



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

клиническая практика

2021
Том 12 №4

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК



JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE
Volume 12 Issue 4

www.clinpractice.ru

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

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

Редакционная коллегия:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС77-38032 от 11 ноября 2009 г.

Журнал включен в перечень ВАК

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

Издатель ООО "Эко-Вектор"

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

Фото на обложке: операционная рентгенхирургического отделения ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, С.В. Королев

Общий тираж: 1300 экз.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- С.А. Андрейченко, М.В. Бычинин, И.А. Мандель, Т.В. Клыпа**
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19.....5
- Д.В. Скворцов, С.Н. Кауркин, Г.Е. Иванова, Б.Б. Поляев, М.А. Булатова**
ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ТРЕНИРОВКА ХОДЬБЫ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ
У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)12
- Л.В. Кречетова, Д.Ю. Нечипуренко, М.А. Шпилюк, О.С. Безнощенко, Е.А. Береснева, М.И. Маркелов,
Т.Ю. Иванец, Т.Ю. Гаврилова, И.Ф. Козаченко, Р.М. Есаян, А.В. Пырегов, Н.А. Хачатрян, Д.С. Кодацкий,
И.С. Спиридонов, Н.В. Долгушина, Е.А. Городнова, Ф.И. Атауллаханов, А.Г. Румянцев, Д.Н. Дегтярев**
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА
У БОЛЬНЫХ COVID-19 РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ.....23
- Л.И. Баюшкина**
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ,
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОФИЛЯ ИХ ЛИЧНОСТИ38
- А.В. Сидорова, А.В. Старостина, М.А. Печерская, М.Р. Хабазова, А.А. Арисов**
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МИКРОИМПУЛЬСНОЙ ТРАНССКЛЕРАЛЬНОЙ ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦИИ
В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМОЙ44

ОБЗОРЫ

- С.Г. Щербак, С.В. Макаренко, Т.А. Камилова, А.С. Голота, А.М. Сарана**
РЕГЕНЕРАТИВНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ51
- А.С. Зотов, Э.Р. Сахаров, С.В. Королёв, О.В. Дракина, Р.И. Хабазов, А.В. Троицкий**
ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА:
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ66
- Д.Ф. Покровский**
НЕМЕДЛЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ДВУСТОРОННЯЯ ХИРУРГИЯ КАТАРАКТЫ: ЗА И ПРОТИВ75

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- А.И. Беришвили, Ю.В. Иванов, Д.П. Лебедев, Ф.Г. Забозлаев, Э.В. Кравченко, Т.В. Клыпа, А.Г. Кедрова**
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТСКОГО СЕРОЗНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ.....80
- Е.В. Дедух, Е.А. Артюхина**
ВЛИЯНИЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗОН НИЗКОАМПЛИТУДНОЙ АКТИВНОСТИ НА МЕХАНИЗМ
И ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДСЕРДНЫХ АРИТМИЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.....86
- В.Э. Потапов, В.А. Сороковиков, С.Н. Ларионов, А.П. Животенко**
ФАСЕТ-СИНДРОМ. МАЛОИНВАЗИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ92

ДИСКУССИЯ

- А.В. Бочаров, Л.В. Попов, А.К. Митчиев, М.Д. Лагкуев**
НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ПОСТИНФАРКТНЫХ АНЕВРИЗМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
У БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА100

journal of clinical practice

ISSN 2618-8627 (Online)

ISSN 2220-3095 (Print)

Vol 12, N 4 (2021)

multidisciplinary peer-review medical journal

Published since 2009 Issued quarterly

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

ORCID: 0000-0003-2143-8696

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

ORCID: 0000-0003-1039-4245

Editorial Board:

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

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

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

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

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

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

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

Gurina O.I., member of Russian Academy of Sciences, Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-1066-5423

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Polunina E.G., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 000-0002-8551-0661.

Reshetov I.V., Full member of Russian Academy of Sciences, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-0909-6278

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The journal is registered with Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media and Federal Service for Monitoring Compliance with Cultural Heritage Protection Law PI № FS77-38032 November, 11, 2009.

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

Founder Federal Research Clinical Center FMBA of Russia

Publisher Eco-Vector

Editorial office: 115682, 28 Orekhovy blvd, Moscow, Russia

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

Circulation in print 1300 copies

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

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- S.A. Andreychenko, M.V. Bychinin, I.A. Mandel, T.V. Klypa**
THE EFFECTIVENESS OF DEXMEDETOMIDINE IN PATIENTS WITH SEVERE COVID-195
- D.V. Skvortsov, S.N. Kaurkin, G.E. Ivanova, B.B. Poliaev, M.A. Bulatova**
TARGETED WALKING TRAINING OF PATIENTS IN THE EARLY RECOVERY PERIOD OF CEREBRAL STROKE (PRELIMINARY RESEARCH).....12
- L.V. Krechetova, D.Yu. Nechipurenko, M.A. Shpilyuk, O.S. Beznoshchenko, E.A. Beresneva, M.I. Markelov, T.Yu. Ivanets, T.Yu. Gavrilova, I.F. Kozachenko, R.M. Esayan, A.V. Pyregov, N.A. Khachatryan, D.S. Kodatskii, I.S. Spiridonov, N.V. Dolgushina, E.A. Gorodnova, F.I. Ataulakhanov, A.G. Rummyantsev, D.N. Degtyarev**
THE USE OF THE THROMBODYNAMICS TEST IN THE DIAGNOSTICS OF HEMOSTASIS DISORDERS IN PATIENTS WITH COVID-19 OF VARYING SEVERITY23
- L.I. Baiushkina**
CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE, DEPENDING ON THEIR PERSONALITY PROFILE38
- A.V. Sidorova, A.V. Starostina, M.A. Pecherskaia, M.R. Khabazova, A.A. Arisov**
THE STUDY OF THE EFFICIENCY OF MICROPULSE TRANSSCLERAL CYCLOPHOTOCOAGULATION IN THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH SECONDARY NEOVASCULAR GLAUCOMA.....44

REVIEWS

- S.G. Scherbak, S.V. Makarenko, T.A. Kamilova, A.S. Golota, A.M. Sarana**
REGENERATIVE REHABILITATION OF SKELETAL MUSCLE DAMAGES51
- A.S. Zotov, E.R. Sakharov, S.V. Korolev, O.V. Drakina, R.I. Khabazov, A.V. Troitsky**
ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE: CURRENT STATE OF THE PROBLEM66
- D.F. Pokrovsky**
IMMEDIATELY SEQUENTIAL BILATERAL CATARACT SURGERY: PROS AND CONS75

CLINICAL CASE

- A.I. Berishvili, Yu.V. Ivanov, D.P. Lebedev, F.G. Zabozaev, E.V. Kravchenko, T.V. Klypa, A.G. Kedrova**
A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF a GIANT SEROUS ENDOMETRIAL CARCINOMA IMITATING OVARIAN CANCER80
- E.V. Dedukh, E.A. Artyukhina**
INFLUENCE OF COMMON ZONES OF LOW-AMPLITUDE ACTIVITY ON THE MECHANISM AND TREATMENT OF ATRIAL ARRHYTHMIAS86
- V.E. Potapov, V.A. Sorokovikov, S.N. Larionov, A.P. Zhivotenko**
FACET SYNDROME. MINIMALLY INVASIVE SURGICAL TREATMENT. CLINICAL CASE WITH A LITERATURE REVIEW92

DISCUSSION

- A.V. Bocharov, L.V. Popov, A.K. Mittsiev, M.D. Lagkuev**
A NEW CLASSIFICATION OF CHRONIC POSTINFARCTION ANEURYSMS OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE100

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

© С.А. Андрейченко^{1,2}, М.В. Бычинин², И.А. Мандель^{2,3}, Т.В. Клыпа²

¹ Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Российская Федерация

² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Обоснование. Летальность у пациентов с тяжелым течением COVID-19 остается высокой. Поиск методов лечения, которые могут улучшить исход у таких пациентов, является актуальной задачей. **Цель исследования** — оценить клиническую эффективность дексмететомидина в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19. **Методы.** В ретроспективное исследование включены 50 взрослых пациентов ($n=29$, группа лечения, седация дексмететомидином; $n=21$, контрольная группа, седация пропофолом/мидазоламом) с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ). Первичной конечной точкой исследования была частота развития делирия, вторичными — динамика показателей газообмена (PaO_2 и $PaCO_2$) и маркеров воспаления (С-реактивный белок; прокальцитонин; число лимфоцитов и нейтрофил-лимфоцитарное соотношение) на 3-и и 5-е сутки лечения, а также продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), длительность госпитализации в ОРИТ и стационаре, летальность. **Результаты.** Частота делирия не различалась между группой лечения и контрольной группой (41 и 48% соответственно; $p=0,661$). Длительность пребывания в ОРИТ и стационаре, а также продолжительность ИВЛ были сопоставимы между группами. Тем не менее госпитальная летальность в группе лечения дексмететомидином оказалась существенно ниже, чем в контрольной группе (10,3 и 42,9% соответственно; $p=0,008$). Добавление к комплексу терапии дексмететомидина не повлияло на изменение газового состава крови, но сопровождалось повышением числа лимфоцитов ($p=0,006$) и снижением нейтрофил-лимфоцитарного соотношения ($p=0,002$) к 5-м суткам лечения. При этом значимых изменений уровней С-реактивного белка и прокальцитонина не наблюдалось. **Заключение.** В группе лечения летальность была статистически значимо меньше, чем в группе контроля. При этом использование дексмететомидина не сопровождалось снижением частоты делирия, длительности пребывания в ОРИТ и в стационаре, продолжительности ИВЛ у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Выявленная взаимосвязь применения дексмететомидина с нейтрофил-лимфоцитарным соотношением и числом лимфоцитов позволяет предположить иммуноопосредованное влияние на исход болезни у этой категории пациентов. Необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований для подтверждения положительного влияния дексмететомидина на иммунную систему и летальность.

Ключевые слова: COVID-19; дексмететомидин; делирий; иммунная система.

Для цитирования: Андрейченко С.А., Бычинин М.В., Мандель И.А., Клыпа Т.В. Эффективность дексмететомидина у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Клиническая практика. 2021;12(4): 5–11.
doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract88180>

Поступила 17.11.2021

Принята 25.11.2021

Опубликована 13.12.2021

ОБОСНОВАНИЕ

В условиях высокой скорости распространения пандемии COVID-19 мировое медицинское сообщество продолжает постоянный поиск потенциально эффективных методов лечения [1]. Учитывая совокупность седативных и анальгетических свойств, профилактическое влияние на делирий и минимальное угнетение дыхания [2],

дексмететомидин является перспективным препаратом для пациентов с тяжелым течением COVID-19, так как способствует повышению их приверженности к лечению (прежде всего неинвазивной вентиляции легких и лечебному позиционированию). Описан успешный случай коррекции дыхательной недостаточности с использованием высокопоточной назальной окси-

THE EFFECTIVENESS OF DEXMEDETOMIDINE IN PATIENTS WITH SEVERE COVID-19

© S.A. Andreychenko^{1,2}, M.V. Bychinin², I.A. Mandel^{2,3}, T.V. Klypa²

¹ Central Clinical Hospital "RZD-Medicine", Moscow, Russian Federation

² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Background: Mortality in patients with severe COVID-19 remains high. Finding therapies that can improve the outcome in these patients is an urgent task. **Aims:** To evaluate the clinical efficacy of dexmedetomidine in the complex treatment of patients with a severe course of COVID-19. **Methods:** The retrospective study included 50 adult patients with severe COVID-19 admitted to the intensive care unit (ICU). The primary outcome of the study was the incidence of delirium. The secondary results of the study were the dynamics of gas exchange indicators (PaO₂ and PaCO₂) and inflammatory markers (C-reactive protein, CRP; procalcitonin, lymphocyte count, and neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) on day 3 and day 5 of the treatment, as well as the duration of mechanical ventilation (MV), length of stay (LOS) in the ICU and in the hospital and mortality. **Results:** The incidence of delirium did not differ between the dexmedetomidine group and the control group (41 and 48%, respectively; $p=0.661$). The LOS in the ICU and in the hospital, as well as the MV duration, was comparable between the groups. However, the hospital mortality in the dexmedetomidine treatment group was lower than that in the control group (10.3% and 42.9%, respectively; $p=0.008$). The addition of dexmedetomidine to the therapy complex did not affect the blood gas composition but contributed to the increase in the number of lymphocytes ($p=0.006$) and to the NLS decrease ($p=0.002$) by the fifth day of treatment. At the same time, no significant changes in the CRP and procalcitonin levels were observed. **Conclusion:** In the treatment group, the mortality was statistically significantly lower than it was in the control group. At the same time, the use of dexmedetomidine did not reduce the incidence of delirium, the length of stay in the ICU and in the hospital, and the duration of mechanical ventilation in patients with severe COVID-19. The revealed relationship between the use of dexmedetomidine and NLR and the number of lymphocytes suggests an immune-mediated effect on the outcome in this category of patients. Prospective randomized trials are needed to confirm the beneficial effects of dexmedetomidine on the immune system and mortality.

Keywords: COVID-19; dexmedetomidine; delirium; immune system.

For citation: Andreychenko SA, Bychinin MV, Mandel IA, Klypa TV. The Effectiveness of Dexmedetomidine in Patients with Severe COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(4):5–11. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract88180>

Submitted 17.11.2021

Revised 25.11.2021

Published 13.12.2021

генотерапии и седации дексмедетомидином у пациента с тяжелым течением COVID-19 [3].

Однако эффективность дексмедетомидина можно объяснить не только его седативным эффектом. Ранее была описана потенциальная роль противовоспалительных и цитопротективных свойств дексмедетомидина в снижении дисфункции органов, связанной с цитокиновым штормом [4]. Кроме этого, дексмедетомидин способствует снижению уровней провоспалительных цитокинов, что позволяет взглянуть на использование этого лекарственного средства при COVID-19 совершенно с иной стороны [5, 6]. Тем не менее теоретическая польза свойств данного препарата еще не подтверждена на практике у пациентов с COVID19.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность дексмедетомидина в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: все пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с клинической картиной инфекции COVID-19, которым проводилась седация дексмедетомидином или пропофолом/мидозаламом.

Критерии исключения: отсутствие необходимого уровня седации при максимальной дозировке дексмететомидина или пропофола; атриовентрикулярная блокада II–III степени; неконтролируемая артериальная гипотензия; острая цереброваскулярная патология; возраст менее 18 лет, а также длительность лечения в ОРИТ менее 7 дней.

