ankylosing spondylitis often have an unstable character and a high risk of the spinal cord injury. The main methods for diagnosing the spinal instability in Bekhterev's disease are multispiral computed tomography and magnetic resonance imaging, since the informative significance of survey radiography is not high. An early surgical treatment is the method of choice for unstable fractures in ankylosing spondylitis, despite the comorbid pathology and age, which significantly burden the prognosis. **Clinical case description:** Patient K., born in 1969, injured on October 07, 2021 as a result of falling on his back from a height of 2 meters. An MSCT study of the thoracolumbar spine revealed a fracture of the Th_{XII}-L_I vertebrae, rupture of the anterior longitudinal ligament, and instability of the Th_{XII}-L_I vertebral-motor segment. The following diagnosis was established: closed uncomplicated injury of the thoracolumbar spine; grade I unstable compression fracture of the Th_{XII}, L_I vertebrae with a damage to the posterior support complex against the background of ankylosing spondylitis; grade I kyphotic deformity of the thoracolumbar spine; bilateral vertebrogenic lumbosialgia syndrome; pronounced persistent pain and muscle-tonic syndromes. A surgical treatment was applied which included correction of the spinal deformity and stabilization of the thoracolumbar spine using a transpedicular fixation system. The pain vertebrogenic syndrome and clinical neurological disorders regressed. The MSCT control was carried out in 6 months with the detected completed fusion at the Th_{XII}-L_I level. **Conclusion:** A timely diagnosis using multispiral computed tomography and magnetic resonance imaging data allows us to assess the full picture of traumatic changes in the spinal column and choose the most effective type of surgical intervention, using, if necessary, stabilizing systems.

Keywords: ankylosing spondylitis; diagnosis; clinical manifestations; vertebral fracture.

For citation:

Potapov VE, Gorbunov AV, Larionov SN, Zhivotenko AP, Sklyarenko OV. Some Features of the Diagnosis and Clinical Manifestations of Pathological Fractures of the Spine in Bekhterev's Disease (A Clinical Case). *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):108–115. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract321703>

Submitted 28.03.2023

Revised 04.08.2023

Published online 30.12.2023

может явиться причиной перелома [1–3]. Нередко повреждение позвоночника длительное время остаётся недиагностированным. Особенности течения переломов позвоночника при анкилозирующем спондилоартрите связаны с отсутствием в анамнезе значимой травмы, наличием исходной деформации и структурных изменений позвоночного столба. По данным ряда публикаций, посвящённых исследованию патологии, частота выявления «бессимптомных» переломов позвоночника у больных с болезнью Бехтерева составляет от 5 до 15% [4, 5].

Трудности диагностики и, как следствие, несвоевременное распознавание травмы приводят к формированию ложного сустава в зоне перелома, что является причиной постоянного болевого синдрома. Сформированный костный конгломерат на протяжении нескольких позвоночно-двигательных сегментов либо всего позвоночного столба также затрудняет оценку рентгенологической картины травмы позвоночника при болезни Бехтерева.

В литературе обозначен ряд факторов, которые способствуют возникновению перелома на фоне анкилозирующего спондилоартрита. Из них основ-

ными причинами являются нарушение биомеханической функции позвоночника на фоне снижения минеральной плотности костной ткани [6]. У пациентов с травмой позвоночника на фоне болезни Бехтерева преобладают нестабильные переломы тел и суставных отростков позвонков. Линия перелома чаще пересекает межпозвоночный диск и переходит на задние структуры позвоночного канала, что приводит к нестабильности позвоночно-двигательного сегмента с высоким риском повреждения спинного мозга, а на рентгенограммах выявляются первичные и вторичные смещения отломков.

Всё вышеизложенное должно учитываться при выборе метода лечения, целью которого являются стабилизация и формирование спондилодеза [7].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент К., 1969 года рождения, госпитализирован в нейрохирургическое отделение ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» 29.11.2021 с жалобами на постоянные выраженные боли, иррадиирующие в крестцово-подвздошные сочленения, паховую область, а также дискомфорт в грудопоясничном и поясничном отделах позвоночника. Боли распространялись по задненаружной поверхности бёдер с обеих сторон; периодически возникали чувство «онемения» по задней поверхности бедра и голени слева, ограничение активных движений в поясничном отделе позвоночника.

Из анамнеза установлено, что травма получена 07.10.2021 в результате падения на спину с высоты 2 метров. Со слов пациента, сразу возникли резкие боли в области нижнегрудного отдела позвоночника с распространением в крестцово-подвздошную область и нижние конечности. Обратился в травмпункт по месту жительства. На обзорных рентгенограммах позвоночника (прямая и боковая проекции) травматических изменений не выявлено; отмечены усиление грудного кифоза, а также характерные для болезни Бехтерева изменения. Локально в области нижнегрудного отдела позвоночника определяется болезненность с умеренно выраженным отёком паравертебральных мягких тканей. Пациенту рекомендовано наблюдение травматолога, фиксация грудопоясничного отдела ортопедическим корсетом. В течение 3 недель пациент получал консервативную терапию, которая включала ограничительный режим, приём обезболивающих и противовоспалительных средств, физиопроцедуры. Со слов пациента, в вер-

тикальном положении отмечал усиление боли в позвоночнике с иррадиацией в крестцовую область и нижние конечности. Фиксация поясничного отдела ортопедическим корсетом несколько уменьшала интенсивность боли в спине, однако полностью ее не купировала. Несмотря на проводимую терапию, продолжали беспокоить боли в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника, присоединились слабость и онемение в дистальных отделах левого бедра. Пациент заметил деформацию в поясничном отделе позвоночника, появилось ощущение усталости и ноющей боли в пояснице. Обратился в поликлинику ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», назначено исследование методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудопоясничного отдела позвоночника, по результатам которого 29.11.2021 пациент госпитализирован в клинику.

Физикальная диагностика

Положение вынужденное — лежит с приподнятой верхней частью туловища. Грудопоясничный отдел позвоночника фиксирован ортопедическим корсетом. Повороты и наклоны после снятия корсета вызывают простреливающие боли в поясничном отделе позвоночника с иррадиацией в область таза, крестцово-подвздошных сочленений, далее в нижние конечности, больше слева.

Локальный статус. Визуально при осмотре грудопоясничного отдела позвоночника имеется выстояние остистых отростков Th_{XII}, L_I позвонков с формированием кифотической деформации. Пальпация и перкуссия болезненны, боль распространяется по боковой поверхности грудной клетки вдоль позвоночника книзу. Интенсивность болевого синдрома усиливается также при перемене положения тела и осевых нагрузках. Объём движений в поясничном отделе резко ограничен и болезнен, поясничный лордоз сглажен. Пальпаторно определяется напряжение паравертебральных мышц. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей живые, симметричные, тонус мышц сохранён, тазовые функции не нарушены.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Общий анализ крови: эритроциты $4,4 \times 10^{12}$ г/л; гемоглобин 133 г/л; лейкоциты $6,8 \times 10^9$ /л; нейтрофилы палочкоядерные 2, сегментоядерные 50; эозинофилы 1, базофилы 1, моноциты 6, лимфоциты 40, СОЭ 23 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза 4,9 ммоль/л, общий белок 76,0 г/л, билирубин общий 9,2 мкмоль/л, прямой билирубин 3,9 мкмоль/л, не-прямой билирубин 5 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 22,8, аспартатаминотрансфераза 19,9, С-реактивный белок (СРБ) 6,4 мг/л. Анализ крови на HLA B27 положительный.

Общий анализ мочи: цвет светло-жёлтый, удельный вес 1023, билирубин — нет, сахар — отрицательный, эпителий 0–1 в поле зрения, лейкоциты 1–2 в поле зрения.

Степень активности заболевания определялась с помощью индекса ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score): СРБ составил 1,8, что соответствует умеренной активности.

МСКТ-исследование груднопоясничного отдела позвоночника в положении пациента на спине. На томограммах позвонки имеют прямоугольную форму, обусловленную резорбцией углов; выявляется остеоит передних углов тел позвонков; имеются вертикальные синдесмофиты наружных волокон фиброзного кольца, признаки диффузной остеопении. Выявлены разрыв передней продольной связки на уровне Th_{XII}–L_I позвонков, краевой перелом верхней замыкательной пластинки L_I позвонка с продолжением линии перелома на суставные отростки Th_{XII}–L_I позвонков с формированием локальной деформации позвоночника на уровне перелома. Рентгенологически установлена нестабильность позвоночно-двигательного сегмента Th_{XII}–L_I (перелом трёх колонн) с формированием локальной деформации позвоночника на уровне перелома (рис. 1).

Ввиду нестабильного характера повреждения позвоночника, наличия стойкого вертеброгенного болевого синдрома, высокой вероятности развития неврологических нарушений, нарастания посттравматической деформации позвоночника пациенту рекомендовано декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство на уровне Th_{XII}–L_I.

Предварительный диагноз

Закрытая неосложнённая травма груднопоясничного отдела позвоночника. Нестабильный компрессионный перелом тела Th_{XII}, L_I позвонков I степени с повреждением заднего опорного комплекса на фоне анкилозирующего спондилоартрита (болезнь Бехтерева). Кифотическая деформация груднопоясничного отдела позвоночника I степени. Синдром вертеброгенной люмбоишиалгии с двух сторон. Выраженный стойкий болевой и мышечно-тонический синдромы.

Сопутствующие заболевания. Гипертоническая болезнь II стадии. Контролируемая артериальная гипертензия. Факторы риска: мужской пол; возраст; отягощённая наследственность. Абдоминальное ожирение (объём талии более 95 см). Гипертрофия миокарда левого желудочка. Риск 3 (высокий). Целевое артериальное давление <130–139/<70–79 мм рт.ст. Хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса (67%) I степени. Функциональный класс I. МКБ-10: I10 Алиментарно-конституциональное ожирение I степени (индекс массы тела 30,3 кг/м²). МКБ-10: E66.0 Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов.

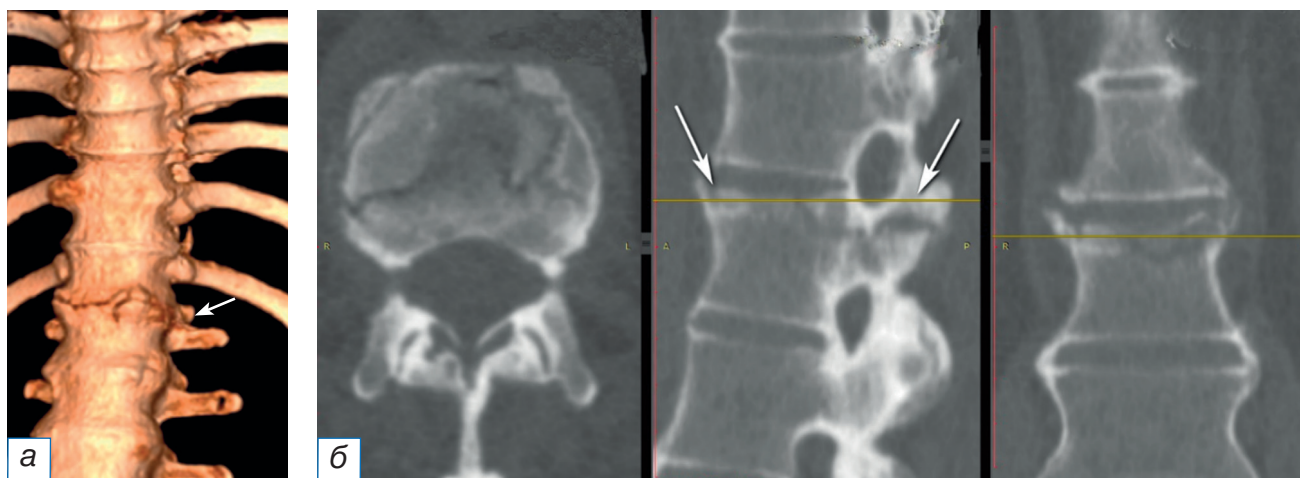


Рис. 1. Предоперационная визуализация перелома с помощью мультиспиральной компьютерной томографии: а — 3D-реконструкция груднопоясничного отдела позвоночника; б — аксиальный, сагиттальный, фронтальный срез на уровне Th_{XII}–L_I (стрелкой указана линия перелома).

Fig. 1. Preoperative multispiral computed tomography visualization of the fracture: а — 3D-reconstruction of the thoracolumbar spine; б — axial, sagittal, frontal scan at the Th_{XII}–L_I level (the arrow indicates the fracture line).

Оперативное вмешательство

02.12.2021 проведено оперативное лечение: реконструкция позвоночного канала на уровне перелома Th_{xii}-L_i позвонков из заднего доступа; резекция оссифицированной жёлтой связки на уровне Th_{xii}-L_i с декомпрессией спинномозговых корешков в латеральных отделах позвоночного канала; коррекция деформации позвоночника и стабилизация грудопоясничного отдела позвоночника на уровне Th_{xii}-L_i-L_{ii} с использованием системы транспедикулярной фиксации позвоночника.

Особое внимание было уделено положению пациента на операционном столе, за счёт изменения настроек стола под контролем электронно-оптического преобразователя достигнута частичная коррекция топографо-анатомических соотношений повреждённых сегментов позвоночника.

Интерламинарно в промежутке Th_{xii}-L_i с двух сторон проведён доступ в позвоночный канал. В задних отделах позвоночного столба определяется повреждение над- и межкостистой связок, пальпаторно — патологическая подвижность на уровне Th_{xii}-L_i позвонков. С применением микрохирургической техники, оптического увеличения $\times 5,5$ произведена декомпрессия дурального мешка и спинномозговых корешков на уровне L_i. Резецирована оссифицированная межкостистая и жёлтая связки. Выполнены менингоррадикулолиз, фораминотомия по ходу L_i корешков с обеих сторон. После этапов декомпрессии и реконструкции дуральный

мешок на всём протяжении не имеет признаков сдавления жёлтой связкой, суставными фасетками; передаётся ликворная пульсация. Паравертебральные мышцы скелетированы с параллельных сторон до оснований поперечных отростков Th_{xii}, L_i, L_{ii} позвонков. С помощью костного шила в стандартных точках произведена подготовка каналов для введения транспедикулярных винтов в тела Th_{xii}, L_i, L_{ii} позвонков. Установлены моноаксиальные транспедикулярные винты в тело Th_{xii} (2 винта, размеры винтов 6,5 \times 45) и полиаксиальные транспедикулярные винты в тела L_i, L_{ii} (4 винта, размеры винтов 6,5 \times 50) под контролем электронно-оптического преобразователя. Головки транспедикулярных винтов отрегулированы в соответствии с изгибом позвоночника. Продольные штанги смоделированы сообразно физиологическому кифозу позвоночника. Произведено крепление продольных штанг к винтам заглушками-фиксаторами. Объём интраоперационной кровопотери составил 100,0 мл. Рана послойно ушита наглухо. Узловые швы на кожу. Асептическая наклейка.

На контрольных рентгенограммах состояние металлоконструкции удовлетворительное (рис. 2).

Динамика и исходы

Послеоперационный период протекал благополучно. Болевой вертеброгенный синдром и клинико-неврологические расстройства регрессировали в течение 2 суток после оперативного лечения.

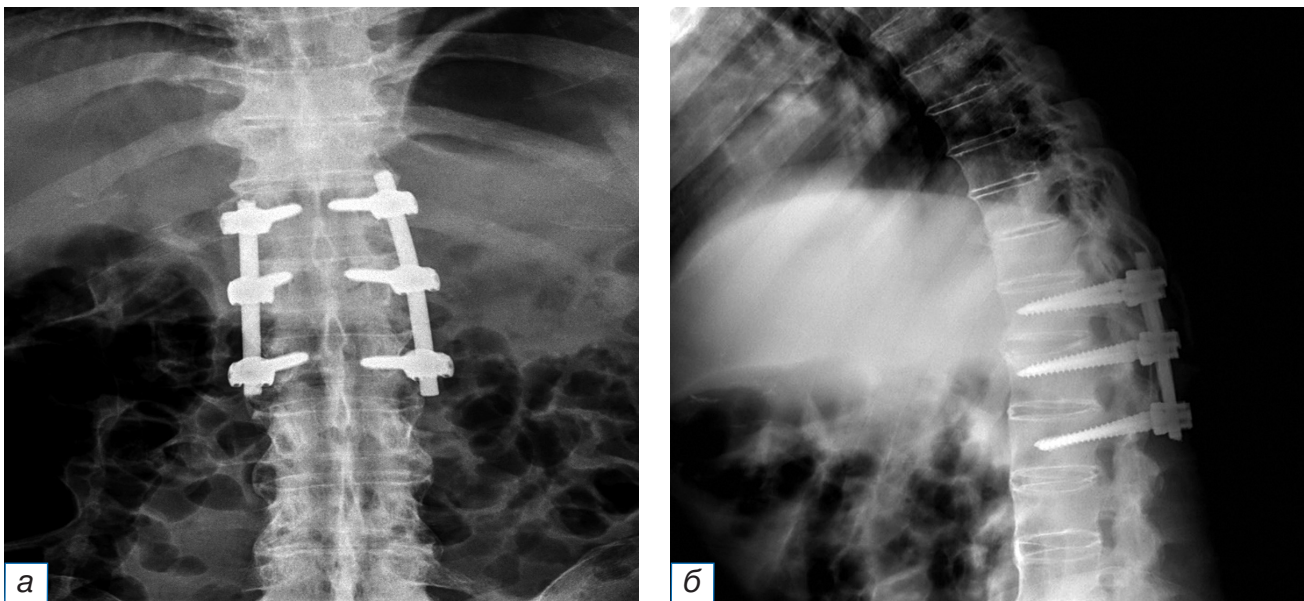


Рис. 2. Рентгенография грудопоясничного отдела. Транспедикулярная фиксация в тела Th_{xii}, L_i, L_{ii} позвонков: а — прямая проекция; б — боковая проекция.

Fig. 2. Radiography of the thoracolumbar region. Transpedicular fixation through the bodies of Th_{xii}, L_i, L_{ii} vertebrae: а — front projection; б — lateral projection.

Пациент активизирован на третьи сутки, груднопоясничный отдел позвоночника фиксирован ортопедическим корсетом. Внешняя иммобилизация осуществлялась в течение 4 месяцев. Трудоспособность восстановлена полностью. На контрольном осмотре спустя 6 месяцев после выписки пациент жалоб не предъявляет, работает по основной специальности, в социальной сфере реабилитирован. При МСКТ груднопоясничного отдела позвоночника определяется состоявшийся спондилодез на уровне Th_{xii}-L_i; стабильность опорных транспедикулярных винтовых элементов металлоконструкции удовлетворительная (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анкилозирующий спондилоартроз — хроническое системное заболевание суставов и позвоночника — проявляется серонегативным полиартрозом, избыточным образованием костной ткани и окостенением связочного аппарата. Изменения связок характеризуются их уплотнением и окостенением, что закономерно сопровождается хроническим болевым синдромом, ограничением подвижности и ригидностью позвоночного столба. Травма, падение с высоты проявляются болью и рефлекторным напряжением мышц и связочного аппарата, малоподвижностью повреждённого позвоночно-двигательного сегмента. Другими словами, у пациентов с болезнью Бехтерева с фактом травмы позвоночника закономерно наличие дли-

тельного болевого синдрома, а такие его характеристики, как интенсивность, окраска и иррадиация боли, не имеют специфической диагностической ценности. В этой связи возрастают требования к инструментальной диагностике.

На стандартных спондилограммах не всегда удаётся выявить перелом в связи с особенностями исходной патологии и изменением структуры позвоночника. В таких случаях раннее использование МСКТ и МРТ позволяет идентифицировать картину травматических изменений, проявляющихся разрывом оссифицированной передней продольной связки, переломом замыкательных пластинок, передней дуг и суставных отростков позвонков.