Условия проведения

Исследование выполнено в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в период с апреля по июнь 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

В исследование включены 50 пациентов, из которых 29 (58%) помимо прочего комплекса лечения получали седацию дексмететомидином; 21 (42%) пациент составил контрольную группу, в которой для седации использовали пропофол или мидазолам. Инфузия препаратов для седации проводилась не менее 7 дней в ночные часы для достижения легкой или умеренной степени седации — от 0 до -3 по шкале возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS). Скрининг делирия проводился ежедневно с помощью шкалы оценки спутанности сознания в отделении реанимации и интенсивной терапии (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, CAM-ICU). Сывороточные уровни глюкозы, альбумина, витамина D, интерлейкина-6, D-димера и лейкоцитов при поступлении, описанные как предикторы развития неблагоприятного результата лечения при инфекции COVID-19 [7, 8], использовали для сравнения исходной тяжести состояния пациентов. Мы также проанализировали частоту применения глюкокортикостероидов (дексаметазон, преднизолон или метилпреднизолон) в обеих группах, учитывая их положительное влияние на результаты лечения [9].

Исходы исследования

Первичной конечной точкой исследования была частота развития делирия, вторичными — динамика показателей газообмена (PaO_2 и $PaCO_2$), а также уровней маркеров воспаления и тяжести COVID-19 (С-реактивный белок, прокальцитонин, число лимфоцитов и нейтрофил-лимфоцитарное соотношение) на 3-и и 5-е сутки лечения, продолжительность ИВЛ, длительность госпитализации в ОРИТ и стационаре, летальность.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (протокол заседания № 5 от 3 июня 2020 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS (версия 23, IBM, США). Данные представлены в виде абсолютных значений (частота в процентах) либо медианы (25–75-й перцентили). Межгрупповые сравнения проводили при помощи U-критерия Манна–Уитни или критерия χ^2 . Оценка влияния применения дексмететомидина на летальность проведена с помощью кривой Каплана–Мейера. Двустороннее значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Группы статистически значимо не различались по демографическим показателям. Пациенты группы исследования исходно имели умеренный лейкоцитоз при поступлении (10,7 [7,2–13,0] тыс./мкл), тогда как в контрольной группе уровень лейкоцитов был в пределах нормы (7,2 [6,1–9,6] тыс./мкл); $p=0,017$ (табл. 1). Частота использования в комплексе лечения ИВЛ, глюкокортикостероидов и тоцилизумаба статистически значимо не различалась между группами.

Основные результаты исследования

Частота делирия не различалась между группами и составила 41 и 48% соответственно ($p=0,661$). Добавление к комплексу терапии дексмететомидина не повлияло на изменение газового состава крови, но способствовало повышению числа лимфоцитов ($p=0,006$) и снижению нейтрофил-лимфоцитарного соотношения ($p=0,002$) к 5-м суткам лечения. При этом значимых изменений уровней С-реактивного белка и прокальцитонина не наблюдалось (табл. 2).

Длительность пребывания в ОРИТ и стационаре, а также продолжительность ИВЛ были сопоставимы между группами. Тем не менее госпитальная летальность в группе исследования оказалась существенно ниже, чем в контрольной группе (10,3 и 42,9% соответственно; $p=0,008$); табл. 3.

Анализ Каплана–Мейера также показал, что вероятность летального исхода была значительно выше в контрольной группе ($p=0,003$); рис. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном ретроспективном исследовании мы не выявили различий в частоте развития делирия между группами лечения с использованием для седации дексмететомидина и пропофола/мидазолама. В противоположность нашим данным в метаанализе 28 рандомизированных контролируемых

Таблица 1 / Table 1

Исходные демографические данные и клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 / Demographic data and baseline clinical and laboratory characteristics of patients with COVID-19

Показатель	Дексмететомидин, n=29	Контрольная группа, n=21	p
Возраст, лет	62 (56–69,5)	65 (55,5–71)	0,898
Пол, мужчины/женщины	12/17	13/8	0,152
Индекс массы тела, кг/м ²	31,8 (27,9–33,1)	32,3 (28,8–34,7)	0,464
SOFA, балл	2 (2; 1)	2 (2; 1)	0,986
Сывороточный уровень глюкозы, ммоль/л	8,8 (6,7–10,7)	8,2 (7,3–12,2)	0,973
Сывороточный уровень альбумина, г/л	31 (29–37)	35 (28–39)	0,273
Сывороточный уровень витамина D, нг/мл	5,3 (4,4–16,9)	10 (8,7–15,0)	0,149
D-димер, мкг/мл	0,67 (0,42–1,1)	0,74 (0,43–3,01)	0,355
Интерлейкин 6, пг/мл	120,7 (52,7–297,1)	117 (84,1–466,9)	0,571
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	10,7 (7,2–13,0)	7,2 (6,1–9,6)	0,017*
Больные с искусственной вентиляцией легких, n (%)	23 (79,3)	20 (95,2)	0,109
Использование глюкокортикостероидов, n (%)	9 (31)	6 (28,6)	0,924
Использование тоцилизумаба, n (%)	10 (34)	6 (28)	0,863

Примечание. * p < 0,05. Данные представлены в виде медианы и перцентилей (0,25–0,75), абсолютной (n) и относительной (%) частоты. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) — шкала динамической оценки органной недостаточности).

Note. * p < 0.05. The data are presented as a median and percentiles (0.25–0.75), absolute (n) and relative (%) frequencies. SOFA — Sequential Organ Failure Assessment.

Таблица 2 / Table 2

Динамика лабораторных показателей / Dynamics of laboratory parameters

Показатель	Дексмететомидин, n=29	Контрольная группа, n=21	p
PaO ₂ , мм Hg	79 (64–96)	80 (55–86)	0,426
3-й день	92 (71–113)	81 (68–110)	0,319
5-й день	85 (73–99)	97 (79–116)	0,079
PaCO ₂ , мм Hg	38 (32–43)	32 (29–47)	0,337
3-й день	40 (34–43)	36 (33–42)	0,349
5-й день	39 (34–49)	40 (36–50)	0,439
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	0,85 (0,66–1,0)	0,68 (0,53–1,00)	0,353
3-й день	0,99 (0,7–1,2)	0,60 (0,47–0,88)	0,006*
5-й день	0,97 (0,65–1,13)	0,60 (0,37–0,85)	0,006*
НЛС	10,4 (7,5–12,9)	8,75 (6,85–11,1)	0,271
3-й день	8,3 (5,5–12,3)	11,4 (7,1–13,0)	0,135
5-й день	9,15 (5,5–12,9)	13,2 (10,5–25,2)	0,002*
СРБ, мг/г	154 (72,2–247,9)	148,4 (90,3–201,8)	0,824
3-й день	150 (72,5–216,7)	112,7 (85,4–222,1)	0,843
5-й день	178,5 (20,4–235,9)	153 (32,6–253,7)	1,000
Прокальцитонин, нг/мл	0,25 (0,14–0,59)	0,18 (0,113–0,492)	0,481
3-й день	0,48 (0,32–1,37)	0,99 (0,121–2,225)	0,646
5-й день	0,70 (0,25–1,39)	0,67 (0,245–2,03)	0,855

Примечание. * p < 0,05. Данные представлены в виде медианы и перцентилей (0,25–0,75). PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови; PaCO₂ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; НЛС — нейтрофил-лимфоцитарное соотношение; СРБ — С-реактивный белок.

Note. * p < 0.05. The data are presented as a median and percentiles (0.25–0.75). PaO₂ — oxygen partial pressure in arterial blood; PaCO₂ — carbon dioxide partial pressure in arterial blood; НЛС — neutrophil-lymphocyte ratio; СРБ — C-reactive protein.

Таблица 3 / Table 3

Исходы лечения пациентов с COVID-19 /
Outcomes of treatment of patients with COVID-19

Показатель	Дексмететомидин, n=29	Контрольная группа, n=21	p
Продолжительность лечения в отделении интенсивной терапии, дни	17 (11–29)	13 (10,5–24,5)	0,330
Продолжительность лечения в госпитале, дни	32 (20–39,5)	23 (18,5–30)	0,080
Продолжительность искусственной вентиляции легких, дни	15 (10–24) (n=23)	12 (9–20) (n=20)	0,179
Частота делирия, n (%)	12 (41)	10 (48)	0,661
Летальность, n (%)	3 (10,3)	9 (42,9)	0,008*

Примечание. * $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы и перцентилей (0,25–0,75), абсолютной (n) и относительной (%) частоты.

Note. * $p < 0.05$. Data are presented as median and percentiles (0.25–0.75), absolute (n) and relative (%) frequencies.

исследований было показано, что дексмететомидин снижает частоту и продолжительность делирия у пациентов в критическом состоянии [10]. Однако в данных исследованиях в группе контроля чаще использовались бензодиазепины, которые являются фактором риска делирия у пациентов в ОРИТ [11]. В другом исследовании, в которое вошли пациенты с сепсисом, не было выявлено различий в частоте развития делирия у пациентов, которые получали дексмететомидин и пропофол [12].

Накапливается все больше доказательств органпротективных свойств дексмететомидина [5, 13] за счет комбинации его противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов. Дексмететомидин способствует снижению уровней TNF- α , IL-1, IL-6 и поддержанию баланса между CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами, что позволяет взглянуть на использование этого лекарственного средства при COVID-19 с совершенно иной стороны [6, 13].

J. Stockton и C. Kyle-Sidell [3] описали клинический случай добавления дексмететомидина к комплексу лечения пациентки с COVID-19 и прогрессирующей тяжелой гипоксемией, что привело к постепенному улучшению оксигенации и позволило избежать интубации трахеи. Авторы предположили связь улучшения состояния пациентки с поведенческими (снижение тревожности и ажитации) и физиологическими (улучшение вентиляционно-перфузионного соотношения) изменениями, вызванными препаратом. Однако данные нашего исследования указывают на то, что эффективность применения дексмететомидина у пациентов с тяжелым течением COVID-19 опосредована, по всей вероятности, его иммуномодулирующим действием. Действительно, добавление дексмететомидина к комплексу терапии не повлияло на ди-

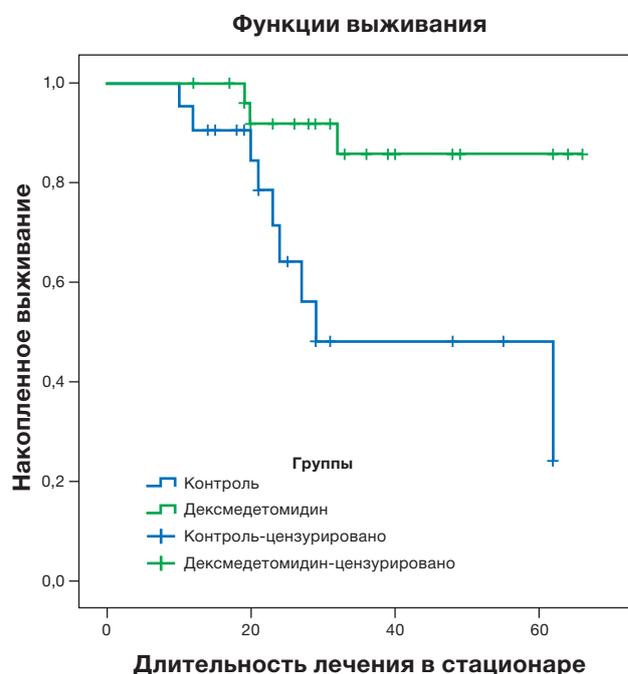


Рис. 1. Кривая Каплана–Мейера. Влияние применения дексмететомидина на летальность пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Fig. 1. A Kaplan-Meier curve. Effect of dexmedetomidine on the mortality of patients with severe COVID-19.

намику газового состава крови и частоту делирия, но способствовало нормализации лейкоцитарной формулы крови, что, вероятно, и привело к снижению госпитальной летальности в группе лечения, несмотря на исходно худшие показатели ряда прогностических маркеров тяжести заболевания. Кроме того, недавнее исследование показало, что изменение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов при COVID-19 не только определяет прогноз заболевания, но и влияет на эффективность корти-

костероидной терапии [14]. Мы не выявили в группе лечения снижения концентрации С-реактивного белка, что наряду с диагностически значимым повышением прокальцитонина (более 0,5 нг/мл; повышение в 3 раза от исходного уровня) свидетельствовало о развитии бактериальной инфекции.

Тем не менее применение дексмететомидина у пациентов с тяжелым течением COVID-19 у некоторых исследователей вызывает опасения. По мнению R. Magoon [15], неблагоприятные эффекты дексмететомидина, прежде всего такие, как гипертермия и синдром отмены, могут перевесить потенциальную пользу от его применения.

Во время проведения нашего исследования мы не получили ни одного осложнения, связанного с использованием дексмететомидина. Наиболее частыми побочными эффектами были брадикардия и артериальная гипотензия, которые были купированы изменением скорости инфузии препарата.

Ограничение исследования

Это исследование имеет ряд ограничений.

Во-первых, оно проведено на базе одного общего ОРИТ, и экстраполировать полученные нами результаты на всю популяцию больных с COVID-19 следует с осторожностью.

Во-вторых, ретроспективный характер исследования и небольшой объем выборки не позволили нам сравнить полностью идентичные группы больных с седацией (например, дексмететомидин и пропофол). Однако, учитывая отсутствие статистически значимой разницы в частоте делирия между группами пациентов в нашем исследовании и «неседативный» лечебный эффект дексмететомидина, мы считаем это ограничение допустимым.

В-третьих, часть пациентов в каждой из групп нашего исследования получили дополнительное экспериментальное лечение (глюкокортикостероиды, тоцилизумаб), что потенциально могло повлиять на полученные нами результаты. Однако число таких больных было незначительно и сопоставимо между группами, что делает это влияние маловероятным. В связи с использованием тоцилизумаба мы не оценивали концентрацию интерлейкина-6 у пациентов в данном исследовании.

В-четвертых, мы исключили пациентов с коротким курсом лечения дексмететомидином и ограничили оценку динамики клинико-лабораторных показателей пятью днями. Из-за таких узких критериев, с одной стороны, мы пропустили часть больных с более легким течением COVID-19, но,

с другой, — минимизировали влияние множества искажающих факторов (внутрибольничная инфекция, синдром приобретенной в ОРИТ слабости).