Лучевая диагностика травмы позвоночника у пациентов с болезнью Бехтерева должна основываться на принципах «не от простого к сложному», а на раннем использовании хоть и дорогостоящих, но наиболее информативных технологий. Травматические изменения позвоночника с повреждением опорных структур приводят к нестабильности позвоночно-двигательных сегментов и высокому риску отсроченного повреждения нервных корешков и спинного мозга.

Оперативное лечение переломов позвоночника у пациентов с болезнью Бехтерева индивидуально-ориентированно и зависит как от общего состояния (возраст, тяжесть заболевания, коморбидные состояния), так и уровня и структуры поражения (шейный, грудной или поясничный отдел, одиноч-



Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томографическая визуализация после проведённого декомпрессивно-стабилизирующего хирургического вмешательства: а — 3D-реконструкция груднопоясничного отдела позвоночника с 6-винтовой транспедикулярной фиксацией; б — аксиальный, в — сагиттальный, г — фронтальный срезы на уровне Th_{xii}-L_i с 6-винтовой транспедикулярной фиксацией.

Fig. 3. Postoperative multispiral computed tomography visualization after the decompression-stabilizing surgical intervention of the spine: а — 3D reconstruction of the thoracolumbar spine with a 6-screw transpedicular fixation; б — axial, в — sagittal, г — frontal scan at the Th_{xii}-L_i level with a 6-screw transpedicular fixation of the spine.

ный или множественные переломы), стабильности позвоночно-двигательного сегмента, наличия смещения костных отломков и сдавления спинного мозга. Хирургическая стабилизация включает передний, задний или комбинированный спондилодез, при необходимости с применением ламинэктомии и различных методик остеотомии для коррекции деформации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Переломы позвоночника у пациентов, страдающих анкилозирующим спондилоартритом, нередко распознаются поздно в связи с отсутствием в анамнезе значимой травмы, наличия структурных изменений связочного аппарата и костной ткани. Использование современных методов лучевой диагностики (МСКТ, МРТ) позволяет разрешить диагностические сложности и определить тактику хирургического лечения. Представленные результаты лечения пациента с анкилозирующим спондилоартритом и нестабильным переломом Th_{xii}-L_i свидетельствуют о высокой эффективности хирургического лечения и инструментальной фиксации позвоночно-двигательных сегментов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

Вклад авторов. В.Э. Потапов — проведение хирургического вмешательства, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; А.В. Горбунов — обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; С.Н. Ларионов — научное редактирование и утверждение рукописи для публикации; А.П. Животенко — поисково-аналитическая работа, написание текста статьи; О.В. Скляренко — обсуждение результатов исследования, написание текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Согласие пациента. От пациента получено добровольное информированное согласие на публикацию анонимизированных сведений о его заболе-

вании, результатах обследования и лечения (дата подписания 05.12.2021).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. V.E. Potapov — surgical intervention, discussion of research results, writing the text of the article; A.V. Gorbunov — discussion of research results, writing the text of the article; S.N. Larionov — scientific editing and approval of the manuscript for publication; A.P. Zhivotenko — search and analytical work, writing the text of the article; O.V. Sklyarenko — discussion of the results research, writing the text of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Informed consent. A voluntary informed consent was obtained from the patient to publish anonymized information about his illness, the results of examination and treatment (signed on 05.12.2021).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vazan M, Ryang YM, Barz M, et al. Ankylosing spinal disease—diagnosis and treatment of spine fractures. *World Neurosurg.* 2019;123:e162–e170. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.108
- Lukasiewicz AM, Bohl DD, Varthi AG, et al. Spinal fracture in patients with ankylosing spondylitis: Cohort definition, distribution of injuries, and hospital outcomes. *Spine.* 2016;41(3):191–196. doi: 10.1097/BRS.0000000000001190
- Katsimpari C, Koutsovit S, Mpalanika A, et al. Spontaneous chalk-stick fracture in ankylosing spondylitis: A case report. *J Rheumatol.* 2022;33(3):346–348. doi: 10.31138/mjr.33.3.346
- Chung WH, Ng WL, Chiu CK, et al. Minimally invasive versus conventional open surgery for fixation of spinal fracture in ankylosed spine. *Malays Orthop J.* 2020;14(3):22–31. doi: 10.5704/MOJ.2011.005
- Rustagi T, Drazin D, Oner C, et al. Fractures in spinal ankylosing disorders: A narrative review of disease and injury types, treatment techniques, and outcomes. *Orthop Trauma.* 2017;31(Suppl. 4):S57–S74. doi: 10.1097/BOT.0000000000000953
- Перих В.В., Дубинин Е.В. Хирургическое лечение поражения Андерссона при анкилозирующем спондилите, возникшего после корригирующей вертебротомии в отдаленном периоде (клинический случай) // *Acta Biomedica Scientifica.* 2020. Т. 5, № 6. P. 165–170. [Rerikh VV, Dubinin EV. Surgical treatment of Andersson's Lesion in ankylosing spondylitis after corrective vertebrotomy in the long term (clinical observation). *Acta Biomedica Scientifica.* 2020;5(6):165–170. (In Russ.)] doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.19
- Liu H, Zhou Q, Zhang J, et al. Kyphoplasty for thoracic and lumbar fractures with an intravertebral vacuum phenomenon in ankylosing spondylitis patients. *Front Surg.* 2022;9:962723. doi: 10.3389/fsurg.2022.962723

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Потапов Виталий Энгельсович, к.м.н.;
адрес: Россия, 664003, Иркутск,
ул. Борцов Революции, д. 1;
ORCID: 0000-0001-9167-637X;
eLibrary SPIN: 5349-8690; e-mail: pva454@yandex.ru

Соавторы:

Горбунов Анатолий Владимирович, м.н.с.;
ORCID: 0000-0002-1352-0502;
eLibrary SPIN: 6329-2590; e-mail a.v.gorbunov58@mail.ru

Ларионов Сергей Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0001-9189-3323;
eLibrary SPIN: 6720-4117; e-mail: snlar@mail.ru

Животенко Александр Петрович, н.с.;
ORCID: 0000-0002-4032-8575;
eLibrary SPIN: 8016-5626; e-mail sivotenko1976@mail.ru

Скляренко Оксана Васильевна, к.м.н.;
ORCID: 0000-0003-1077-7369;
eLibrary SPIN: 7884-9030; e-mail: oxanasklyarenko@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Vitaly E. Potapov, MD, PhD;
address: 1 Bortsov Revolyutsii street,
664003 Irkutsk, Russia;
ORCID: 0000-0001-9167-637X;
eLibrary SPIN: 5349-8690; e-mail: pva454@yandex.ru

Co-authors:

Anatoly V. Gorbunov, Junior Research Associate;
ORCID: 0000-0002-1352-0502;
eLibrary SPIN: 6329-2590; e-mail a.v.gorbunov58@mail.ru

Sergey N. Larionov, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0001-9189-3323;
eLibrary SPIN: 6720-4117; e-mail: snlar@mail.ru

Alexander P. Zhivotenko, Junior Research Associate;
ORCID: 0000-0002-4032-8575;
eLibrary SPIN: 8016-5626; e-mail sivotenko1976@mail.ru

Oxana V. Sklyarenko, MD, PhD;
ORCID: 0000-0003-1077-7369;
eLibrary SPIN: 7884-9030; e-mail: oxanasklyarenko@mail.ru

РЕДКАЯ ФОРМА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Е.В. Рябченко

Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Мукоэпидермоидная карцинома щитовидной железы впервые описана в 1991 году. Этот тип опухоли может развиваться в связи с тиреоидитом Хашимото. Существуют два варианта мукоэпидермоидной карциномы — обычный и склерозирующий. Склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома щитовидной железы недавно была признана Всемирной организацией здравоохранения отдельным заболеванием. **Описание клинического случая.** Представляем клинический случай пациентки в возрасте 51 года, которая в течение 2 лет наблюдалась по поводу аутоиммунного тиреоидита с узлообразованием. Уровень тиреотропного гормона — 15,8 мЕд/л (диапазон 0,4–4,0), антитела к пероксидазе — 150 Ме/мл. При сцинтиграфии щитовидной железы выявлен доминирующий холодный узел (1,5×2 см) в правой доле железы. При контрольном ультразвуковом исследовании шеи прослеживалась отрицательная динамика. По результатам тонкоигольной аспирационной биопсии узла щитовидной железы получена фолликулярная опухоль на фоне тиреоидита Хашимото, что и послужило поводом к своевременному лечению. Пациентке выполнена тотальная тиреоидэктомия, при этом удалось избежать необоснованных лимфодиссекции шеи, курса послеоперационной радиойодтерапии или другого вспомогательного лечения. По результатам сцинтиграфии всего тела через 10 месяцев от начала лечения рецидива заболевания не обнаружено. **Заключение.** Учитывая редкость заболевания и невозможность дифференцировать его от других опухолевых образований щитовидной железы, необходим более тщательный осмотр близлежащих лимфатических коллекторов на предмет исключения метастатического поражения, а при наличии изменённых лимфатических узлов показана дополнительная диагностика методом тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим определением объёма оперативного лечения и послеоперационного ведения данной категории пациентов.

Ключевые слова: щитовидная железа; аутоиммунный тиреоидит; тонкоигольная аспирационная биопсия; тиреоидэктомия; фолликулярная опухоль.

Для цитирования:

Рябченко Е.В. Редкая форма рака щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита. *Клиническая практика*. 2023;14(4):116–121. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract386270>

Поступила 05.05.2023

Принята 04.12.2023

Опубликована online 28.12.2023

ОБОСНОВАНИЕ

По данным современной научной литературы, известно примерно о 40 случаях склерозирующей мукоэпидермоидной карциномы (СМК) щитовидной железы, которую следует дифференцировать от обычной мукоэпидермоидной карциномы.

Обычная мукоэпидермоидная карцинома щитовидной железы впервые была описана R.M. Rhatigan и соавт. в 1977 году [1]. СМК щитовидной железы отличается от обычной формы [2] и впервые описана в медицинской литературе J.K. Chan и соавт. [3] как злокачественное новообразование щитовидной железы низкой степени злокачественности на фоне тиреоидита Хашимото. Экспрессия p63

предполагает наличие солидного клеточного гнезда в сравнении с фолликулярным клеточным происхождением [4]. Случаи СМК щитовидной железы, опубликованные в медицинской литературе, характеризуются преобладанием женского пола (только в 4 наблюдениях из 40 известных пациентами были мужчины) [5, 6].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка, 51-летняя жительница Краснодара, в течение 2 лет (с 2020 по 2022 год) наблюдалась по поводу аутоиммунного тиреоидита с узлообразованием.

A RARE FORM OF THE THYROID GLAND CANCER AGAINST THE BACKGROUND OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS

E.V. Ryabchenko

Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

Background: Sclerosing mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland was first reported in 1991. This type of a tumor may develop in connection with Hashimoto's thyroiditis. There are two variants of mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland: the normal and sclerosing types. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland has recently been recognized by the World Health Organization as a separate disease. **Clinical case description:** We present a clinical case of a 51-year-old woman who was observed for 2 years for autoimmune thyroiditis with nodulation. The patient had no symptoms or signs of compression. The level of thyroid-stimulating hormone was 15.8 (range 0.4–4.0), the level of antibodies to peroxidase was 150 IU/ml. Thyroid scintigraphy revealed a dominant cold node (1.5×2 cm) in the right lobe of the gland. During the control ultrasound examination of the neck, negative dynamics was observed, then a fine needle aspiration biopsy of the thyroid node was performed. A follicular tumor was found against the background of Hashimoto's thyroiditis, which was the reason for a timely treatment. In the described case, the patient underwent a total thyroidectomy without neck lymph node dissection, no postoperative radiotherapy or other auxiliary treatments were performed. A full-body scintigraphy showed no recurrence of the disease in 10 months after the initial treatment. **Conclusion:** Given the rarity of the disease and the impossibility to differentiate it from other thyroid tumor's, a more thorough examination of the nearby lymphatic collectors is necessary to exclude metastatic lesions, and in the presence of altered lymph nodes, additional diagnosis by fine-needle aspiration biopsy with subsequent determination of the scope of surgical treatment and postoperative management of this category of patients is indicated.

Keywords: thyroid gland; autoimmune thyroiditis; fine needle aspiration biopsy; thyroidectomy; follicular tumor.

For citation:

Ryabchenko EV. A Rare Form of the Thyroid Gland Cancer Against the Background of Autoimmune Thyroiditis. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):116–121. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract386270>

Submitted 05.05.2023

Revised 04.12.2023

Published online 28.12.2023

Анамнез заболевания. Получала заместительную терапию. Год назад выполнено контрольное ультразвуковое исследование (УЗИ), при котором отмечена отрицательная динамика роста узла. Активных жалоб не предъявляла. В 2022 году эндокринолог, учитывая отрицательную динамику, отправил пациентку на тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) под контролем УЗИ, по результатам которой выявлена фолликулярная опухоль на фоне тиреоидита Хашимото. Пациентка направлена на консультацию к эндокринному хирургу, на которой, согласно клиническим рекомендациям, принято решение о тиреоидэктомии и проведено предоперационное дообследование.

Анамнез жизни. Родов двое, в срок. Наследственность не отягощена. У родственников проблем с щитовидной железой нет. Вредных привычек не имеет.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

УЗИ шеи и лимфатических узлов выполнялось на протяжении всего периода наблюдения. По результатам исследования, выполненного за год до оперативного вмешательства, отмечалась следующая клиническая картина: «Щитовидная железа не увеличена, размеры перешейка 3 мм, правой доли — 42×14×13 мм (объём 3,8 см³), левой доли — 42×12×13 мм (объём 3,2 см³). Контуры железы чёткие, неровные. Эхоструктура железы снижена. Структура железы диффузно неоднородна за счёт гиперэхогенных тяжей и множественных гипо- и гиперэхогенных участков различной формы и размеров, без чётких контуров и границ, имитирующих множественные гипозоногенные узлы, справа по

верхнему краю доли 9×5 мм. Регионарные лимфатические узлы не увеличены». Заключение: «УЗ-картина диффузных изменений щитовидной железы по типу аутоиммунного тиреоидита, узловая форма TIRADS-II». При контрольном УЗИ шеи прослеживалась отрицательная динамика — рост узла. По результатам ТАБ обнаружена фолликулярная опухоль на фоне тиреоидита Хашимото.

Непрямая ларингоскопия выполнена с целью определения подвижности голосовых связок: симптомов и признаков компрессии нет.

Уровень тиреотропного гормона — 15,8 мЕд/л (диапазон 0,4–4,0), антитела к пероксидазе — 150 Ме/мл.

При сцинтиграфии щитовидной железы выявлен доминирующий холодный узел (1,5×2 см) в правой доле железы.

Экстрафасциальная тиреоидэктомия. Интраоперационно: многоузловой зоб, прилегающий

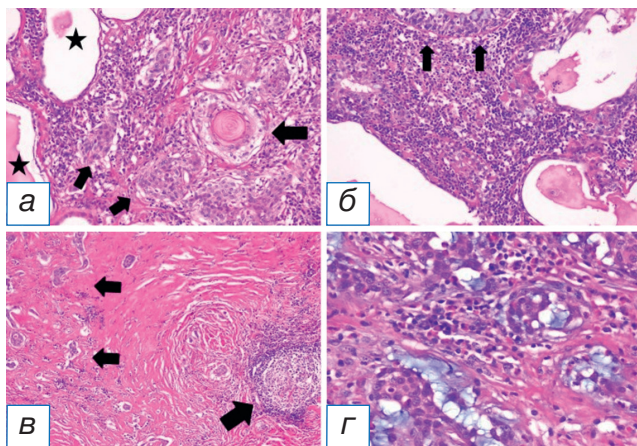


Рис. 1. Иммуногистохимическое исследование: а — опухоль, демонстрирующая комбинацию плоскоклеточных (большая стрелка), промежуточных (маленькие стрелки) клеток и кистозных пространств (звёздочки); б — кистозные пространства, выстланные муцинозными клетками (стрелки); в — на фоне склеротической стромы видны небольшие гнёзда опухолевых клеток (маленькие стрелки), а также лимфоидный фолликул (большая стрелка); г — промежуточная строма между опухолевыми клетками показала богатый эозинофилами воспалительный инфильтрат. Окраска гематоксилином и эозином, ×400.

Fig. 1. Immunohistochemical study: а — tumour exhibiting combination of squamoid cells (large arrow), intermediate cells (small arrows) and cystic spaces (stars); б — cystic spaces lined by mucinous cells (arrows); в — small nests of tumour cells (small arrows) were seen against sclerotic background stroma, a lymphoid follicle was also seen (large arrow); г — intervening stroma between tumour cells showed eosinophil rich inflammatory infiltrate. Haematoxylin and eosin staining, ×400.

к окружающим структурам (инвазия в сосуды шеи и мышцы). Отсутствие клинического подтверждения поражения лимфатических узлов помогло избежать лимфодиссекции шеи. Все четыре паратитовидные железы идентифицированы и сохранены. На операции определялась экстратиреоидная инвазия.

Иммуногистохимическое исследование. PanCk-положительная экспрессия в железистом компоненте. Положительная экспрессия транскрипционного фактора щитовидной железы (ТТФ) в опухолевых клетках. Calcitonin-отрицательная экспрессия, р63-положительная экспрессия в эпидермальных клетках. Заключение: «Иммунофенотип интратиреоидного склерозирующего мукоэпидермального рака рТ3а, ICD-OCODE-8430/3».

Гистологическое исследование. Инфильтрирующее новообразование на фоне густо склерозированной стромы и беспорядочно разбросанных гнёзд относительно однородных многоугольных клеток с эозинофильной цитоплазмой, проявляющих лёгкую или умеренную ядерную атипию. Присутствуют очаги плоскоклеточной дифференцировки, а также столбчатые клетки с апикальным муцином. В строме обнаружены многочисленные эозинофилы. Пулы муцина выделены специальным красителем PAS-Alcian Blue. Опухолевые гнёзда демонстрируют положительную реакцию на иммуногистохимические окрашивания СК 5/6 и ТТФ-1. Таким образом, определяется низкодифференцированная опухоль без лимфоваскулярной или периневральной инвазии. Стромальный воспалительный инфильтрат содержит эозинофилы, плазматические клетки и лимфоциты. В прилегающей ткани щитовидной железы обнаружен хронический воспалительный инфильтрат, состоящий преимущественно из эозинофилов наряду с плазматическими клетками и лимфоцитами (рис. 1–3). Заключение: «Склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома на фоне аутоиммунного тиреоидита».

Динамика и исходы

В течение 12 месяцев после операции пациентка без признаков рецидива заболевания находилась под УЗ-наблюдением шеи и лимфатических узлов. Учитывая сложность верификации фолликулярной опухоли на фоне аутоиммунного тиреоидита (только с помощью ТАБ), в нашем случае выполнена тотальная тиреоидэктомия. При верифицированном гистологическом заключении курс послеоперационной радиоiodтерапии и вспомогательной тера-

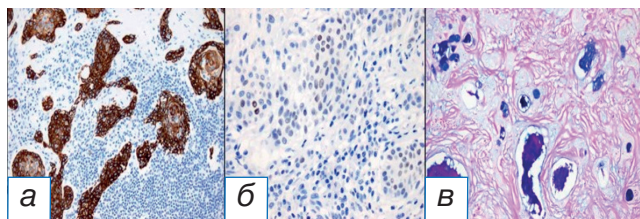


Рис. 2. Опухолевые клетки с цитоплазматическим и мембранным окрашиванием (а) на цитокератин 5/6 и ядерное окрашивание (б) на иммуногистохимические окрашивания ТТФ-1. Периодическое специальное окрашивание кислотно-Шифф-альциановым синим выделяет внутрипросветный и интрацитоплазматический муцин (в). $\times 400$.