Насколько нам известно, это одно из первых исследований по изучению эффективности дексмететомидина у пациентов с COVID-19. На данный момент в реестре клинических испытаний (ClinicalTrials.gov) зарегистрировано несколько исследований (PRODEX, NCT04350086 и DEXDO-COVID, NCT04413864), результаты которых расширят текущее понимание этого вопроса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на перечисленные ограничения, результаты нашей работы могут быть актуальны в условиях продолжающегося глобального поиска адъювантного лечения тяжёлых форм COVID-19. Терапия с использованием дексмететомидина не сопровождалась снижением частоты делирия, а также длительности пребывания в ОРИТ и в стационаре, продолжительности ИВЛ у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Одним из неожиданных результатов данного исследования стало то, что в группе лечения летальность была почти в 4 раза меньше, чем в группе контроля. Выявленная взаимосвязь применения дексмететомидина с нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением и числом лимфоцитов позволяет предположить иммуноопосредованное влияние на исход у этой категории пациентов.

Для подтверждения положительного влияния дексмететомидина на иммунную систему и летальность необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований. Дексмететомидин может безопасно использоваться в ОРИТ у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.А. Андрейченко — анализ литературы, написание статьи, набор клинических данных; М.В. Бычинин — коррекция статьи, набор клинических данных; И.А. Мандель — методологическое обеспечение; Т.В. Клыпа — корректура статьи, общее руководство. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. S.A. Andreychenko — analysis of literature, collection of clinical data, writing the manuscript; M.V. Bychinin — collection of clinical data,

editing the manuscript; *I.A. Mandel* — methodological support; *T.V. Klypa* — proofreading of the manuscript; general guidance. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Carley S, Horner D, Body R, Mackway-Jones K. Evidence-based medicine and COVID-19: what to believe and when to change. *Emergency Med J.* 2020;37(9):572–575. doi: 10.1136/emmermed-2020-210098
2. Pasin L, Landoni G, Nardelli P, et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(6):1459–1466. doi: 10.1053/j.jvca.2014.03.010

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Андрейченко Сергей Александрович;
адрес: Российская Федерация, 115682, Москва,
Ореховый бульвар, д. 28;
e-mail: sergandletter@gmail.com; eLibrary SPIN: 3186-2493;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-3805>

Соавторы:

Бычинин Михаил Владимирович, к.м.н.;
e-mail: drbychinin@gmail.com; eLibrary SPIN: 6524-9947;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-4867>

Мандель Ирина Аркадьевна, к.м.н.;
e-mail: irina.a.mandel@gmail.com; eLibrary SPIN: 7778-2184;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-6591>

Клыпа Татьяна Валерьевна, д.м.н.;
e-mail: tvklypa@gmail.com; eLibrary SPIN: 2349-8980;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>

3. Stockton J, Kyle-Sidell C. Dexmedetomidine and worsening hypoxemia in the setting of COVID-19: a case report. *Am J Emerg Med.* 2020;38(10):2247.e1–2247.e2. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.066
4. Zhao H, Davies R, Ma D. Potential therapeutic value of dexmedetomidine in COVID-19 patients admitted to ICU. *Br J Anaesth.* 2021;126(1):e33–e35. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.031
5. Liu J, Shi K, Hong J, et al. Dexmedetomidine protects against acute kidney injury in patients with septic shock. *Ann Palliat Med.* 2020;9(2):224–230. doi: 10.21037/apm.2020.02.08
6. Castillo RL, Ibacache M, Cortinez I, et al. Dexmedetomidine improves cardiovascular and ventilatory outcomes in critically ill patients: basic and clinical approaches. *Front Pharmacol.* 2020;10:1641. doi: 10.3389/fphar.2019.01641
7. Klypa TV, Bychinin MV, Mandel IA, et al. Clinical characteristics of patients admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the severe disease. *Journal of Clinical Practice.* 2020; 11(2):6–20. doi: 10.17816/clinpract34182
8. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955
9. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330–1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023
10. Flükiger J, Hollinger A, Speich B, et al. Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):92. doi: 10.1186/s13613-018-0437-z
11. Arumugam S, El-Menyar A, Al-Hassani A, et al. Delirium in the intensive care unit. *J Emerg Trauma Shock.* 2017;10(1):37–46. doi: 10.4103/0974-2700.199520
12. Hughes CG, Mailloux PT, Devlin JW, et al. Dexmedetomidine or propofol for sedation in mechanically ventilated adults with sepsis. *N Engl J Med.* 2021;384(15):1424–1436. doi: 10.1056/NEJMoa2024922
13. Bao N, Tang B. Organ-protective effects and the underlying mechanism of dexmedetomidine. *Mediators Inflamm.* 2020;2020: 6136105. doi: 10.1155/2020/6136105
14. Cai J, Li H, Zhang C, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio determines clinical efficacy of corticosteroid therapy in patients with COVID-19. *Cell Metab.* 2021;33(2):258–269.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2021.01.002
15. Magoon R. Dexmedetomidine in COVID-19: probing promises with prudence! *Am J Emerg Med.* 2020;46:708–709. doi: 10.1016/j.ajem.2020.10.034

AUTHOR'S INFO

The author responsible for the correspondence:

Sergey A. Andreychenko;
address: 28, Orechovy boulevard,
Moscow 115682, Russia;
e-mail: sergandletter@gmail.com; eLibrary SPIN: 3186-2493;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-3805>

Co-authors:

Mikhail V. Bychinin, M.D., Ph.D.;
e-mail: drbychinin@gmail.com; eLibrary SPIN: 6524-9947;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-4867>

Irina A. Mandel, M.D., Ph.D.;
e-mail: irina.a.mandel@gmail.com; eLibrary SPIN: 7778-2184;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-6591>

Tatiana V. Klypa, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.);
e-mail: tvklypa@gmail.com; eLibrary SPIN: 2349-8980;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ТРЕНИРОВКА ХОДЬБЫ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ИНСУЛЬТОМ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© Д.В. Скворцов^{1,2,3}, С.Н. Кауркин^{1,2,3}, Г.Е. Иванова^{1,2}, Б.Б. Поляев^{1,2}, М.А. Булатова^{1,2}

¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Российская Федерация

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

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

Обоснование. Параметрами тренировки и воздействия наиболее часто являются скорость ходьбы, длина цикла и частота шага. Более сложные виды селективной тренировки с использованием носимых сенсоров и технологии биологической обратной связи (БОС) применяются гораздо реже в силу их технологической сложности. **Цель исследования** — изучить возможности применения технологии БОС-тренировки с целенаправленным воздействием на один из базовых параметров, характеризующих симметрию ходьбы, — длительность периода опоры у больных в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта. **Методы.** В исследовании участвовало 12 пациентов, которым был проведен курс БОС-тренировки по гармонизации периода опоры в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта в бассейне средней мозговой артерии. Исследовали биомеханику ходьбы в произвольном темпе до и после тренировки. Регистрировали пространственно-временные параметры ходьбы, движения в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах и максимальные амплитуды электромиографии основных групп мышц, ответственных за ходьбу. Использовали также классические клинические шкалы. БОС-тренировка на беговой дорожке состояла из 10 сессий, параметром тренировки являлась длительность периода опоры. **Результаты.** После проведенного лечения отмечалось достоверное улучшение по клинической шкале «встань и иди» и индекса ходьбы Хаузера. Различия в тренируемом пространственно-временном параметре ходьбы, периоде опоры до и после лечения демонстрируют положительную динамику, но не достигают степени достоверности. Кинематика движений в суставах, наоборот, демонстрирует относительно небольшие, но достоверные изменения. Для тазобедренного сустава динамика параметров отсутствует, т.е. его функция существенно не меняется, и асимметрия по амплитуде сохраняется. Для коленного сустава наибольшая динамика отмечается для основной, маховой амплитуды и ее фазы. **Заключение.** Целенаправленная БОС-тренировка функции ходьбы по периоду опоры позволяет снижать функциональную асимметрию по данному параметру, а также имеет положительный эффект для других показателей походки.

Ключевые слова: БОС-тренировка; ранний восстановительный период инсульта; биомеханика ходьбы; длительность периода опоры.

Для цитирования: Скворцов Д.В., Кауркин С.Н., Иванова Г.Е., Поляев Б.Б., Булатова М.А. Целенаправленная тренировка ходьбы в раннем восстановительном периоде у больных с церебральным инсультом (предварительное исследование). *Клиническая практика*. 2021;12(4):12–22. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract77334>

Поступила 04.08.2021

Принята 24.08.2021

Опубликована 26.11.2021

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время технология биологической обратной связи (БОС) для тренировки функции ходьбы оценивается как эффективная и перспективная [1–3], в том числе для больных церебраль-

ным инсультом [3]. Основы данной технологии предполагают регистрацию того или иного физиологического параметра (параметров ходьбы) и представление его в очевидной форме для пациента так, чтобы последний мог ориентироваться

TARGETED WALKING TRAINING OF PATIENTS IN THE EARLY RECOVERY PERIOD OF CEREBRAL STROKE (PRELIMINARY RESEARCH)

© D.V. Skvortsov^{1, 2, 3}, S.N. Kaurkin^{1, 2, 3}, G.E. Ivanova^{1, 2}, B.B. Poliaev^{1, 2}, M.A. Bulatova^{1, 2}

¹ Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russian Federation

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

³ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Background: Currently, training of the gait function for patients with cerebral stroke using the biofeedback technology is an independent, effective, and promising method. The most common training and exposure parameters are the gait speed, cycle length, and cadence. However, the application of basic and more complex types of selective training using wearable sensor technology is rare due to the technological complexity of their use for biofeedback. **Aims:** To study the possibility of using the biofeedback training technology with a targeted effect on one of the basic parameters characterizing the symmetry of walking, the duration of the support period, in patients in the early recovery period of cerebral stroke. **Methods:** We examined 12 patients who underwent a course of biofeedback training to harmonize the period of support during the early recovery period of hemispheric cerebral stroke in the middle cerebral artery basin. The biomechanics of voluntary walking was investigated before and after the training. The spatio-temporal parameters of walking, kinematics of movements in the hip, knee, and ankle joints, and the maximum EMG amplitudes of the main muscle groups responsible for walking were recorded. The classical clinical scales were also used. The biofeedback training on a treadmill consisted of 10 sessions; the duration of the support period was the training parameter. **Results:** As a result of the treatment, a significant improvement was noted according to the «Up&Go» clinical scale and Hauser's walking index. The differences in the trained support phase after the treatment are not significant and demonstrate positive changes. The kinematics of movements in the joints also demonstrates relatively small, but significant changes for the knee joint. For the hip joint, no dynamics in the parameters' values is observed; the joint function does not change significantly, and the amplitude asymmetry remains unchanged. For the knee joint, the greatest dynamics is observed for the main swing amplitude and its phase. **Conclusion:** The study has shown that the purposeful biofeedback training of the gait function using the support period to reduce the functional asymmetry in this parameter, and also has a positive effect on other gait parameters.

Keywords: biofeedback training; stroke early recovery period; gait biomechanics, stance phase.

For citation: Skvortsov DV, Kaurkin SN, Ivanova GE, Poliaev BB, Bulatova MA. Targeted Walking Training of Patients in the Early Recovery Period of Cerebral Stroke (Preliminary Research). *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(4):12–22. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract77334>

Submitted 04.08.2021

Revised 24.08.2021

Published 26.11.2021

в его изменении. БОС-технология имеет некоторые собственные преимущества. Это самостоятельный метод, который может использоваться как в монорежиме, так и в комплексе восстановительного лечения и направлен на активизацию собственных резервов организма пациента.

Для построения БОС используются различные технические способы и органы чувств. Основными каналами обратной связи являются зрение, слух или их комбинация, гораздо реже используется кинестетический канал [1, 4]. БОС-технология для восстановления функции ходьбы применяют сравнительно недавно по причине технической

сложности регистрации ее основных параметров (скорости, длины цикла шага, частоты шага [1]) как результирующих функций перемещения в пространстве. Однако скорость ходьбы зависит от других изменений, которые и определяют, собственно, двигательную патологию, в частности наличие контрактур в суставах, изменение функции мышц, болевой синдром при определенных движениях или осевой нагрузке на конечность и др. Кроме этого, наиболее часто используемый параметр «скорость ходьбы» не является специфичным для той или иной патологии, т.к. скорость может падать в результате самых различных патологических со-

стояний. Данный параметр при всей его важности не является специфичным даже для стороны поражения, в отличие от длины цикла шага — наиболее редко используемого параметра, который может отличаться для левой и правой стороны. Специфичностью к стороне не обладает и третий параметр — частота шага. В то же время для больных с церебральным инсультом существенно меняются не только перечисленные параметры, но и те, которые их определяют [5–7] — длительность цикла шага, периодов опоры, двойной и одиночной опоры; гармоничность (равные промежутки времени начала цикла шага одной и другой стороны).

В ряде случаев используемое для БОС-тренировки оборудование позволяет выделить отдельные параметры — динамическую нагрузку на конечность [8, 9] или клиренс стопы с опорой [10].

В последние годы благодаря развитию новых технологий для БОС-тренировки ходьбы у больных церебральным инсультом стали использовать параметры электромиографии (ЭМГ) (чаще трехглавая мышца голени), а также пространственно-временные, кинематические, кинетические, при этом пространственно-временные параметры ориентированы в основном на тренировку длины шага на паретичной стороне [3].

При выполнении ходьбы и других упражнений больными с последствиями церебрального инсульта или болезнью Паркинсона в качестве БОС активно используется технология носимых сенсоров [11]. Применяются, в частности, сенсоры на инерционной технологии, которые регистрируют различные биомеханические показатели, что позволяет потенциально перейти к более селективному выбору параметров ходьбы для тренировки.

Для таких технологий, как БОС-тренировка, характерно наличие определенного количества однотипных тренировочных сессий заданной длительности, при этом в литературе отмечается значительный разброс параметров — от 10 до 20 [3, 10]. Так, в настоящем обзоре приведены значения и периодичность тренировок от 3 раз в неделю до 2 раз в день с отметкой, что информации по причине такого разброса недостаточно. В исследовании М. Druzwicki и соавт. [12] на очень близком материале указаны 15 тренировочных сессий. В то же время имеются сообщения об эффективности только одной тренировки [9], которая, однако, проводилась по параметрам реакции опоры (динамической нагрузки). По длительности одной тренировки также имеется существенный разброс.

В аналитическом обзоре [3] приводятся значения от 11 до 30 мин, в исследовании [12] — 30 мин, в работе [10] — 10 мин.