Fig. 2. Tumour cells exhibited cytoplasmic and membranous staining for (a) cytokeratin 5/6 and nuclear staining for (б) TTF-1 immunohistochemical stains. Periodic acid-Schiff-alcianblue special stain highlights intraluminal and intracytoplasmic mucin (в). $\times 400$.

пии не проводился. По результатам скintiграфии всего тела через 10 месяцев после радикального лечения рецидива заболевания не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

СМК щитовидной железы является злокачественным новообразованием низкой степени злокачественности [6]. Папиллярная/фолликулярная карцинома щитовидной железы относится к числу наиболее распространённых злокачественных новообразований щитовидной железы. Папиллярная карцинома щитовидной железы имеет сосочковидные выступы и псаммозные тела при гистопатологии. Фолликулярная карцинома диагностируется при капсульной или периваскулярной инвазии, которая требует верификации после оперативного лечения. Оба эти образования могут быть диагностированы на основании гистологии у пациентов с атипичными клетками, обнаруженными при ТАБ щитовидной железы. Метастазирование щитовидной железы может быть результатом почечно-клеточного рака или, что очень редко, плоскоклеточного рака. Сложные опухоли щитовидной железы являются ещё одним редким образованием, которые могут быть рассмотрены у пациентов с неопределённой атипией по результатам ТАБ. При тиреоидите Хашимото окончательная гистология может быть определена после оперативного лечения. Следует учитывать, что при длительном тиреоидите Хашимото нельзя исключать лимфому Ходжкина [7].

Большинство зарегистрированных случаев имеют длительное время выживания (до 12 лет) после оперативного лечения, однако известно

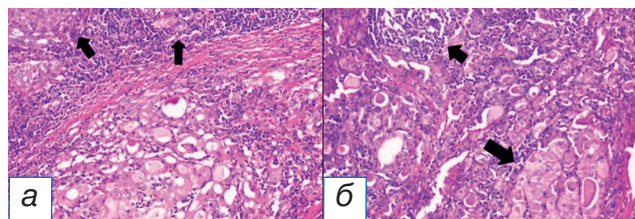


Рис. 3. Граница раздела опухолевых гнёзд (стрелки) с прилегающей тканью щитовидной железы (а). В прилегающей ткани щитовидной железы наблюдаются заметные изменения клеток Гюртле (большая стрелка) и скопления лимфоидных клеток (короткая стрелка) (б). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. 3. Interface of tumour nests (arrows) with adjacent thyroid tissue (a). Adjacent thyroid tissue exhibited prominent Hurthle cell change (large arrow) and lymphoid aggregate (short arrow) (б). Haematoxylin and eosin staining, $\times 200$.

о 7 случаях агрессивного поведения СМК щитовидной железы с высокой ранней смертностью. Большинство пациентов жалуются на медленно растущий безболезненный отёк передней части шеи [8]. Средний возраст пациентов составляет 55,2 года [5]. Метастазирование в регионарные лимфатические узлы и экстраиреоидная инвазия не являются редкостью [8], но в нашем случае метастатически поражённых лимфатических узлов не верифицировано. В медицинской литературе также сообщается об отдалённых метастазах СМК щитовидной железы, причём наиболее распространённой локализацией являются лёгкие, кости и печень [5]. Обычная мукоэпидермоидная карцинома слюнной железы даёт метастазы в кожу, лёгкие, печень и кости [9–12]. Гистологически обычная мукоэпидермоидная карцинома действительно сходна со склерозирующей формой карциномы: обе имеют более крупные слои эпидермоидных клеток, очевидные кистозные пространства при отсутствии сосудистой инвазии [8, 13].

СМК щитовидной железы следует дифференцировать от первичной плоскоклеточной карциномы, которая встречается очень редко и является результатом вторичных отложений. Плоскоклеточный рак характеризуется выраженной атипией и частым митозом, а также отсутствием склероза и эозинофилии [14, 15]. Кроме того, СМК щитовидной железы следует дифференцировать от плоскоклеточных первичных злокачественных новообразований при опухолях слюнных желез [5, 16].

СМК щитовидной железы также может имитировать склерозирующую болезнь Ходжкина. Отсутствие окрашивания клеток Риды-Штернберга и поло-

жительности CD15, CD30 и CD45 при цитологическом исследовании помогают дифференцировать СМК от лимфомы Ходжкина [17–19], что позволяет избежать неправильной интерпретации диагноза и, соответственно, необоснованного лечения.

Небольшое на сегодняшний день число зарегистрированных случаев СМК щитовидной железы не позволяет выработать единого мнения об окончательном лечении данной патологии, тем не менее во всех наблюдениях было выполнено хирургическое вмешательство. Всемирная организация здравоохранения признала недавно СМК отдельным заболеванием щитовидной железы [11]. Данных об адьювантном лечении СМК, таких как абляция радиойодом, облучение и химиотерапия, в частности карбоплатином и доксорубицином, нет [20, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае пациентке по результатам тонкоигольной аспирационной биопсии, показавшей фолликулярную опухоль на фоне аутоиммунного тиреоидита, была выполнена тотальная тиреоидэктомия согласно клиническим рекомендациям. По результатам гистологического заключения, полученный результат (склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома щитовидной железы) был отнесён к категории злокачественных новообразований с низкой степенью злокачественности. С учётом редкости заболевания, а также его возможного рецидива пациентка находилась в течение 12 месяцев под УЗ-контролем лимфатических узлов шеи; с целью исключения отдалённого метастазирования ей была выполнена скintiграфия всего тела. Послеоперационный радиойод не применялся.

Учитывая редкость заболевания и сложности его дифференцирования с другими опухолевыми образованиями щитовидной железы, необходим более тщательный осмотр близлежащих лимфатических коллекторов на предмет исключения метастатического поражения, а при наличии изменённых лимфатических узлов показана дополнительная диагностика методом тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим определением объёма оперативного лечения и послеоперационного ведения данной категории пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований «Краевой клинической больницы № 2». Автор заяв-

ляет об отсутствии финансирования проведённого исследования со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов.

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

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовка статьи, одобрение финальной версии перед публикацией).

Согласие пациента. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 12.09.2022).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The work was carried out in accordance with the research plan of the Regional Clinical Hospital No. 2. The author claims that the author has not received any funding for the study from the pharmaceutical manufacturing companies.

Competing interests. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the content of this article.

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

Patient permission. A written consent was received from the patient to publish the relevant medical information and all accompanying images in the Journal of Clinical Practice (signature date 12.09.2022).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rhatigan RM, Roque JL, Bucher RL. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland. *Cancer*. 1977;39(1): 210–214. doi: 10.1002/1097-0142(197701)39:1<210::aid-cncr2820390133>3.0.co;2-h
2. Sim SJ, Ro JY, Ordonez NG, et al. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid: Report of two patients, one with distant metastasis, and review of the literature. *Hum Pathol*. 1997;28(9):1091–1096. doi: 10.1016/s0046-8177(97)90064-2
3. Chan JK, Albores-Saavedra J, Battifora H, et al. Sclerosing mucoepidermoid thyroid carcinoma with eosinophilia. A distinctive low-grade malignancy arising from the metaplastic follicles of Hashimoto's thyroiditis. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(5):438–448.
4. Hunt JL, Li Volsi VA, Barnes EL. p63 Expression in sclerosing mucoepidermoid carcinomas with eosinophilia arising in the thyroid. *Mod Pathol*. 2004;17(5):526–529. doi: 10.1038/modpathol.3800021

5. Lai CY, Chao TC, Lin JD, et al. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of thyroid gland in a male patient: A case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(5):5947–5951.
6. Requena M. Conservative management of sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid gland: 12 years follow-up after an atypical initial therapy. *Adv Diabetes Endocrinol.* 2017;2(1):2.
7. Ames E, Campbell MJ, Afify A, et al. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia: Cytologic characterization of a rare distinct entity in the thyroid. *Diagn Cytopathol.* 2018;46(7):632–635. doi: 10.1002/dc.23914
8. Shehadeh NJ, Vernick J, Lonardo F, et al. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid: A case report and review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2004;25(1):48–53. doi: 10.1016/s0196-0709(03)00096-6
9. Son S-W, Lee K-H, Lee JH, Myong N-H. Mucoepidermoid carcinoma with distant metastases to the kidney, adrenal gland, skull and gluteus maximus muscle: A case report. *Investig Magn Reson Imaging.* 2016;(20):66–70. doi: 10.13104/imri.2016.20.1.66
10. Healey WV, Perzin KH, Smith L. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin. Classification, clinical-pathologic correlation, and results of treatment. *Cancer.* 1970;26(2):368–388. doi: 10.1002/1097-0142(197008)26:2<368::aid-cncr2820260219>3.0.co;2-k
11. Pantola C, Kala S, Athar M, et al. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid: A cytological dilemma. *J Cytol.* 2016;33(1):37–39. doi: 10.4103/0970-9371.175511
12. Toper MH, Sarioglu S. Molecular pathology of salivary gland neoplasms: Diagnostic, prognostic, and predictive perspective. *Adv Anat Pathol.* 2021;28(2):81–93. doi: 10.1097/PAP.0000000000000291
13. Shafique K, Zhang PJ, Montone KT, et al. Pathologic grading of mucoepidermoid carcinomas of the salivary gland and its effect on clinicopathologic follow-up: An institutional experience. *Hum Pathol.* 2020;(98):89–97. doi: 10.1016/j.humpath.2020.02.001
14. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):27–63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3
15. Le HT, Nguyen TP, Hirokawa M, et al. Primary thyroid mucoepidermoid carcinoma (MEC) is clinically, prognostically, and molecularly different from sclerosing MEC with eosinophilia: A multicenter and integrated study. *Endocr Pathol.* 2023;34(1):100–111. doi: 10.1007/s12022-022-09741-1
16. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1207–1217. doi: 10.1056/NEJMoa1917239
17. Loong HH, Du N, Cheng C, et al. KRAS G12C mutations in Asia: A landscape analysis of 11,951 Chinese tumor samples. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(5):1759. doi: 10.21037/tlcr-20-455
18. Sheth H, Kumar P, Shreenivas A, et al. Excellent response with alpelisib and bicalutamide for advanced salivary duct carcinoma with PIK3CA mutation and high androgen receptor expression: A case report. *JCO Precis Oncol.* 2021;(5):PO.20.00436. doi: 10.1200/PO.20.00436
19. Yoshimura T, Higashi S, Yamada S, et al. PCP4/PEP19 and HER2 are novel prognostic markers in mucoepidermoid carcinoma of the salivary gland. *Cancers.* 2021;14(1):54. doi: 10.3390/cancers14010054
20. Di Villeneuve L, Souza IL, Tolentino FD, et al. Salivary gland carcinoma: Novel targets to overcome treatment resistance in advanced disease. *Front Oncol.* 2020;(10):580141. doi: 10.3389/fonc.2020.580141
21. Terauchi M, Michi Y, Hirai H, et al. Prognostic factors in mucoepidermoid carcinoma of the minor salivary glands: A single-center retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021;131(2):209–216. doi: 10.1016/j.oooo.2020.10.012

ОБ АВТОРЕ

Рябченко Евгений Викторович, к.м.н.;
адрес: Россия, 350012, Краснодар,
ул. Красных Партизан, д. 6/2;
ORCID: 0000-0003-4045-5053;
eLibrary SPIN: 4413-1478; e-mail: rev7512@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Evgeniy V. Ryabchenko, MD, PhD;
address: 6/2 Krasnykh Partizan street,
350012 Krasnodar, Russia;
ORCID: 0000-0003-4045-5053;
eLibrary SPIN: 4413-1478; e-mail: rev7512@mail.ru

ЛИСТЕРИОЗНЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О.В. Ульянова¹, Н.А. Ермоленко¹, И.Н. Банин², В.В. Белинская², Т.И. Дутова², А.В. Куликов²,
Н.П. Головина²

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

² Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Воронеж, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Среди бактерий, поражающих центральную нервную систему, *Listeria monocytogenes* (факультативная внутриклеточная бактерия) является одной из самых смертоносных для человека и животных. Листериоз поражает домашних и сельскохозяйственных животных (свиней, мелкий и крупный рогатый скот, лошадей, кроликов, реже кошек и собак), а также домашних и декоративных птиц (гусей, кур, уток, индюшек, голубей, попугаев и канареек). *L. monocytogenes* могут быть выявлены в рыбе и морепродуктах (креветки). Источником заражения являются животные, у которых *L. monocytogenes* протекает в виде манифестных, стёртых и бессимптомных форм с переходом в длительное носительство. Этот патоген обнаруживается во всём мире в продуктах питания, и в большинстве случаев инфицирование происходит при приёме заражённой пищи. Особенно подвержены заболеванию пожилые люди, новорождённые, а также лица с иммунодефицитными состояниями и хроническими заболеваниями. *L. monocytogenes* способна вызывать краниальные невралгии, внутримозговые кровоизлияния, менингит, менингоэнцефалит, ромбэнцефалит и мозговые абсцессы. **Описание клинического случая.** В данной работе приводится собственное клиническое наблюдение развития тяжёлого листериозного менингоэнцефалита у пациента 47 лет на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Подробным образом описаны клиническая картина, лечение, а также благоприятный исход и выздоровление нашего пациента. **Заключение.** Листериоз относится к редким инфекциям. Знание клинических проявлений данного заболевания необходимо не только эпидемиологам, инфекционистам, но и врачам других специальностей. Несвоевременная диагностика, неадекватная антибактериальная терапия опасны тяжёлыми соматическими и неврологическими осложнениями с летальным исходом или инвалидизацией как у детей, так и взрослых.

Ключевые слова: головной мозг; листериоз; листериозный менингоэнцефалит; COVID-19.

Для цитирования:

Ульянова О.В., Ермоленко Н.А., Банин И.Н., Белинская В.В., Дутова Т.И., Куликов А.В., Головина Н.П. Листериозный менингоэнцефалит на фоне новой коронавирусной инфекции: клинический случай. *Клиническая практика*. 2023;14(4):122–128. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract567958>

Поступила 02.08.2023

Принята 27.11.2023

Опубликована online 28.12.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Сапронозная *Listeria monocytogenes* является патогеном пищевого происхождения. *L. monocytogenes* — грамположительная факультативная внутриклеточная бактерия, являющаяся возбудителем листериоза человека. Пища впервые была идентифицирована как преобладающий путь передачи в 1981 году, когда были зарегистрированы крупные вспышки, вызванные готовым к употреблению мясом и мягкими сырами, в том числе деликатесным мясом индейки, хот-догами и сыром, в Мексике и США [1–3].

Данная инфекция обычно развивается у пациентов с ослабленным иммунитетом, включая лиц пожилого возраста, беременных женщин и новорождённых, у здоровых людей заражение встречается крайне редко. На сегодняшний день *L. monocytogenes* также является редкой причиной внутричерепного кровоизлияния, бактериального менингита или менингоэнцефалита у взрослых, в том числе тяжёлых осложнений, которые вызывают высокую смертность [4, 5].

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, и лица с нарушенным клеточно-опосре-

LISTERIA MONOCYTOGENES MENINGOENCEPHALITIS AGAINST THE BACKGROUND OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION: A CLINICAL CASE

O.V. Ulyanova¹, N.A. Ermolenko¹, I.N. Banin², V.V. Belinskaya², T.I. Dutova², A.V. Kulikov², N.P. Golovina²

¹ Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

² Voronezh City Clinical Emergency Hospital No 1, Voronezh, Russian Federation

ABSTRACT

Background: Among the bacteria that affect the central nervous system, *Listeria monocytogenes* (facultative intracellular bacterium) is one of the most lethal to humans and animals. Listeriosis affects domestic and farm animals (pigs, small and large cattle, horses, rabbits, less often cats and dogs), as well as domestic and ornamental birds (geese, chickens, ducks, turkeys, pigeons, parrots and canaries). *L. monocytogenes* can be detected in fish and seafood (shrimp). The source of *L. monocytogenes* infection are animals in which the disease may manifest itself or occur in erased and asymptomatic forms followed by the transition to a long-term carriage. This pathogen is found throughout the world in foodstuffs, and most cases of infection occur through the ingestion of contaminated food. Particularly susceptible to the disease are embryos, newborns, the elderly and individuals with immunodeficiencies and chronic diseases. *L. monocytogenes* can cause intracranial hemorrhage, meningitis, meningoencephalitis, and rhombencephalitis. **Clinical case description:** This paper presents our own clinical observation of the development of severe listeriosis meningoencephalitis in a 47 year-old patient against the background of the new coronavirus infection (COVID-19). We describe the details of the clinical presentation, the treatment and the favorable outcome in our patient. **Conclusion:** Invasive listeriosis is a rare disease. The knowledge about the clinical manifestations of this disease is needed not only for epidemiologists and infectious disease specialists, but also for physicians of other specialties. Untimely diagnosis and inadequate antibacterial therapy are dangerous leading to severe somatic and neurological complications with a lethal outcome or disability both in children and adult persons.

Keywords: headache; listeriosis; listeriosis meningoencephalitis; COVID-19.

For citation:

Ulyanova OV, Ermolenko NA, Banin IN, Belinskaya VV, Dutova TI, Kulikov AV, Golovina NP. Listeria Monocytogenes Meningoencephalitis Against the Background of the New Coronavirus Infection: A Clinical Case. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):122–128. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract567958>

Submitted 02.08.2023

Revised 27.11.2023

Published online 28.12.2023

дованным иммунитетом или аутоиммунными заболеваниями подвергаются большему риску инвазивного листериоза. Больные с хроническими заболеваниями печени и почек в терминальной стадии, алкоголизмом и сахарным диабетом также входят в группу риска. Инфицирование во время беременности может привести к потере плода, преждевременным родам, заболеванию и смерти новорождённого [6–8].

Механизмы, с помощью которых *L. monocytogenes* проникает в центральную нервную систему, остаются малоизученными, но предложены два основных пути заражения, основанные на клинических наблюдениях *in vitro* и *in vivo*. Ретроградно листериоз возникает у жвачных животных при проник-

новении *L. monocytogenes* в эпителий полости рта, а затем из ротоглотки интраканально в ствол мозга, и это объясняет, почему *L. monocytogenes* вызывает у них почти исключительно ромбэнцефалит. Фекально-оральный и гематогенный пути наиболее характерны для человека, у которого свободные либо связанные с лейкоцитами бактерии, циркулирующие в крови, через церебральные капилляры или путём повреждения гематоэнцефалического барьера достигают и внедряются в центральную нервную систему [1, 7, 9, 10]. Носительство у условно здоровых людей выявляется в 2–20% случаев [1, 11].

Среди клинических проявлений по частоте встречаемости в литературе описаны следующие

проявления листериоза: неонатальный менингит, менингоэнцефалит взрослых, ромбэнцефалит, сепсис новорождённых и взрослых, эндокардит, перитонит, внутримозговое кровоизлияние, мультифокальные микроабсцессы головного мозга, краниальные нейропатии (V, VII, IX, X, XII) [2, 6–12].

Возможны несколько сценариев развития церебральных осложнений. Первый — когда заболевание протекает в виде подострого бактериального менингита с такими характерными симптомами, как лихорадка, головная боль, ригидность затылочных мышц шеи. Начало вялотекущее, триада развивается в течение нескольких дней, как при туберкулёзе, в отличие от менингококкового или пневмококкового менингита, когда те же признаки возникают в считанные часы. При инфицировании *L. monocytogenes* часто констатируют явные дефекты клеточного иммунитета, предрасполагающие к листериозу [3, 13].