Результаты использования различных видов БОС-тренировки ходьбы у больных с церебральным параличом демонстрируют в ряде случаев и противоречивые показатели [12]. Так, по результатам тренировки ходьбы на тредмиле 30 больных с подострой формой церебрального инсульта с использованием БОС по кинетическим параметрам (15 человек) и без использования БОС (15 человек) показано отсутствие отличий функции ходьбы между группами, однако в обеих группах отмечены положительные изменения в биомеханике параметров ходьбы. Более раннее исследование этой же группы авторов дает положительный результат в улучшении симметрии и пространственно-временных параметров [13].

Таким образом, большинство исследований признает перспективность БОС-тренировки для восстановления функции ходьбы, что особенно актуально у больных с церебральным инсультом в раннем восстановительном периоде, когда идет формирование образца ходьбы на фоне имеющегося повреждения. При этом данные по применению высокоселективных параметров ходьбы для БОС-тренировки представлены незначительно в силу технологической сложности их использования для БОС. Кроме этого, основные параметры тренировки (частота, длительность, критерии нагрузки и оценки эффективности) остаются противоречивыми.

Цель исследования — изучить возможность применения технологии БОС-тренировки с целенаправленным воздействием на один из базовых параметров, характеризующих симметрию ходьбы (длительность периода опоры), у больных с церебральным инсультом в раннем восстановительном периоде.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Экспериментальное проспективное нерандомизированное интервенционное продольное пилотное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с гемипарезом в раннем восстановительном периоде (1–6 мес) впервые возникшего ишемического инсульта; возраст до 75 лет; функциональная готовность к вертикализации; адекватная реакция на пробу

с ортостазом; возможность держать вертикальную стойку в течение минуты; ходьба без посторонних вспомогательных предметов; ясное сознание с уровнем бодрствования, достаточным для усвоения и выполнения инструкций при проведении исследования и тренировок; отсутствие когнитивных нарушений, препятствующих пониманию поставленных исследователем задач; отсутствие сенсомоторной афазии; наличие тонуса в мышцах нижней конечности выше 2 баллов по модифицированной шкале спастичности Ашфорт; отсутствие декомпенсированной соматической патологии, ишемических изменений на ЭКГ, сердечной недостаточности (II класс и выше по Killip); отсутствие заболеваний центральной и периферической нервной системы помимо инсульта, сопровождающихся неврологическим дефицитом (последствия травм, опухоли, полинейропатии и т.п.); отсутствие ортопедической патологии (суставные деформации и контрактуры, выраженный болевой синдром, ампутации конечностей и др.).

Критерии исключения: неадекватная реакция сердечно-сосудистой системы во время проведения тренировки; страх ходьбы по тредмилу; отказ пациента от проведения лечебных мероприятий; отрицательная динамика неврологического и/или соматического статуса.

Условия проведения

Исследование выполнено в период с 2020 по 2021 г. в лаборатории клинической биомеханики Федерального центра мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации.

Описание медицинского вмешательства

В исследование вошли 12 пациентов, которым был проведен курс БОС-тренировки по гармонизации периода опоры в раннем восстановительном периоде полушарного церебрального инсульта в бассейне средней мозговой артерии.

Используемые клинические шкалы

Для определения возможностей пациента использовали клинические шкалы, оценивающие ходьбу: тест «Встань и иди» (Timed Up and Go Test, TUG) [14] и индекс ходьбы Хаузера (Hauser Ambulation Index) [15], а также шкалы, диагностирующие баланс пациента: шкала Berg Balance [16] и тест устойчивости стояния (Standing balance test) [17].

Методика оценки функции ходьбы

Биомеханическое исследование функции ходьбы проводили с помощью комплекса «Стэдис» (Нейрософт, Иваново). Для этого инерционные сенсоры «Нейросенс» фиксировали на крестце, наружной поверхности средней трети бедра, наружной лодыжке и подъеме стопы с обеих сторон (рис. 1). Всего использовалось 7 сенсоров.

Каждый сенсор содержит еще два канала ЭМГ-регистрации. Сенсоры на бедре использовали для регистрации ЭМГ-сигнала с прямой мышцы бедра и суммарной активности двуглавой и полусухожильной мышцы, а сенсоры на голени — для регистрации ЭМГ передней большеберцовой мышцы и суммарной активности наружной и внутренней головок трехглавой. Для регистрации ЭМГ использовали одноразовые гелевые электроды установленные в соответствии с рекомендациями SENIAN [18].

Положение пациента стоя прямо с выпрямленными тазобедренными и коленными суставами принимали за нейтральное (положение калибровки). Далее выполняли регистрацию биомеханических параметров во время ходьбы. Пациент проходил



Рис. 1. Процесс регистрации биомеханических параметров ходьбы.

Fig. 1. The acquisition of the gait parameters.

в произвольном темпе дистанцию 10 м, разворачиваясь каждый раз в конце и снова продолжая движение. Шаги с неустановившимися параметрами (разгон и торможение) программно обеспечение автоматически отбрасывает. Остальные циклы шага калькулируются. В среднем мы завершали регистрацию при достижении 30 циклов шага (60 обычных шагов) или более. Программное обеспечение на основе верифицированного алгоритма определения циклов шага (ЦШ), снабженного нейросетью, определяло ЦШ для каждой ноги и в соответствии с ними рассчитывало параметры. Для последующего анализа были выбраны следующие *биомеханические параметры*:

- 1) временные: длительность ЦШ в сек., коэффициент ритмичности (КР) (отношение времени опоры — меньшее к большему). Отдельные временные периоды ЦШ измеряли в процентах от ЦШ: период опоры (ПО), период одиночной опоры (ОО), суммарный период двойной опоры (ДО) и параметр начала ЦШ другой ноги (начало второй двойной опоры, НВД);
- 2) пространственные: высота подъема стопы (в см), скорость ходьбы (V , км/ч).

Кинематические параметры регистрировали для тазобедренного, коленного и голеностопного суставов в сагиттальной плоскости (сгибание-разгибание) с построением гониограммы за ЦШ с последующим автоматическим определением следующих показателей:

- для тазобедренного сустава: максимальная амплитуда за ЦШ в градусах (ТА) и фаза максимального разгибания (ТХ);
- для коленного сустава: амплитуда первого сгибания ($Ka1$) и ее фаза ($Kx1$), амплитуда разгибания ($Ka2$) и ее фаза ($Kx2$), амплитуда махового сгибания ($Ka3$) и ее фаза ($Kx3$);
- для голеностопного сустава анализировали только развиваемую в течение ЦШ амплитуду (ГА).

ЭМГ мышц анализировали максимальную, развиваемую амплитуду за ЦШ (в мкВ) для передней большеберцовой мышцы (Tib. ant.), икроножных мышц (Gastrocnemius), прямой мышцы бедра (Rect. fem.) и полусухожильной, полуперепончатой и двуглавой мышц бедра (Semi-bis. fem.).

Методика БОС-тренировки

Мы применяли БОС-тренировку исходя из тех возможностей, которые были посильны пациентам и технически осуществимы в течение их трехне-

дельного пребывания в стационаре. Таким образом, можно было осуществить 10 тренировок, в среднем число процедур составило $10 \pm 0,58$ (9–11).

Длительность тренировки при строгом соответствии всем критериям включения и исключения во многом определялась текущим состоянием пациента на момент ее проведения. По этой причине мы не следовали строгому выполнению тренировки в течение заданного времени, например 30 мин [12], а проводили ее до появления признаков утомления (жалобы на усталость, отсутствие динамики изменения тренируемых параметров, потеря ритмичности движения и др.). В среднем длительность тренировки составила 18 (от 15 до 20) мин.

Для БОС-тренировки использовали ту же систему «Стэдис», которая обладает функционалом для целевой тренировки ходьбы по выбранному параметру [19]. Функционал состоит из двух действий — оценки функции ходьбы и последующей тренировки. Оценка проводилась посредством двух сенсоров «Нейросенс», фиксируемых в области наружной лодыжки голени эластичными манжетами. Первым этапом пациент с установленными сенсорами становился на беговую дорожку, после чего дорожку включали и выбирали режим скорости, комфортный для пациента. После этого проводилось скрининговое тестирование ходьбы на тредмиле в течение 2 мин. По окончании выводился отчет с пространственно-временными параметрами ходьбы, где отмечался период опоры в качестве тренируемого. Далее проводилась БОС-тренировка (рис. 2), где выбранный параметр отображался в виде столбиков с отметками планируемого диапазона изменений. Выход за установленный диапазон показывался как ошибочный, при этом замедлялось передвижение по виртуальной среде и выполнение требуемого в виртуальной среде задания. Имелись и другие детали, отображающие эффективность выполнения задания в зависимости от используемой виртуальной среды. Тренировка проводилась в автоматическом режиме до утомления пациента. При необходимости границы допустимых колебаний выбранного параметра можно было отрегулировать вручную.

Марка тредмила Runner RHC500 компании Air machine (США). Скорость тренировки увеличивали на каждом занятии, и в среднем она составляла от $1,39 \pm 0,44$ до $1,71 \pm 0,42$ км/ч.

Для удобства применения в условиях лаборатории, когда положение монитора для БОС-среды было оптимальным сзади дорожки, использовался

режим задней скорости. С учетом того, что скорость ходьбы данных пациентов была незначительной, режима движения назад оказалось достаточно.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации с получением письменного согласия пациентов на участие в исследовании и одобрено локальным этическим комитетом ФЦМН ФМБА России от 19 июля 2021 г.

Статистический анализ

Обработка полученных результатов была проведена стандартными методами описательной вариационной статистики с расчетом средних значений и среднеквадратичного отклонения. Использовали программный пакет Statistica 12. Оценку достоверности различий выполняли с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни с критерием $p < 0,05$. Проводили сравнительную оценку аналогичных параметров контралатеральной и паретичной сторон с показателями группы нормы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование вошли 12 пациентов с гемипарезом в раннем восстановительном периоде впервые возникшего ишемического инсульта, из них 10 мужчин и 2 женщины, средний возраст 23–65 ($51,58 \pm 11,38$) лет, средний рост 164–195 ($176,67 \pm 8,18$) см, средний вес 70–102 ($84,58 \pm 9,6$) кг, дней после острого нарушения мозгового кровообращения — 28–179 ($119,83 \pm 54,49$), в том числе с поражением правого полушария головного мозга — 4, левого — 8.

В соответствии с целью работы проведено исследование 20 практически здоровых лиц, из них 10 женщин, 10 мужчин, средний возраст 23–35 ($28,8 \pm 3,66$) лет, средний рост 168–188 ($176,8 \pm 5,53$) см, средний вес 55–100 ($76,25 \pm 14,09$) кг,



Рис. 2. Процесс тренировки.

Fig. 2. The training process.

не имеющих в анамнезе травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Основные результаты исследования

Результаты исследования динамики состояния по клиническим шкалам представлены в табл. 1.

В результате проведенного лечения происходит достоверное улучшение по показателям теста «Встань и иди» и индекса ходьбы Хаузера ($p < 0,05$).

Таблица 1 / Table 1

Результаты исследования по клиническим шкалам /
The results of investigation by clinical scale

Период	Тест «Встань и иди», сек	Индекс ходьбы Хаузера	Шкала Berg Balance	Тест устойчивости стояния
До	$23,17 \pm 6,21$	$3,5 \pm 0,52$	$47,25 \pm 3,7$	$3,75 \pm 0,62$
После	$20,08 \pm 5,32^*$	$2,75 \pm 0,87^*$	$50,33 \pm 3,68$	$3,92 \pm 0,29$

Примечание. * Достоверно с вероятностью $p < 0,05$ по сравнению с таким же показателем до лечения.

Note. * Significant with a probability of $p < 0.05$ compared with the same indicator before the treatment.

Данные анализа пространственно-временных параметров ходьбы представлены в табл. 2.

Цикл шага демонстрирует достоверное увеличение, а ритмичность ходьбы — снижение с обеих нижних конечностей по сравнению с группой нормы ($p < 0,05$). Скорость ходьбы пациентов до и после лечебных процедур показывает достоверное снижение по сравнению с группой нормы ($p < 0,05$). Высота подъема стопы с паретичной конечности до лечения достоверно меньше показателя группы нормы, а после лечения — достоверно меньше показателя контралатеральной стороны ($p < 0,05$) при практически неизменном значении. Показатель ПО контралатеральной конечности достоверно больше, чем показатель нормы, как до, так и после лечения ($p < 0,05$). Для паретичной конечности он же достоверно ниже по сравнению с таким же показателем контралатеральной стороны до лечения ($p < 0,05$). Параметр ОО паретичной конечности достоверно меньше такового для нормы ($p < 0,05$), а также контралатеральной стороны как до, так и после лечения ($p < 0,05$). Период ДО демонстрирует достоверное увеличение по сравнению с группой нормы для обеих сторон до и после лечения ($p < 0,05$). Показатель НВД контралатеральной стороны до и после лечения достоверно выше по сравнению с группой нормы ($p < 0,05$); тот

же параметр для паретичной стороны до и после лечения достоверно ниже по сравнению с группой нормы и с показателями контралатеральной стороны ($p < 0,05$).

Кинематические параметры для тазобедренного, коленного и голеностопного суставов представлены в табл. 3.

Амплитуда тазобедренного сустава паретичной конечности достоверно ниже до и после лечения по сравнению с группой нормы и показателями контралатеральной конечности ($p < 0,05$). До проводимого лечения момент (фаза) полного разгибания (ТХ) контралатеральной конечности наступает позже, чем в группе нормы и на паретичной стороне ($p < 0,05$). Амплитуды коленного сустава Ка1 и Ка2 до и после лечения достоверно ниже показателей нормы с обеих нижних конечностей ($p < 0,05$). Для паретичной стороны момент первого сгибания (Ка1) наступает раньше как до, так и после лечения, чем в группе нормы ($p < 0,05$). Маховые амплитуды сгибания коленного сустава (Ка3) обеих конечностей до лечения и паретичной конечности после лечения достоверно меньше показателя нормы ($p < 0,05$). Фаза этого сгибания (Кх3) контралатеральной конечности до и после лечения наступает позже, чем в группе нормы ($p < 0,05$), а для паретичной ко-

Таблица 2 / Table 2

Пространственно-временные параметры ходьбы /
Spatio-temporal gait parameters

Параметр	До		После		Норма
	КС	ПС	КС	ПС	
ЦШ, с.	1,48±0,21*	1,49±0,23*	1,45±0,26*	1,44±0,24*	1,09±0,07
ПО, %	71,14±2,76*	62,78±3,37#	69,94±3,49*	63,04±2,95	62,85±1,51
ОО, %	37,19±3,11	28,78±3,18*#	37,36±2,62	30,39±3,09*§	37,21±1,40
ДО, %	33,97±3,31*	34,01±3,16*	32,59±3,57*	32,65±3,58*	25,63±2,75
НВД, %	55,58±2,75*	44,40±3,25*#	54,34±2,48*	46,04±2,71*§	49,91±0,41
ВПС, см	12,42±1,62	10,42±3,12*	12,92±1,44	10,83±3,10*§	12,55±2,06
V, км/ч	2,24±0,60*		2,44±0,79*		4,42±0,56
КР	0,79±0,13*		0,82±0,12*		0,98±0,01

Примечание. Достоверно с вероятностью $p < 0,05$: * — по сравнению с таким же значением в группе нормы, # — по сравнению с таким же показателем контралатеральной стороны до лечения; § — по сравнению с таким же показателем контралатеральной стороны после лечения. КС/ПС — контралатеральная/паретичная сторона; ЦШ — цикл шага; ПО — период опоры; ОО — период одиночной опоры; ДО — суммарный период двойной опоры; НВД — начало второй двойной опоры; ВПС — высота подъема стопы; V — скорость ходьбы; КР — коэффициент ритмичности.