Вторая форма доминирует у взрослых — это ромбэнцефалит. Лихорадка, головная боль, тошнота и рвота возникают остро, но признаки раздражения конвексимальной менингеальной оболочки, если выявляются, то, конечно, реже. Плеоцитоз ликвора может быть минимальным. Впоследствии у пациентов могут развиваться невропатии черепно-мозговых нервов, дисфункция мозжечка. Лихорадка может отсутствовать у 15% пациентов, что затрудняет постановку диагноза и наводит на мысль о неинфекционной патологии [3, 14]. Однако на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга у пациентов могут выявляться типичные для *L. monocytogenes* множественные микроабсцессы мозжечка и промежуточного мозга. Несмотря на лечение, возможно длительное сохранение очаговой неврологической симптоматики; летальность при данном осложнении приближается к 50% [7–10].

L. monocytogenes может быть также причиной воспаления или возникновения абсцесса головного мозга в супратенториальной области. В этих случаях типичные ромбэнцефалитические симптомы, обусловленные микроабсцессами, отсутствуют [8, 12].

Как оказалось, состояния, отражающие снижение иммунитета, как при листериозном сепсисе, могут возникать и при микст-инфекции — сочетании *L. monocytogenes* с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) [15]. Такие случаи крайне редки, но, учитывая высокую смертность при этих формах заболевания, ранняя диагностика и своевременное начало лечения имеют жизненно важное значение.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент С., 47 лет, мужчина, работает водителем. Поступил по скорой помощи в БУЗ Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» (БУЗ ВО ВГКБСМП № 1) 03.11.2021 с жалобами на влажный кашель, повышение температуры тела до 39°C, одышку при любом движении, потливость, выраженную слабость. Считает себя больным с 28.10.2021, когда поднялась температура тела до 39°C, появился кашель. 28.10.2021 в городской клинической поликлинике № 7 был проведён тест на COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с положительным результатом. Принимал дома антикоагулянт прямого действия апиксабан (Эликвис), антибиотик Амоксиклав. Поскольку состояние больного не улучшилось, 03.11.2021 направлен в БУЗ ВО ВГКБСМП № 1. На компьютерной томограмме (КТ) органов грудной клетки картина двусторонней полисегментарной пневмонии, 75% объём поражения (КТ-4). В связи с высокой вероятностью COVID-19 пациент госпитализирован в отделение для пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Сатурация 91%. Нуждался в инсуффляции кислорода (O₂).

Физикальная диагностика

Состояние больного при поступлении расценено как тяжёлое. Артериальное давление 125/80 мм рт.ст., пульс 82 удара в минуту. Частота дыхательных движений 22–23 в минуту. Пациент получал увлажнённый кислород. В неврологическом статусе при поступлении острой неврологической патологии не выявлено.

Предварительный диагноз

На основании жалоб, клинической картины, положительных данных ПЦР от 28.10.2021 и результатов дополнительных методов исследования поставлен диагноз: «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован ПЦР-исследованием), тяжёлое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, 75% объём поражения (КТ-4)».

Лечение и дальнейшее наблюдение

С учётом полученных данных назначены противовирусная терапия, глюкокортикоиды, антикоагулянты.

10.11.2021 выросла одышка, развился острый респираторный дистресс-синдром. Сатурация 80%

на воздухе в крови (на кислородной поддержке менее 93%), пациент переведён на неинвазивную искусственную вентиляцию лёгких.

14.11.2021 состояние больного прогрессивно ухудшалось. На фоне повышения температуры тела до 40°C появилось психомоторное возбуждение, пациент стал дезориентирован, появились менингеальные симптомы. Переведён в отделение реанимации для больных COVID-19.

Консультирован неврологом: продуктивному контакту не доступен, возбуждён, неадекватен, выполняет не все команды. Не ориентирован в месте, времени. Обращённую речь понимает плохо, ригидность мышц затылка 4–5 см; симптом Кернига 120°, положительный с двух сторон. Оценка черепно-мозговых нервов: реакция зрачков на свет положительная с двух сторон. OS (левый глаз) — сходящееся косоглазие; OD (правый глаз) — взор по средней линии, взгляд не фиксирует. Лицо симметричное, язык в полости рта, явных признаков пареза нет. Глубокие рефлексы D=S. Патологические кистевые и стопные рефлексы не вызываются. На узоры подошв реагирует одинаково с обеих сторон.

Люмбальная пункция: лейкоциты 384 (нейтрофилы 95%, лимфоциты 5%). Посев: обильный рост *Listeria monocytogenes*.

КТ головного мозга: картина, соответствующая субарахноидальному кровоизлиянию над теменной долей слева.

Прокальцитониновый тест от 17.11.2021: 2 нг/мл.

При КТ органов грудной клетки от 17.11.2021 на фоне проведённого лечения в лёгких выявлены изменения, характерные для двусторонней полисегментарной пневмонии, средняя/высокая вероятность связи с COVID, степень поражения 70% — тяжёлая (КТ-3).

Электроэнцефалография от 09.12.2021: умеренные диффузные изменения биопотенциалов головного мозга регулярного характера без признаков эпилептиформной активности.

В общем анализе крови лимфоцитарный лейкоцитоз, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 17 мм/час.

Пациент консультирован врачом-инфекционистом, выставлен диагноз: «Коронавирусная инфекция COVID-19, лабораторно подтверждённая. Двусторонняя полисегментарная пневмония. Листерийный менингоэнцефалит».

Во время пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии наблюдались судорожные приступы, которые начинались

с джексоновского марша — с левой руки, распространяясь на лицо, левую ногу с переходом на правую сторону. В качестве противосудорожного средства пациенту назначена вальпроевая кислота (Депакин хроно).

При МРТ головного мозга от 07.12.2021 выявлены крупноочаговые изменения белого вещества головного мозга правой височной доли и гигрома правой лобной доли (рис. 1).

При назначении этиотропной терапии было учтено, что *L. monocytogenes* чувствительна к большинству β-лактамовых антибиотиков, за исключением цефалоспоринов. Оптимальной комбинацией при лечении всех форм листериоза является сочетание ампициллина и гентамицина. Нами использованы амоксициллин сульбактам, линезолид, амикацин, олокизумаб (Артлегиа по 128 мг внутривенно капельно, однократно), дополнительно по показаниям гепарин, эноксапарин натрия (Эниксум), трижды переливание свежезамороженной плазмы; преднизолон, дексаметазон, L-лизина эсцинат, адеметионин (Самеликс), аспирин, парацетомол, омепразол, Депакин хроно, галоперидол, аминокислоты (Нутрифлекс 40/80).

На фоне проведённого лечения отмечена положительная динамика в состоянии пациента, в результате чего он был переведён на самостоятельное дыхание. В общей сложности на неинвазивной искусственной вентиляции лёгких пациент находился 12 дней (с 11.11.2021 по 22.11.2021), на искусственной вентиляции лёгких — 16 дней (с 22.11.2021 по 07.12.2021). Эпизодов фокальных судорог больше не отмечалось. После реанимационного отделения для дальнейшего лечения и реабилитации пациент был переведён в неврологическое отделение.

МРТ головного мозга от 21.12.2021 (рис. 2): контрастирование оболочек полушарий мозга (бактериальный менингит), структурные контрастопозитивные изменения в правой височной доле и базальных ядрах, что может соответствовать менингоэнцефалиту с косвенными признаками формирующегося абсцесса.

Консультирован нейрохирургом: «Острый вторичный листериозный менингоэнцефалит с формированием энцефалитического очага в правой височной доле». Показаний к нейрохирургической операции нет.

Окончательный диагноз

Пациенту выставлен клинический диагноз: «Острый вторичный листериозный менингоэнце-

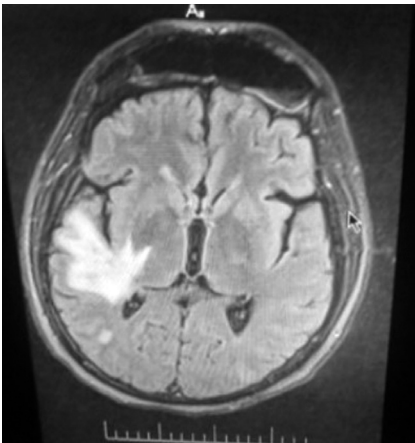


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента С. с энцефалитическими очагами.

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain of the patient S. with encephalitic foci.

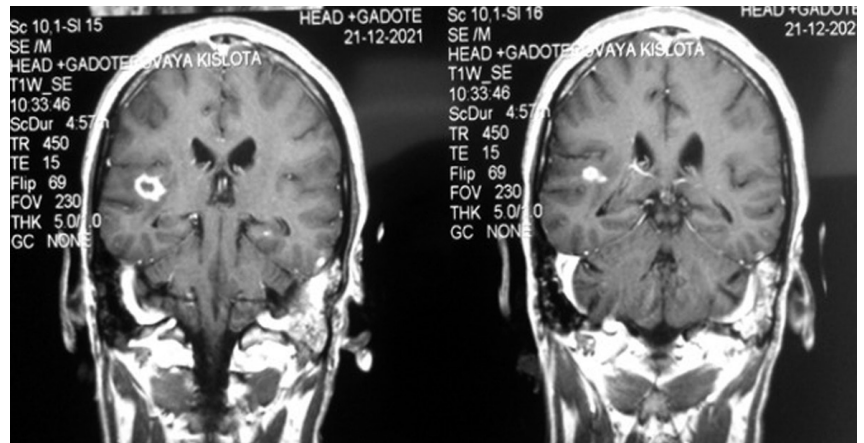


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента С. после проведённого лечения.

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain of the patient S. after the treatment.

фалит с поражением правой височной доли. Межполушарный фокальный синдром Джексона. Субарахноидальное кровоизлияние (по данным КТ головного мозга). Идентифицированная коронавирусная инфекция COVID-19, стадия реконвалесценции. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония».

Динамика и прогноз

В итоге пациент провёл в стационаре 54 дня, из них в отделении реанимации 29 дней, на искусственной вентиляции лёгких — 16 дней. К моменту выписки пациент самостоятельно себя обслуживал в пределах отделения. Судорожные эпизоды не повторялись. В неврологическом статусе без очаговой неврологической симптоматики.