Note. Significant with a probability of $p < 0,05$: * — compared with the same value in the normal group, # — compared with the same indicator of the contralateral side before the treatment, § — compared with the same indicator of the contralateral side after the treatment. КС/ПС — contralateral/paretic side; ЦШ — step cycle; ПО — period of support; ОО — period of single support; ДО — total period of double support; НВД — beginning of the second double support; ВПС — the height of the foot; V — walking speed; КР — coefficient of rhythm.

Таблица 3 / Table 3

**Амплитудно-фазовые параметры движения тазобедренного, коленного и голеностопного суставов
(амплитуды в градусах, фазы в %ЦШ) /
Amplitudes and phases of a joint's motion during the walking cycle for hip, knee and ankle joints
(amplitudes in degrees, phases in % of walking cycle)**

Параметр	До		После		Норма
	КС	ПС	КС	ПС	
ТА, град.	30,50±3,71	24,17±5,73*#	32,25±2,67	24,08±6,97*§	33,16±4,78
ТХ, %ЦШ	58,88±4,14*	51,30±3,82#	54,94±5,36	53,15±4,21	53,21±3,04
Ка1, град.	7,15±3,85*	6,37±4,94*	7,04±5,50*	6,88±5,18*	14,60±3,47
Кх1, %ЦШ	12,09±4,85	10,13±3,97*	10,37±3,94	10,08±4,81*	13,10±3,52
Ка2, град.	-1,13±7,48*	-5,10±38,38*	-0,19±8,19*	-3,73±7,55*	4,77±4,80
Кх2, %ЦШ	33,92±8,49	38,38±6,208	34,51±8,01	40,40±7,64	36,50±4,01
Ка3, град.	49,96±8,75*	27,7±14,25*#	50,91±8,76	29,46±15,85*§	56,50±7,33
Кх3, %ЦШ	76,07±2,85*	66,71±4,59#	75,25±3,30*	67,03±4,77§	69,13±2,92
ГА, град.	26,42±3,78*	22,58±3,18*#	26,92±6,63*	23,50±5,85*	33,42±6,25

Примечание. Достоверно с вероятностью $p < 0,05$: * — по сравнению с таким же значением в группе нормы, # — по сравнению с таким же показателем контралатеральной стороны до лечения; § — по сравнению с таким же показателем контралатеральной стороны после лечения. КС/ПС — контралатеральная/паретичная сторона; ТА — максимальная амплитуда за цикл шага; ТХ — фаза максимального разгибания; Ка1 — амплитуда первого сгибания; Кх1 — фаза первого сгибания; Ка2 — амплитуда разгибания; Кх2 — фаза амплитуды разгибания; Ка3 — амплитуда махового сгибания; Кх3 — фаза амплитуды махового сгибания; ГА — амплитуда, развиваемая в течение цикла шага.

Note. Significant with a probability of $p < 0.05$: * — compared with the same value in the normal group, # — compared with the same indicator of the contralateral side before the treatment, § — compared with the same indicator of the contralateral side after the treatment. КС/ПС — contralateral/paretic side; ТА — maximum amplitude per step cycle; ТХ — phase of maximum extension; Ка1 — amplitude of the first flexion; Кх1 — phase of the first flexion; Ка2 — amplitude of extension; Кх2 — phase of the amplitude of extension; Ка3 — amplitude of the flywheel flexion; Кх3 — phase of the amplitude of the flywheel flexion; ГА — amplitude developed during the step cycle.

нечности — раньше, чем для контралатеральной ($p < 0,05$). Амплитуда голеностопного сустава до и после лечения достоверно ниже показателей нормы с обеих нижних конечностей ($p < 0,05$). Амплитуда голеностопного сустава паретичной конечности до лечения ниже аналогичного показателя контралатеральной конечности ($p < 0,05$).

Результаты исследования ЭМГ-активности исследуемых мышц показаны в табл. 4.

Максимум электрической активности m. gastrocnemius паретичной конечности до и после лечения достоверно ниже аналогичных показателей в норме ($p < 0,05$) и достоверно меньше аналогичного показателя контралатеральной конечности до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 4 / Table 4

**Максимальные амплитуды электромиограмм исследуемых мышц (в мкВ) /
The maximal amplitudes of EMG of investigated muscles (in mkV)**

Мышца	До		После		Норма
	КС	ПС	КС	ПС	
Tib. ant.	131,42±3,82	101,67±8,58	125,00±41,90	120,75±66,07	135,45±29,03
Gastrocnemius	118,08±72,29	55,00±5,87*#	110,25±67,16	68,92±57,93*	118,15±44,48
Rect. fem.	59,83±21,72	48,08±42,30	64,25±20,66	56,83±36,29	67,60±43,82
Semi-bic. fem.	78,83±37,08	55,83±41,65	82,42±39,73	56,00±39,59	75,00±27,22

Примечание. Достоверно с вероятностью $p < 0,05$: * — по сравнению с таким же значением в группе нормы, # — по сравнению с таким же показателем контралатеральной стороны до лечения. КС/ПС — контралатеральная/паретичная сторона.

Note. Significant with a probability of $p < 0.05$: * — compared with the same value in the normal group, # — compared with the same indicator of the contralateral side before the treatment. КС/ПС — contralateral/paretic side.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из временных параметров реабилитации наиболее важным с точки зрения гармонизации ходьбы является тренируемый ПО. Его изменения потенциально характеризуют, собственно, эффект тренировок. До начала тренировки мы видим типичный вариант правила перераспределения функций и правила предоставления оптимума [20]. Данный показатель на стороне поражения соответствует норме как до, так и после лечения, в то время как на контралатеральной стороне он существенно и достоверно выше. После окончания лечения различия ПО между пораженной и контралатеральной стороной становились недостоверны. Таким образом, проведенное лечение с точки зрения гармонизации функции ходьбы по этому параметру оказалось эффективным.

Абсолютные значения остальных отмеченных изменений на стороне поражения (сохраняющаяся асимметрия периодов ОО и НВД) выросли, но данное изменение не достигало уровня достоверности ($p > 0,05$). Аналогичные закономерности имеются и для параметров высоты подъема стопы, V и КР.

В результате мы можем отметить, что за время лечения объективные пространственно-временные характеристики ходьбы имеют относительно незначительные положительные, но достоверные изменения. Данный результат подтверждается также и полученными достоверными позитивными отличиями по тесту «Встань и иди» и шкале Хаузера.

Кинематика движений в суставах демонстрирует относительно малые, но достоверные изменения. Для тазобедренного сустава динамика параметров отсутствует, т.е. его функция существенно не меняется, и асимметрия по амплитуде сохраняется. Для коленного сустава наибольшая динамика отмечается для основной, маховой, амплитуды и ее фазы. По данной амплитуде имеется максимально выраженная асимметрия между паретичной и контралатеральной конечностью, которая сохраняется практически неизменной и после окончания курса лечения. При этом фаза махового сгибания существенно больше на контралатеральной стороне и приближается к норме на паретичной.

Функция голеностопного сустава также асимметрична с преимущественным снижением на стороне пареза с положительной, хотя и не достигающей уровня достоверности динамикой после лечения. При этом достоверных отличий между паретичной

и контралатеральной стороной по его окончании уже нет. Таким образом, ходьба остается медленной, но симметричность ее возрастает.

Анализируемые мышцы не обнаруживают достоверных изменений, кроме икроножной на стороне пареза, активность которой существенно меньше не только по сравнению с нормой, но и контралатеральной конечностью. Однако после курса лечения ЭМГ-активность несколько возрастает, и данная асимметрия теряет достоверность при сохранении статистически значимых отличий от нормы. Что интересно, активность анализируемых мышц, за исключением икроножной, остается в пределах нормы. Очевидно, что в данной группе это был еще и эффект критериев отбора. В том случае, когда для построения БОС использовалась ЭМГ-активность трехглавой мышцы голени [21], то ее не анализировали в качестве переменного параметра исследования, поэтому возможность сравнительного анализа также отсутствует.

Обнаруженные изменения и их динамика могут быть охарактеризованы как компенсаторные, при этом конечность на стороне пареза в тех случаях, когда собственных ресурсов паретичной ноги достаточно, функционирует в режиме, близком к нормальному, что хорошо видно по целому ряду биомеханических параметров. Контралатеральной конечности достается отличная от нормативной количественная и качественная активность, но здоровая сторона вполне способна это перенести. В результате лечения биомеханические параметры ходьбы модифицируются с общим трендом в сторону нормализации. В целом, однако, мы можем отметить только положительную тенденцию, поскольку в раннем восстановительном периоде процесс реабилитации ходьбы только начинается. Полученные результаты показывают, что для рассматриваемого контингента больных общее количество тренировок должно быть больше. Лимит стационарной реабилитации в 3 нед в данном случае является существенным ограничением. Продолжение тренировок после выписки из стационара теоретически возможно в амбулаторном режиме или режиме дневного стационара, но их организация не всегда технически выполнима.

Ограничения исследования

Мы не могли исключить в данном исследовании влияния других факторов: другие виды восстано-

вительного лечения, которые нельзя было отметить; собственные занятия отдельных пациентов вне лечебного плана; ряд индивидуальных особенностей, способствующих или противодействующих эффективному восстановлению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что целенаправленная БОС-тренировка функции ходьбы по ПО позволяет снижать функциональную асимметрию по данному параметру, а также имеет положительный эффект для других показателей походки.

В настоящее время имеется технологическая возможность использовать различные изолированные параметры ходьбы для построения БОС. Возможности и эффективность их применения для целенаправленной коррекции требуют дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Д.В. Скворцов — дизайн исследования, поиск и обработка литературы, проведение исследования, обработка данных, написание текста статьи; С.Н. Кауркин — поиск и обработка литературы, проведение исследования, обработка первичных данных, статистическая обработка, написание текста статьи; Г.Е. Иванова — общее руководство, дизайн исследования; Б.Б. Поляев, М.А. Булатова — отбор и обследование больных для исследования, клиническое исследование. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. D.V. Skvortsov — research design, literature search and processing, research, data processing, writing the text of the article; S.N. Kaurkin — literature search and processing, research, processing of primary data, statistical processing, writing the text of the article; G.E. Ivanova — general management, study design; B.B. Polyayev, M.A. Bulatova — selection and examination of patients for research, clinical research. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России (НИР «Разработка новых технологий медицинской реабилитации у пациентов с поражениями и заболеваниями головного мозга») АААА-А19-119042590030-2.

Funding source. The work was carried out within the framework of the state assignment of the FMBA of Russia (R&D “Development of new technologies for medical rehabilitation in patients with brain lesions and diseases”) АААА-А19-119042590030-2.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chamorro-Moriana G, José Moreno A, Sevillano H. Technology-based feedback and its efficacy in improving gait parameters in patients with abnormal gait: a systematic review. *Sensors (Basel)*. 2018;18(1):142. doi: 10.3390/s18010142
2. Gordt K, Gerhardy T, Najafi B, Schwenk M. Effects of wearable sensor-based balance and gait training on balance, gait, and functional performance in healthy and patient populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gerontology*. 2018;64:74–89. doi: 10.1159/000481454
3. Spencer J, Wolf SL, Kesar TM. Biofeedback for post-stroke gait retraining: a review of current evidence and future research directions in the context of emerging technologies. *Front Neurol*. 2021;12:637199. doi: 10.3389/fneur.2021.637199
4. Ma CZ, Zheng YP, Lee WC. Changes in gait and plantar foot loading upon using vibrotactile wearable biofeedback system in patients with stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2018;25(1):20–27.
5. Boudarham J, Roche N, Pradon D, et al. Variations in kinematics during clinical gait analysis in stroke patients. *PLoS One*. 2013;8(6):e66421. doi: 10.1371/journal.pone.0066421
6. Chantraine F, Filipetti P, Schreiber C, et al. Proposition of a classification of adult patients with hemiparesis in chronic phase. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156726. doi: 10.1371/journal.pone.0156726
7. Wang Y, Mukaino M, Ohtsuka K, et al. Gait characteristics of post-stroke hemiparetic patients with different walking speeds. *Int J Rehabil Res*. 2020;43(1):69–75. doi: 10.1097/MRR.0000000000000391
8. Schenck C, Kesar TM. Effects of unilateral real-time biofeedback on propulsive forces during gait. *J Neuroeng Rehabil*. 2017;14:52. doi: 10.1186/s12984-017-0252-z
9. Genthe K, Schenck C, Eicholtz S, et al. Effects of real-time gait biofeedback on paretic propulsion and gait biomechanics in individuals post-stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2018;25(3):186–193. doi: 10.1080/10749357.2018.1436384
10. Begg R, Galea MP, James L, et al. Real-time foot clearance biofeedback to assist gait rehabilitation following stroke: a randomized controlled trial protocol. *Trials*. 2019;20:317. doi: 10.1186/s13063-019-3404-6
11. Bowman T, Gervasoni E, Arienti C, et al. Wearable devices for biofeedback rehabilitation: a systematic review and meta-analysis to design application rules and estimate the effectiveness on balance and gait outcomes in neurological diseases. *Sensors (Basel)*. 2021;21(10):3444. doi: 10.3390/s21103444
12. Druzbicki M, Przysada G, Guzik A, et al. The efficacy of gait training using a body weight support treadmill and visual biofeedback in patients with subacute stroke: a randomized controlled trial. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3812602. doi: 10.1155/2018/3812602

13. Drużbicki M, Guzik A, Przysada G, et al. Changes in gait symmetry after training on a treadmill with biofeedback in chronic stroke patients: a 6-month follow-up from a randomized controlled trial. *Med Sci Monit.* 2016;22:4859–4868. doi: 10.12659/MSM.898420
14. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Physical therapy.* 2000;80(9):896–903. doi: 10.1093/ptj/80.9.896
15. Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, threearm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med.* 1983;308(4):173–180.
16. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Зимин А.А., и др. Валидация шкалы баланса Берга в России // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021. Т. 13, № 3. Р. 12–18. [Suponeva NA, Yusupova DG, Zimin AA, et al. Validation of the Berg balance scale in Russia. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2021; 13(3):12–18. (In Russ).] doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-12-18
17. Bohannon RW. Objective measures. *Phys Ther.* 1989;69(7):590–593. doi: 10.1093/ptj/69.7.590
18. Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol.* 2000;10:361–374.
19. Нейрософт. Официальный сайт. Реабилитация ходьбы (тренажер ходьбы с биологической обратной связью Стэдис). Обзор. [Neurosoft. Official website. Walking rehabilitation (walking simulator with biofeedback Stadis). Review. (In Russ).] Режим доступа: https://neurosoft.com/ru/catalog/gait-assessment/steadys_rehabilitation. Дата обращения: 15.10.2021.
20. Скворцов Д.В. Диагностика двигательной патологии инструментальными методами: анализ походки, стабилметрия. Москва, 2007. 640 с. [Skvortsov DV. Diagnostics of motor pathology by instrumental methods: gait analysis, stabilometry. Moscow; 2007. 640 p. (In Russ).]
21. Jonsdottir J, Cattaneo D, Recalcati M, et al. Task-oriented biofeedback to improve gait in individuals with chronic stroke: motor learning approach. *Neurorehabilitation Neural Repair.* 2010;24:478–485. doi: 10.1177/1545968309355986

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Скворцов Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор;
адрес: Российская Федерация, 115682, Москва,
Ореховый бульвар, д. 28;
e-mail: skvortsov.biom@gmail.com;
eLibrary SPIN: 6274-4448;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2794-4912>

Соавторы:

Кауркин Сергей Николаевич, к.м.н.;
e-mail: kaurkins@bk.ru; eLibrary SPIN: 4986-3575;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5232-7740>

Иванова Галина Евгеньевна, д.м.н.;
e-mail: reabilivanova@mail.ru; eLibrary SPIN: 4049-4581

Поляев Борис Борисович, к.м.н.;
e-mail: b.polyaev@gmail.com; eLibrary SPIN: 6714-0595

Булатова Мария Анатольевна, к.м.н.;
e-mail: inface@mail.ru; eLibrary SPIN: 5864-7146;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7510-7107>

AUTHOR'S INFO

The author responsible for the correspondence:

Dmitry V. Skvortsov, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: Orekhoviy bulvar, 28, Moscow
115682, Russia;
e-mail: skvortsov.biom@gmail.com;
eLibrary SPIN: 6274-4448;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2794-4912>

Co-authors:

Sergey N. Kaurkin, M.D., Ph.D.;
e-mail: kaurkins@bk.ru; eLibrary SPIN: 4986-3575;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5232-7740>

Galina E. Ivanova, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.);
e-mail: reabilivanova@mail.ru; eLibrary SPIN: 4049-4581

Boris B. Polyayev, M.D., Ph.D.;
e-mail: b.polyaev@gmail.com; eLibrary SPIN: 6714-0595

Mariya A. Bulatova, M.D., Ph.D.;
e-mail: inface@mail.ru; eLibrary SPIN: 5864-7146;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7510-7107>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ COVID-19 РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

© Л.В. Кречетова¹, Д.Ю. Нечипуренко^{2, 3, 4}, М.А. Шпилюк¹, О.С. Безнощенко¹, Е.А. Береснева², М.И. Маркелов¹, Т.Ю. Иванец¹, Т.Ю. Гаврилова¹, И.Ф. Козаченко¹, Р.М. Есян¹, А.В. Пырегов¹, Н.А. Хачатрян¹, Д.С. Кодацкий¹, И.С. Спиридонов², Н.В. Долгушина¹, Е.А. Городнова¹, Ф.И. Атауллаханов^{2, 3, 4}, А.Г. Румянцев⁴, Д.Н. Дегтярев¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

Обоснование. На данный момент актуальной и нерешенной задачей остается поиск диагностического метода нарушений системы гемостаза у пациентов на фоне течения новой коронавирусной инфекции. Предположительно, интегральные тесты, в частности тест тромбодинамики, дадут возможность мониторинга изменений свертывания крови, прогнозирования течения заболевания у пациентов с COVID-19. **Цель исследования** — сравнительная оценка параметров плазменного гемостаза и теста тромбодинамики у пациентов с вирусной инфекцией COVID-19 разной степени тяжести. **Методы.** В исследование включены 96 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в инфекционный госпиталь на базе ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России в период с 23.04.2020 по 20.06.2020 и выписанных по окончании лечения. Идентификацию SARS-CoV-2 проводили методом полимеразной цепной реакции. Пациенты были стратифицированы по степени тяжести на 3 группы: легкое течение ($n=25$), среднетяжелое течение ($n=54$), тяжелое течение ($n=17$). Диагностика и лечение пациентов проводилось в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версии 5, 6, 7). В динамике лечения у пациентов оценивали активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ), протромбин по Квику, протромбиновое и тромбиновое время, концентрацию фибриногена, D-димера, количество тромбоцитов и параметры теста тромбодинамики ($V/Vi/Vst$, $Plag$, Cs , D). **Результаты.** Выявлено, что перед поступлением и через неделю от начала лечения в стационаре значимые различия наблюдались для показателей тромбинового времени, D-димера, количества тромбоцитов, а также параметров тромбодинамики (V/Vst , Cs , D). Обнаружена взаимосвязь параметров гемостаза (концентрация фибриногена, протромбиновое время, протромбин по Квику, активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ, $Plag$, D) с длительностью пребывания в стационаре. Отмечена положительная связь между содержанием фибриногена и плотностью сгустка ($r=0,6307$, $p < 0,0001$) и сильная положительная связь между протромбиновым временем и временем задержки роста сгустка ($r=0,7499$, $p < 0,0001$). **Заключение.** Тест тромбодинамики может быть рекомендован в качестве потенциального инструмента для персонализированного подхода к мониторингу системы гемостаза и лечению пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; плазменный гемостаз; D-димер; тромбодинамика.

Для цитирования: Кречетова Л.В., Нечипуренко Д.Ю., Шпилюк М.А., Безнощенко О.С., Береснева Е.А., Маркелов М.И., Иванец Т.Ю., Гаврилова Т.Ю., Козаченко И.Ф., Есян Р.М., Пырегов А.В., Хачатрян Н.А., Кодацкий Д.С., Спиридонов И.С., Долгушина Н.В., Городнова Е.А., Атауллаханов Ф.И., Румянцев А.Г., Дегтярев Д.Н. Использование теста тромбодинамики в диагностике нарушений гемостаза у больных COVID-19 разной степени тяжести. *Клиническая практика*. 2021;12(4):23–37. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract88138>

Поступила 17.11.2021

Принята 30.11.2021

Опубликована 08.12.2021

THE USE OF THE THROMBODYNAMICS TEST IN THE DIAGNOSTICS OF HEMOSTASIS DISORDERS IN PATIENTS WITH COVID-19 OF VARYING SEVERITY

© L.V. Krechetova¹, D.Yu. Nechipurenko^{2,3,4}, M.A. Shpilyuk¹, O.S. Beznoshchenko¹, E.A. Beresneva², M.I. Markelov¹, T.Yu. Ivanets¹, T.Yu. Gavrilova¹, I.F. Kozachenko¹, R.M. Esayan¹, A.V. Pyregov¹, N.A. Khachatryan¹, D.S. Kodatskii¹, I.S. Spiridonov², N.V. Dolgushina¹, E.A. Gorodnova¹, F.I. Ataulakhanov^{2,3,4}, A.G. Rumyantsev⁴, D.N. Degtyarev¹

¹ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

² Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Institution of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁴ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Background: At the present moment, an urgent and unresolved problem is the search for a method to diagnose disorders of the hemostasis system in patients with the new coronavirus infection. The integral tests, in particular, the thrombodynamics test, will presumably make it possible to monitor changes in blood clotting, and predict the course of the disease in patients with COVID-19. **Aims:** To comparatively assess the plasma hemostasis parameters and results of the thrombodynamics test in patients with COVID-19 viral infection of different severity. **Methods:** The study included 96 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19, admitted to a hospital for infectious diseases on the base of the V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology in the period from April 23, 2020, to June 20, 2020, and discharged at the end of treatment. SARS-CoV-2 was identified by PCR. The patients were stratified by the severity into 3 groups: mild course (n=25), moderate course (n=54), severe course (n=17). The diagnostics and treatment of patients were carried out in accordance with the Temporary Methodological Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation for the prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection, versions 5, 6, 7. In the course of the treatment, the patients were assessed for APTT, prothrombin %, prothrombin time (PT) and thrombin time, fibrinogen, D-dimer, platelet count, and the thrombodynamic test parameters (V/Vi/Vst, Tlag, Cs, D). **Results:** Significant differences were observed in the thrombin time, D-dimer, platelet count, and the thrombodynamic parameters of V/Vst, Cs, and D taken before admission and a week after admission. We found a relationship between the parameters of hemostasis (fibrinogen concentration, PT, prothrombin %, APTT, Tlag, D) and the duration of hospital stay. There was a positive relationship between the content of fibrinogen and D ($r=0.6307$, $p<0.0001$) and a strong positive relationship between PT and Tlag ($r=0.7499$, $p<0.0001$). **Conclusions:** The thrombodynamics test can be recommended as a potential tool for a personalized approach to monitoring the hemostasis system and treating patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; hemostasis; D-dimer; blood coagulation.

For citation: Krechetova LV, Nechipurenko DYu, Shpilyuk MA, Beznoshchenko OS, Beresneva EA, Markelov MI, Ivanets TYu, Gavrilova TYu, Kozachenko IF, Esayan RM, Pyregov AV, Khachatryan NA, Kodatskii DS, Spiridonov IS, Dolgushina NV, Gorodnova EA, Ataulakhanov FI, Rumyantsev AG, Degtyarev DN. The Use of the Thrombodynamics Test in the Diagnostics of Hemostasis Disorders in Patients with COVID-19 of Varying Severity. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(4):23–37. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract88138>

Submitted 17.11.2021

Revised 30.11.2021

Published 08.12.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Коронавирусная инфекция, вызванная новым штаммом вируса SARS-CoV-2 (в настоящее время классифицируется как COVID-19), впервые выявленная в декабре 2019 года в Ухане (Китай-

ская Народная Республика), способствовала значительному росту смертности во многих странах. Наряду с дыхательной недостаточностью, связанной с распространенной вирусной пневмонией, неблагоприятные исходы клинически проявляются

тромбозами, тромбоэмболией легочной артерии и различными симптомами тромбогеморрагического синдрома [1, 2].

Механизм нарушения гемостаза у пациентов с COVID-19 многокомпонентен. Влияние инфекции SARS-CoV-2 на коагуляцию и фибринолиз регулируется провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин 1β , фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин 6. Повышение провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с COVID-19 обусловлено активацией врожденного и адаптивного звеньев иммунитета в ответ на поражение многих клеток организма: альвеолоцитов I типа, кардиомиоцитов, холангиоцитов печени, колоноцитов толстой кишки, кератиноцитов пищевода, эпителиальных клеток желудка, подвздошной и прямой кишки, проксимальных канальцев почек, мочевого пузыря. Дисфункция эндотелиальных клеток, вызванная инфекцией, приводит к избыточному образованию тромбина и подавлению фибринолиза, что указывает на состояние гиперкоагуляции [3]. При коронавирусной инфекции поражение эндотелиальных клеток кровеносных сосудов ведет к их активации и гибели.

На данный момент актуальной и нерешенной задачей является поиск диагностического инструмента нарушений системы гемостаза у пациентов на фоне течения новой коронавирусной инфекции. Предположительно, интегральные тесты, в частности тест тромбодинамики, дадут возможность мониторинга изменений свертывания крови, прогнозирования течения заболевания у пациентов с COVID-19.

Цель исследования — сравнительная оценка параметров плазменного гемостаза и теста тромбодинамики в прогнозе развития нарушений гемостаза у пациентов с вирусной инфекцией COVID-19 разной степени тяжести.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: согласие пациента на исследование и подтвержденный диагноз COVID-19.

Критерии исключения: беременность; неподтвержденный диагноз COVID-19; несоблюдение протокола и преаналитического этапа исследования.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России в период с 23.04.2020 по 20.06.2020. В этот период центр был перепрофилирован в инфекционный госпиталь по лечению больных COVID-19.

Описание медицинского вмешательства

В исследование включены 96 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Пациенты распределены по степени тяжести на 3 группы: легкого ($n=25$), среднетяжелого ($n=54$) и тяжелого ($n=17$) течения.

Критерии стратификации:

- легкое течение: температура тела $\leq 38^\circ\text{C}$, кашель, слабость, боли в горле; отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения;
- среднетяжелое течение: температура тела $>38^\circ\text{C}$, частота дыхательных движений $>22/\text{мин}$, одышка при физических нагрузках; изменения легочной ткани при компьютерной томографии (КТ), типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний, КТ 1-2); уровень насыщения крови кислородом (сатурация, SpO_2) $>93\%$;
- тяжелое и крайне тяжелое течение: температура тела $>38^\circ\text{C}$, частота дыхательных движений $>30/\text{мин}$, $\text{SpO}_2 \leq 93\%$, респираторный индекс (отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 мм рт.ст.; снижение уровня сознания, ажитация; нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление <60 мм рт.ст.; диурез <20 мл/ч); острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки; изменения в легких при КТ, типичные для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 3-4); лактат артериальной крови >2 ммоль/л; шкала быстрой последовательной оценки недостаточности органов (Quick Sequential Organ Failure Assessment, qSOFA) >2 баллов.