Выписан в удовлетворительном состоянии; спустя несколько месяцев приступил к выполнению своих профессиональных обязанностей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, можно констатировать, что у пациента имелась микст-инфекция — сочетание перенесённой коронавирусной инфекции (COVID-19) и возникшего на её фоне в связи со снижением иммунитета листерозного менингоэнцефалита (возбудитель *Listeria meningitis*).

По данным проспективного когортного исследования, проведённого во Франции, включившего 252 пациента с нейролистериозом, менингоэнцефалит присутствовал в 84% случаев, у 17% был выявлен ромбэнцефалит, абсцессы головного моз-

га отмечались ещё реже — в 1–10% случаев [16]. Из 77 описанных в литературе внутримозговых абсцессов только 17 были множественными [9]. Осложнение *L. monocytogenes* может возникать у инфицированных COVID-19 не только в остром, но и постковидном периоде [13, 14, 16].

Согласно источникам литературы, посвящённым COVID-19, а также собственным клиническим наблюдениям, выявлено и доказано, что в патологический процесс могут вовлекаться оболочки, сосуды и паренхима головного мозга. Возникающие под влиянием вируса, проникшего через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, клеточные реакции в зависимости от состояния Т- и В-клеточного иммунитета пациента могут протекать по нескольким сценариям — бессимптомно, моносимптомно и/или вызывать клинические проявления менингита, энцефалита, энцефалопатии [17]. Однако доказано, что способность проникать в центральную нервную систему через гематоэнцефалический барьер обнаруживают не только SARS-CoV-2, но и другие коронавирусы человека и животных. На сегодняшний день оценить частоту встречаемости данного осложнения, ориентируясь только на публикации, по-прежнему затруднительно. Глубокому анализу необходимо подвергать клинические, лабораторные и инструментальные данные, результаты аутопсий, отражающие состояние и развитие воспалительного процесса в верхних и нижних дыхательных путях, лёгких [17]. В нашем наблюдении у пациента с коронавирусной инфекцией был выявлен листерийный менингоэнцефа-

лит с несформированным абсцессом головного мозга. Дифференциальный диагноз при МРТ визуализации в таких случаях необходимо проводить после контрастирования также с другими бактериальными инфекциями, абсцессами иного генеза и метастатическим поражением головного мозга.

Тот факт, что *L. monocytogenes* чаще встречается у пациентов с иммуносупрессией, позволяет прогнозировать у них рост случаев нейрوليستيرоза и образование абсцессов головного мозга в ближайшем будущем. В случаях с отрицательными посевами крови и там, где люмбальная пункция противопоказана, множественные повреждения головного мозга на МРТ в виде «червеобразного или трамвайного пути», микроабсцессов в супратенториальном белом веществе, мозжечке, стволе мозга могут иметь большое диагностическое значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инвазивный листериоз является редким заболеванием, что затрудняет его своевременное выявление. Развитию листериозного менингоэнцефалита подвержены пациенты с ослабленным иммунитетом, а также беременные женщины и пожилые люди, что важно учитывать при оценке жалоб и анамнеза. О возможности поражения организма человека бактерией *L. monocytogenes*, развитии микст-инфекций в остром и постковидном периоде должны быть информированы врачи всех клинических специальностей, чтобы своевременно могли провести диагностический поиск и назначить персонализированную адекватную антибактериальную и симптоматическую терапию при возникновении симптомокомплекса, характерного для менинго- или ромбэнцефалита.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторов.

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

Вклад авторов. И.Н. Банин, О.В. Ульянова, Н.А. Ермоленко, Т.И. Дутова, В.В. Белинская, А.В. Куликов, Н.П. Головина — лечение пациента; О.В. Ульянова — сбор и обработка материала; О.В. Ульянова, Н.А. Ермоленко — концепция и дизайн, написание текста, редактирование. Все авторы подтверждают соответствие своего авторст-

ва международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Согласие пациента. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 21.11.2022).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. I.N. Banin, O.V. Ulyanova, N.A. Ermolenko, T.I. Dutova, V.V. Belinskaya, A.V. Kulikov, N.P. Golovina — treatment of the patient; O.V. Ulyanova — collection and processing of material; O.V. Ulyanova, N.A. Ermolenko — concept and design, text writing, editing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Patient permission. From the patient, a written voluntary informed consent to the publication of the description of the clinical case was received (the date of signing 11.11.2022).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Drevets DA, Bronze MS. Listeria monocytogenes: Epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008;53(2):151–165. doi: 10.1111/j.1574-695X.2008
2. Schlech WF. Epidemiology and clinical manifestations of Listeria monocytogenes. *Microbiol Spectr.* 2019;7(3). doi: 10.1128/microbiol-spec.GPP3-0014-2018
3. Guidi F, Chiaverini A, Repetto A, et al. Hyper-virulent Listeria monocytogenes strains associated with respiratory infections in Central Italy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:765540. doi: 10.3389/fcimb.2021.765540
4. True H, Blanton M, Sureshchandra S, Messaoudi I. Monocytes and macrophages in pregnancy: The good, the bad, and the ugly. *Immunol Rev.* 2022;308(1):77–92. doi: 10.1111/imr.13080
5. Pradhan J, Mallick S, Mishra N, et al. Pregnancy, infection, and epigenetic regulation: A complex scenario. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2023;1869(7):166768. doi: 10.1016/j.bbdis.2023.166768
6. Jensen IJ, Li X, McGonagill PW, et al. Sepsis leads to lasting changes in phenotype and function of memory CD8 T cells. *Elife.* 2021;10:e70989. doi: 10.7554/eLife.70989
7. Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я., Тишкевич О.А., и др. Листериоз центральной нервной системы // *Терапевтический архив.* 2019. Т. 91, № 11. С. 43–49. [Nagibina MV, Vengerov YuYa, Tishkevich OA, et al. Listeriosis of the Central nervous system. *Ther Arch.* 2019;91(11):43–49. (In Russ).] doi: 10.26442/00403660.2019.11.000360

8. Mohan SA, Sufyaan Z. *Listeria monocytogenes* cerebritis and infective endocarditis in an immunocompetent adult: A rare clinical manifestation. *Case Rep Infect Dis.* 2023;2023:7405556. doi: 10.1155/2023/7405556
9. Bojanowski MW, Seizeur R, Effendi K, et al. Spreading of multiple *Listeria monocytogenes* abscesses via central nervous system fiber tracts: Case report. *J Neurosurg.* 2015;123(6): 1593–1599. doi: 10.3171/2014.12.JNS142100
10. De Jesus-Alvelo I, Merenda A. A case report of *Listeria monocytogenes* abscesses presenting as cortically predominant ring-enhancing lesions. *Case Rep Neurol.* 2015;7(1):105–109. doi: 10.1159/000430434
11. Liang JJ, He XY, Ye H. Rhombencephalitis caused by *Listeria monocytogenes* with hydrocephalus and intracranial hemorrhage: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases.* 2019;7(4):538–547. doi: 10.12998/wjcc.v7.i4.538
12. Percuoco V, Kemp O, Bolognese M, et al. A case of fulminant *Listeria rhombencephalitis* with brainstem abscesses in a 37-year-old immunocompetent patient: From vestibular neuritis to ondine's curse. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2023. doi: 10.1055/a-1994-9207
13. Bokhari SF, Sattar H, Abid S, et al. Listerial meningitis and brain abscess with coexisting COVID-19 infection in a young, immunocompetent male: A case report. *Cureus.* 2022;14(9):e29455. doi: 10.7759/cureus.29455
14. Földvári-Nagy L, Schnabel T, Dörnyei G, et al. On the role of bacterial metalloproteases in COVID-19 associated cytokine storm. *Cell Commun Signal.* 2021;19(1):7. doi: 10.1186/s12964-020-00699-3
15. Климова Е.А., Воронина О.Л., Кареткина Г.Н., и др. Листерия и пандемия COVID-19 // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2022. Т. 11, № 1. С. 102–112. [Klimova EA, Voronina OL, Karetkina GN, et al. Listeriosis and the COVID-19 pandemic. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2022;11(1):102–112. (In Russ).] doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-1-102-112
16. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, et al.; MONALISA study group. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: The MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(5):510–519. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30521-7
17. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19 // *Клиническая практика.* 2020. Т. 11, № 2. С. 60–80. [Belopasov VV, Yashu Y, Samoilova EM, Baklaushev VP. Nervous system damage in COVID-19. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2):60–80. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract34851

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Ульянова Ольга Владимировна, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 394036, Воронеж,
ул. Студенческая, д. 10;
ORCID: 0000-0003-2754-2670;
eLibrary SPIN: 9099-1878; e-mail: alatau08@mail.ru

Соавторы:

Ермоленко Наталия Александровна, д.м.н.;
ORCID: 0000-0001-7197-6009;
eLibrary SPIN: 8604-1145; e-mail: ermola@bk.ru

Банин Игорь Николаевич, к.м.н.;
ORCID: 0000-0003-2359-9215;
eLibrary SPIN: 1934-4945; e-mail: banin_igor@mail.ru

Белинская Вера Викторовна, к.м.н.;
e-mail: v.v.belinskaya@gmail.com

Дутова Татьяна Ивановна, к.м.н.;
ORCID: 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

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Olga V. Ulyanova, MD, PhD, Associate Professor;
address: 10 Studencheskaya street,
394036 Voronezh, Russia;
ORCID: 0000-0003-2754-2670;
eLibrary SPIN: 9099-1878; e-mail: alatau08@mail.ru

Co-authors:

Natalia A. Ermolenko, MD, PhD;
ORCID: 0000-0001-7197-6009;
eLibrary SPIN: 8604-1145; e-mail: ermola@bk.ru

Igor N. Banin, MD, PhD;
ORCID: 0000-0003-2359-9215;
eLibrary SPIN: 1934-4945; e-mail: banin_igor@mail.ru

Vera V. Belinskaya, MD, PhD;
e-mail: v.v.belinskaya@gmail.com

Tatyana I. Dutova, MD, PhD;
ORCID: 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