Первое взятие крови выполнялось в день поступления, до каких-либо манипуляций, далее — каждые 1–3 сут до момента выписки из стационара. Все пациенты получали терапевтические либо профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов. Взятие крови проводили перед очередным введением низкомолекулярных гепаринов, согласно общим рекомендациям по взятию проб для лабораторных исследований [4], тем самым минимизировав влияние антикоагулянтов на гемостаз.

Диагностику и лечение пациентов проводили в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, версии 5, 6, 7 (<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73753942/>; <https://base.garant.ru/73964533/>; <https://base.garant.ru/74212510/>).

Идентификация вируса проводилась в мазках из носоглотки у пациентов с помощью тест-систем «Набор реагентов для выявления РНК коронавирусов SARS-CoV-2 и подобных SARS-CoV методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (SARS-CoV-2/SARS-CoV)» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия).

Материалом для исследования гемостаза служили образцы венозной крови. Взятие крови осуществляли из периферической вены с помощью закрытых систем S-Monovette® (SARSTEDT, Германия) с цитратом натрия 3,2%. Бедную тромбоцитами плазму получали центрифугированием в течение 15 мин при 1600 g, затем часть плазмы повторно обрабатывали центрифугированием при 10 000 g в течение 5 мин для получения плазмы, свободной от тромбоцитов, и использовали для анализов тромбодинамики. На автоматическом коагулометре ACL TOP 700 (IL Werfen, США) определяли концентрацию фибриногена по Клаусу, протромбиновое время (ПВ), протромбин по Квику (ПКв), тромбиновое время (ТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), D-димер с использованием реагентов HemosIL (США). Тест тромбодинамики выполняли на системе диагностической лабораторной «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО ГемаКор, Россия) с использованием коммерческих наборов к нему.

Тест тромбодинамики — метод качественной и количественной оценки коагуляционного состояния образца плазмы крови путем регистрации и анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в гетерогенной *in vitro* системе без перемешивания. На основе полученных фотоизображений процесса свертывания в измерительной кювете строится зависимость размера сгустка от времени и рассчитываются численные параметры пространственной динамики роста фибринового сгустка и спонтанного тромбообразования: T_{lag} — время задержки роста сгустка (мин); V — средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на 15–25-й мин (мкм/мин); V_i — начальная скорость роста сгустка вблизи активаторной области (мкм/мин); V_{st} — стационарная скорость роста сгустка вдали от активной поверхности (мкм/мин), оце-

нивающая автоволновую составляющую распространения тромба в пространстве; CS — размер сгустка на 30-й мин исследования (мкм); D — относительный показатель плотности образовавшегося фибринового сгустка (усл. ед.).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России (протокол № 5 от 28 мая 2020 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов производили с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007 и пакета статистических программ MedCalc® Software, версия 14.8.1. Для проверки нормальности распределений использовали критерий Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения количественных переменных данные представлены средней арифметической величиной и стандартным отклонением [M (CD)], в случае отклонения распределения от нормального данные были представлены как медиана и интерквартильный размах [Me (Q_1 – Q_3)]. Для сравнения достоверности различий показателей между группами наблюдения были использованы непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Для оценки значимости корреляционных связей использовали F-критерий Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Из 96 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, включенных в исследование, мужчин было 47 (49,0%), женщин — 49 (51,0%), средний возраст 55,3 (40,6–70) и 59,6 (45,7–73,5) года соответственно. Все пациенты проживали на территории г. Москвы или Московской области. Летальных исходов в анализируемой группе пациентов не зарегистрировано.

При анализе клинико-демографических данных отмечено, что в группе тяжелого течения заболевания в сравнении с пациентами, имеющими легкую и среднетяжелую формы COVID-19, преобладали лица мужского пола (75 против 13,8 и 17,6% соответственно, p^2 – $p^3=0,001$, p^1 – $p^3 < 0,0001$) и более старшего возраста (55,4 против 38,5 и 46,3 лет соответственно, p^1 – $p^3 < 0,001$); также в этой группе был выше индекс массы тела: 32,3 (26–39,5) против 29,2 (25–31) и 31,9 (28–34) кг/м² соответственно, p^1 – $p^2 < 0,001$, p^1 – $p^3 < 0,0001$.

Все пациенты первой и второй групп с клиническими проявлениями COVID-19 находились под наблюдением в инфекционном госпитале и получали терапию согласно рекомендациям. Перевод в отделение интенсивной терапии и реанимации ни одному пациенту не потребовался.

В третью группу были включены пациенты с тяжелым течением заболевания ($n=17$). Для пациентов этой группы время пребывания в отделении интенсивной терапии варьировало от 4 до 40 дней, в среднем 15,5 дней. При поступлении в отделение интенсивной терапии и первой оценке лабораторных показателей 2 (12,5%) пациента находились на инвазивной вентиляции легких, 2 (12,5%) — на неинвазивной вентиляции легких, 8 (50%) — на высокопоточной назальной оксигенации, 4 (25%) — на инсуффляции кислорода через лицевую маску с высоким потоком кислорода (15 л/мин). Отношение PaO_2/FiO_2 варьировалось в диапазоне от 105 до 274 мм рт.ст. и в среднем составил 152,5 мм рт.ст. Во время дальнейшего пребывания в отделении интенсивной терапии инвазивная вентиляция легких потребовалась 6 (36,5%) пациентам. Снижение уровня сознания наблюдалось у 3 (18,75%) пациентов при поступлении в отделение и у 8 (50%) — за все время лечения в отделении интенсивной терапии. Признаки нестабильной гемодинамики (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст.) отмечались у 2 (12,5%) пациентов на момент поступления в отделение интенсивной терапии и требовали вазопрессорной поддержки. Стоит отметить, что у 5 (31,25%) пациентов на момент поступления в отделение отмечалось повышенное систолическое артериальное давление (выше 140 мм рт.ст.). Снижение темпа диуреза (менее 20 мл/ч) было выявлено у 1 (6,25%) пациента. Заместительная почечная терапия и эфферентные методы лечения на данном этапе не проводились ни одному из пациентов. У всех пациентов данной группы диагностированы изменения в легких при компьютерной томографии (КТ). Из сопутствующих заболеваний у 52 (54,2%) пациентов наблюдалась гипертоническая болезнь различной степени в анамнезе, у 12 (12,5%) — сахарный диабет 2-го типа. Гипертоническая болезнь значимо чаще встречалась в группе с тяжелым течением COVID-19: в первой группе у 3 (12%) из 25, во второй группе у 32 (59%) из 54, в третьей группе у 17 (100%) из 17 пациентов, $p < 0,0001$. По частоте встречаемости сахарного диабета второго типа группы не различались: 0 (0%) из 25; 9 (17%) из 54; 3 (17%) из 18; $p=0,089$.

Основные результаты исследования

Для сравнения показателей плазменного звена гемостаза у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести при поступлении и через неделю пребывания в стационаре был использован непараметрический U-критерий Манна–Уитни (табл. 1).

Как видно из представленных данных (см. табл. 1), через неделю пребывания в стационаре у пациентов всех степеней течения COVID-19 (легкой, средней, тяжелой) значимых изменений в показателях фибриногена, ПКв, ПВ, АЧТВ не обнаружено, однако отмечалась тенденция к снижению концентрации фибриногена. Было выявлено удлинение ТВ в группах пациентов со средним и тяжелым течением инфекции. Стоит отметить, что значения ТВ не выходили за пределы референсного интервала на протяжении всего периода наблюдения в группах с легким и средним течением. В группе с тяжелой степенью данный показатель имел сильную вариабельность в первые 10 дней наблюдений (рис. 1).

Уровень D-димера в группах со средним и тяжелым течением был значительно выше через неделю пребывания в стационаре, чем при поступлении ($p=0,0354$ и $p=0,0001$ соответственно). В предыдущих исследованиях также отмечалось, что рост данного маркера прямо пропорционален нарастанию тяжести течения заболевания [5]. У пациентов с легким и среднетяжелым течением через неделю пребывания в госпитале наблюдалось увеличение содержания тромбоцитов в крови; при тяжелой форме инфекции изменений данного показателя не выявлено.

Для сравнения межгрупповых различий показателей плазменного звена гемостаза через неделю пребывания в стационаре и при поступлении (в начале терапии) использовали критерий Краскелла–Уоллиса.

При поступлении единственным показателем гемостаза, различающимся в трех группах, был фибриноген (см. табл. 1), при этом его концентрация прямо пропорционально зависела от тяжести течения заболевания. В группе пациентов с легким течением COVID-19 данный показатель был ниже как при поступлении в стационар, так и через неделю от начала лечения (табл. 1). В группе с тяжелым течением пик приходился на 20-е сут пребывания в инфекционном госпитале, после 25-х сут происходило снижение до значений референсного интервала (рис. 1).

Таблица 1 / Table 1

Показатели гемостаза пациентов с COVID-19 разной степени тяжести при поступлении и через неделю пребывания в стационаре / Hemostasis indicators of patients with COVID-19 of different severity upon admission and a week after admission

Показатель (референсный интервал)	Степень тяжести	При поступлении (Me, Q1–Q3)	<i>p</i>	Через неделю (Me, Q1–Q3)	<i>p</i>
Фибриноген, г/л (1,7–3,7)	Легкая	4,8 (3,9–5,5)	$p^1-p^3=0,0013$ $p^1-p^2=0,0013$	4,1 (3,5–5,2)	$p^1-p^3=0,0132$ $p^1-p^2=0,0132$
	Средняя	6,1 (4,9–7,1)		5,5 (4,6–6,6)	
	Тяжелая	6,9 (5,1–7,8)		5,8 (3,9–7,3)	
Протромбиновое время, сек (11,0–16,0)	Легкая	12,7 (12,4–13,6)	>0,05	12,6 (11,8–13,6)	$p^1-p^3=0,0029$ $p^1-p^2=0,0029$
	Средняя	13,6 (13,0–14,4)		13,4 (12,6–14,8)	
	Тяжелая	13,4 (12,7–14,3)		14,1 (13,1–14,9)	
Протромбин по Квику, % (77–125)	Легкая	87 (77,5–90,5)	>0,05	88 (80,5–100)	$p^1-p^3=0,0022$ $p^1-p^2=0,0022$
	Средняя	78 (72–86)		81 (68–88)	
	Тяжелая	81 (73–89,5)		73 (68–83,5)	
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек (20,0–38,0)	Легкая	31,3 (30,3–32,5)	>0,05	31 (29,7–33)	>0,05
	Средняя	30,6 (28,4–31,9)		29,7 (27,9–32,3)	
	Тяжелая	30,3 (28,2–34,3)		29,5 (26,9–32,3)	
Тромбиновое время, сек (15,0–25,0)	Легкая	20,7 (19,7–23)	>0,05	22,4 (21,4–23,7)	$p^2-p^3=0,0242$
	Средняя	20,6 (19,6–21,8)		21,3 (20,4–22,7) $p_{0-1н}=0,0169$	
	Тяжелая	21,1 (19,6–22,6)		23,7 (20,9–25,9) $p_{0-1н}=0,0289$	
D-димер, мкг/л (<450)	Легкая	364 (273–661)	>0,05	419 (309–853)	$p^1-p^3=0,0001$ $p^1-p^2=0,0001$ $p^2-p^3=0,0001$
	Средняя	625 (320–807)		715 (526–1220) $p_{0-1н}=0,0354$	
	Тяжелая	542 (431–1077)		1183 (625–5805) $p_{0-1н}=0,0015$	
Тромбоциты, $10^9/л$ (150–400)	Легкая	230 (208–230)	>0,05	288 (255–380) $p_{0-1н}=0,0323$	>0,05
	Средняя	268 (189–308)		379 (262–442) $p_{0-1н}=0,0001$	
	Тяжелая	243 (171–243)		265 (224–265)	

Примечание. $p_{0-1н}$ — значение при сравнении показателя по U-критерию Манна–Уитни в группах при поступлении и через неделю пребывания в стационаре. p^1-p^3 ; p^1-p^2 ; p^2-p^3 — *p*-значения при сравнении показателя по критерию Краскелла–Уоллиса в группах с разным течением COVID-19.

Note. $p_{0-1н}$ — the value when comparing the indicator by the Mann–Whitney U-test in the groups upon admission and after a week of hospitalization. p^1-p^3 ; p^1-p^2 ; p^2-p^3 — *p*-values when comparing the indicator according to the Kruskal–Wallis criterion in groups with varying severity of COVID-19.

ПКв через неделю в стационаре в группе с тяжелым течением COVID-19 был значимо ниже, и медиана выходила за пределы допустимого диапазона (табл. 1). На рис. 1 наглядно видно, что в группах с легкой и средней степенью тяжести течения данные показатели имели тенденцию постепенного нарастания, что свидетельствует о нормализации гемостаза. В группе с тяжелым течением такой закономерности не было (медиана лежит по нижней границе референсного интер-

вала). Соответственно, показатель ПВ изменялся в противоположную сторону.

Для ТВ различий между группами до начала лечения не зафиксировано; через неделю наблюдений хотя и были обнаружены значимые изменения между группами со средним и тяжелым течением ($p=0,0242$), но все полученные результаты лежали в пределах референсного интервала.

Уровень D-димера между группами до поступления в стационар не отличался, однако уже

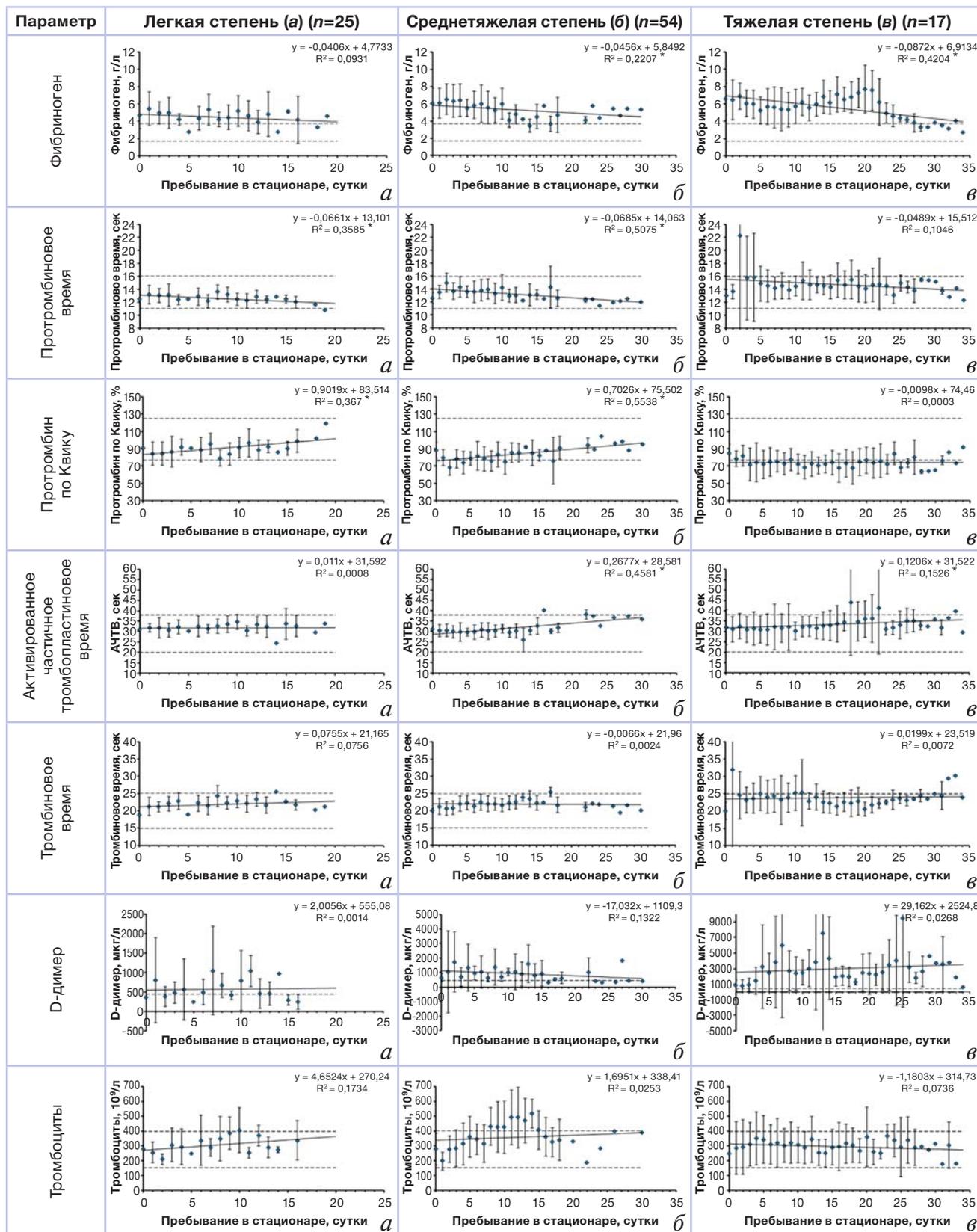


Рис. 1. Параметры плазменного звена гемостаза у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести в динамике наблюдения.

Примечание. Верхняя/нижняя пунктирная линия — референсный интервал, принятый в лаборатории; прямая линия — линия тренда; ось X — время пребывания в стационаре (в сут), ось Y — параметры плазменного гемостаза.

Fig. 1. Coagulation parameters in patients with COVID-19 of different severity, change over time.

Note. The upper / lower dashed line is the laboratory reference interval; straight line — trend line; X-axis — the time of hospital stay (per day), Y-axis — coagulation parameters.

через неделю выявлялись значимые различия (табл. 1), при этом значения данного маркера прямо пропорционально зависели от тяжести заболевания. Отмечалась сильная вариабельность результатов в группе с тяжелой степенью на протяжении всего периода наблюдений (рис. 1).

У больных COVID-19 выявлены связи между длительностью пребывания в стационаре и показателями гемостаза:

- для концентрации фибриногена — положительная средняя связь в группах со средним и тяжелым течением заболевания ($r=0,4698$, $p=0,0155$ и $r=0,6484$, $p < 0,0001$ соответственно);
- для ПКв — положительная средняя связь в группе легкой степени ($r=0,6058$, $p=0,0060$) и положительная сильная связь в группе средней степени ($r=0,7442$, $p=0,0001$);
- для АЧТВ — положительная средняя связь в группах средней и тяжелой степени ($r=0,6768$, $p=0,0002$ и $r=0,3906$, $p=0,0204$ соответственно).

Связи других показателей с длительностью госпитализации не выявлено (табл. 2).

Для сравнения показателей теста тромбодинамики пациентов с COVID-19 разной степени тяжести при поступлении и через неделю пребывания в стационаре был использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни (табл. 3).

Через неделю пребывания в стационаре не было выявлено изменений в параметрах $Tlag$ и Vi ни у одного из пациентов наблюдаемых групп по сравнению с таковыми при поступлении. Скорости роста сгустка Vst/V во всех группах снижались через неделю пребывания в стационаре. Параметры Cs и D значительно изменялись во всех трех группах через неделю по сравнению с таковыми при поступлении (табл. 3).

Анализ межгрупповых различий теста тромбодинамики проведен с помощью критерия Краскела-Уоллиса (табл. 3).

Скорости роста сгустка (V , Vi , Vst) между группами при поступлении не отличались, через неделю

Таблица 2 / Table 2

Взаимосвязь показателей гемостаза с длительностью пребывания в стационаре пациентов с COVID-19 разной степени тяжести / The relationship between the hemostasis indicators and the length of hospital stay for patients with COVID-19 of different severity

Показатель	Степень тяжести	Коэффициент корреляции, r	p	Сила связи*
Фибриноген, г/л	Легкая	0,3037	0,2062	-
	Средняя	0,4698	0,0155	Средняя
	Тяжелая	0,6484	<0,0001	Средняя
Протромбиновое время, сек	Легкая	-0,5987	0,0069	Средняя
	Средняя	-0,7124	<0,0001	Сильная
	Тяжелая	-0,3234	0,0581	-
Протромбин по Квику, %	Легкая	0,6058	0,0060	Средняя
	Средняя	0,7442	0,0001	Сильная
	Тяжелая	-0,0173	0,9269	-
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	Легкая	0,0283	0,9082	-
	Средняя	0,6768	0,0002	Средняя
	Тяжелая	0,3906	0,0204	Средняя
Тромбиновое время, сек	Легкая	0,2750	0,2555	-
	Средняя	0,0490	0,8091	-
	Тяжелая	0,0849	0,6289	-
D-димер, мкг/л	Легкая	0,0374	0,8855	-
	Средняя	0,3636	0,0679	-
	Тяжелая	0,1637	0,3474	-
Тромбоциты, $10^9/л$	Легкая	0,4164	0,1086	-
	Средняя	0,1591	0,4582	-
	Тяжелая	0,2750	0,1207	-

Примечание. * Сила связи: средняя — от 0,3 до 0,699; сильная — $\geq 0,7$.

Note. * Strength of connection: average — from 0.3 to 0.699; strong — ≥ 0.7 .

пребывания в стационаре происходило значимое снижение во всех трех группах, при этом в группе с тяжелым течением Vst был значимо ниже, чем в группах с легкой и средней степенью (21,1 против 23,7 и 24,3 соответственно). Показатель D в группе с легким течением был значимо ниже, чем в группах со средним и тяжелым течением заболевания, как при поступлении ($p=0,00138$), так и через неделю наблюдений ($p=0,0042$). Через неделю отмеча-

лось удлинение Ttag в группе тяжелого течения по сравнению с легким ($p=0,0187$).

Динамика исследованных параметров тромбодинамики у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести представлена на рис. 2. Зафиксирована вариабельность показателей V/Vst от гипо- до гиперкоагуляции во всех трех группах, особенно выраженная у пациентов с тяжелой степенью COVID-19. Стоит отметить параметр D, который на протяжении

Таблица 3 / Table 3

Параметры теста тромбодинамики у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести при поступлении и через неделю пребывания в стационаре /
Parameters of the thrombodynamics test in patients with COVID-19 of different severity upon admission and a week after admission

Показатель (референсный интервал)	Степень тяжести	При поступлении (Me, Q1–Q3)	p	Через неделю (Me, Q1–Q3)	p
V, мкм/мин (20,0–29,0)	Легкая	28,3 (27–32,6)	>0,05	23,2 (20,7–27,5) $p_{0-1н}=0,0237$	>0,05
	Средняя	30,7 (26,7–33,1)		23,5 (18,8–27,0) $p_{0-1н}\leq 0,0001$	
	Тяжелая	28,5 (25,5–32,3)		23,1 (18,6–26,4)	
Ttag, мин (0,6–1,5)	Легкая	1,1 (0,9–1,2)	>0,05	1,0 (0,9–1,1)	$p^1-p^3=0,0187$
	Средняя	1,1 (1,0–1,2)		1,1 (1,0–1,2)	
	Тяжелая	1,2 (1,1–1,3)		1,2 (1,0–1,3)	
Vi, мкм/мин (38,0–56,0)	Легкая	56,4 (53,4–60,3)	>0,05	55,8 (53,2–57,2)	>0,05
	Средняя	58,2 (55,1–60,7)		55,7 (51,9–60,4)	
	Тяжелая	55,1 (49,6–59,3)		52,2 (48,9–57,7)	
Vst, мкм/мин (20,0–29,0)	Легкая	28,3 (26,5–31,3)	>0,05	23,7 (20,9–27,5) $p_{0-1н}=0,0326$	$p^1-p^3=0,0499$ $p^2-p^3=0,0216$
	Средняя	30,5 (26,7–33,0)		24,3 (18,8–27,9) $p_{0-1н}\leq 0,0001$	
	Тяжелая	28,4 (20,5–30,9)		21,1 (12,9–26,3) $p_{0-1н}=0,0067$	
Cs, мкм (800–1200)	Легкая	1190 (1130–1250)	$p^2-p^3=0,0077$ $p^2-p^1=0,0077$	1047 (988–1152) $p_{0-1н}=0,0492$	$p^3-p^1=0,0038$ $p^3-p^2=0,0038$
	Средняя	1268 (1175–1344)		1098 (985–1205) $p_{0-1н}\leq 0,0001$	
	Тяжелая	1140 (944–1240)		965 (798–1097) $p_{0-1н}=0,0443$	
D, усл.ед. (15 000–32 000)	Легкая	30 466 (26 346–32 277)	$p^1-p^3=0,0138$ $p^1-p^2=0,0138$	26 579 (24 866–27 940) $p_{0-1н}=0,0469$	$p^1-p^3=0,0042$ $p^1-p^2=0,0042$
	Средняя	32 955 (29 212–35 332)		30 307 (28 138–31 525) $p_{0-1н}=0,0105$	
	Тяжелая	33 345 (31 647–34 189)		30 382 (27 469–32 446) $p_{0-1н}=0,0115$	

Примечание. $p_{0-1н}$ — значение при сравнении показателя по U-критерию Манна–Уитни в группах при поступлении и через неделю пребывания в стационаре. p^1-p^3 ; p^1-p^2 ; p^2-p^3 — p -значения при сравнении показателя по критерию Краскелла–Уоллиса в группах с разным течением COVID-19.

Note. $p_{0-1н}$ — the value when comparing the indicator by the Mann–Whitney U-test in the groups upon admission and after a week of hospitalization. p^1-p^3 ; p^1-p^2 ; p^2-p^3 — p -values when comparing the indicator according to the Kruskal–Wallis criterion in groups with varying severity of COVID-19.

Взаимосвязь параметров теста тромбодинамики с длительностью пребывания в стационаре пациентов с COVID-19 различной степени тяжести / The relationship between the parameters of the thrombodynamics test and the length of hospital stay for patients with COVID-19 of different severity

Показатель	Степень тяжести	Коэффициент корреляции, r	p	Сила связи*
V, мкм/мин	Легкая	0,4292	0,0755	-
	Средняя	0,0095	0,9654	-
	Тяжелая	0,1616	0,3533	-
Tlag, мин	Легкая	-0,0959	0,7274	-
	Средняя	-0,131	0,5149	-
	Тяжелая	-0,5452	0,0008	Средняя
Vi, мкм/мин	Легкая	0,3619	0,1398	-
	Средняя	0,2955	0,0656	-
	Тяжелая	0,0387	0,8274	-
Vst, мкм/мин	Легкая	0,2977	0,2303	-
	Средняя	0,1044	0,6036	-
	Тяжелая	0,2229	0,2052	-
Cs, мкм	Легкая	0,2502	0,3166	-
	Средняя	0,286	0,3181	-
	Тяжелая	0,3191	0,8890	-
D, усл.ед.	Легкая	-0,5477	0,0186	Средняя
	Средняя	-0,6845	0,0001	Средняя
	Тяжелая	-0,5971	0,0002	Средняя

Примечание. * Сила связи: средняя — от 0,3 до 0,699; сильная — $\geq 0,7$.

Note. * Strength of connection: average — from 0.3 to 0.699; strong — ≥ 0.7 .

всего периода наблюдения во всех группах постепенно снижался (рис. 2).

Для показателя Tlag в группе тяжелого течения COVID-19 была выявлена отрицательная средняя связь со сроком пребывания в стационаре ($r=0,5452$, $p=0,0008$), для показателя D во всех группах пациентов была обнаружена отрицательная средняя связь со степенью тяжести заболевания (легкая степень: $r=0,5477$, $p=0,0186$; средняя степень: $r=0,6845$, $p=0,0001$; тяжелая степень: $r=0,5971$, $p=0,0002$) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было выявлено, что значимые различия перед поступлением и через неделю от начала лечения в стационаре наблюдались для показателей тромбиновое время ТТ, D-димера, количества тромбоцитов, а также параметров тромбодинамики (V/Vst, Cs, D). В большинстве опубликованных работ [5–7] у больных с неблагоприятным исходом показатели D-димера и ПВ увеличивались, а концентрация тромбоцитов снижалась, в то время как у выживших они мало менялись, редко и не-

намного превышая верхнюю границу нормы. Так как в нашем исследовании не было зафиксировано ни одного летального случая, то полученные нами данные согласуются с этими работами. Так, количество тромбоцитов в группе пациентов с тяжелым течением не изменялось, а с легким и средним — даже повышалось по сравнению с таковым при поступлении. По данным С. Huang и соавт. [8], тромбоцитопения, определяемая как снижение количества тромбоцитов $<100\ 000$ /мкл, диагностируется при поступлении в стационар только у 5% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Метаанализ показал, что количество тромбоцитов достоверно ниже при тяжелом клиническом течении новой коронавирусной инфекции, что не нашло отражения в полученных нами данных [9]. Там же отмечено, что уменьшение количества тромбоцитов коррелирует с увеличением летальности при COVID-19 [9].

ПКв/ПТ были в пределах нормы, либо наблюдались минимальные изменения. ПКв был немного ниже допустимого диапазона в группе с тяжелым течением заболевания, что свидетельствует о гипокоагуляционном состоянии гемоста-

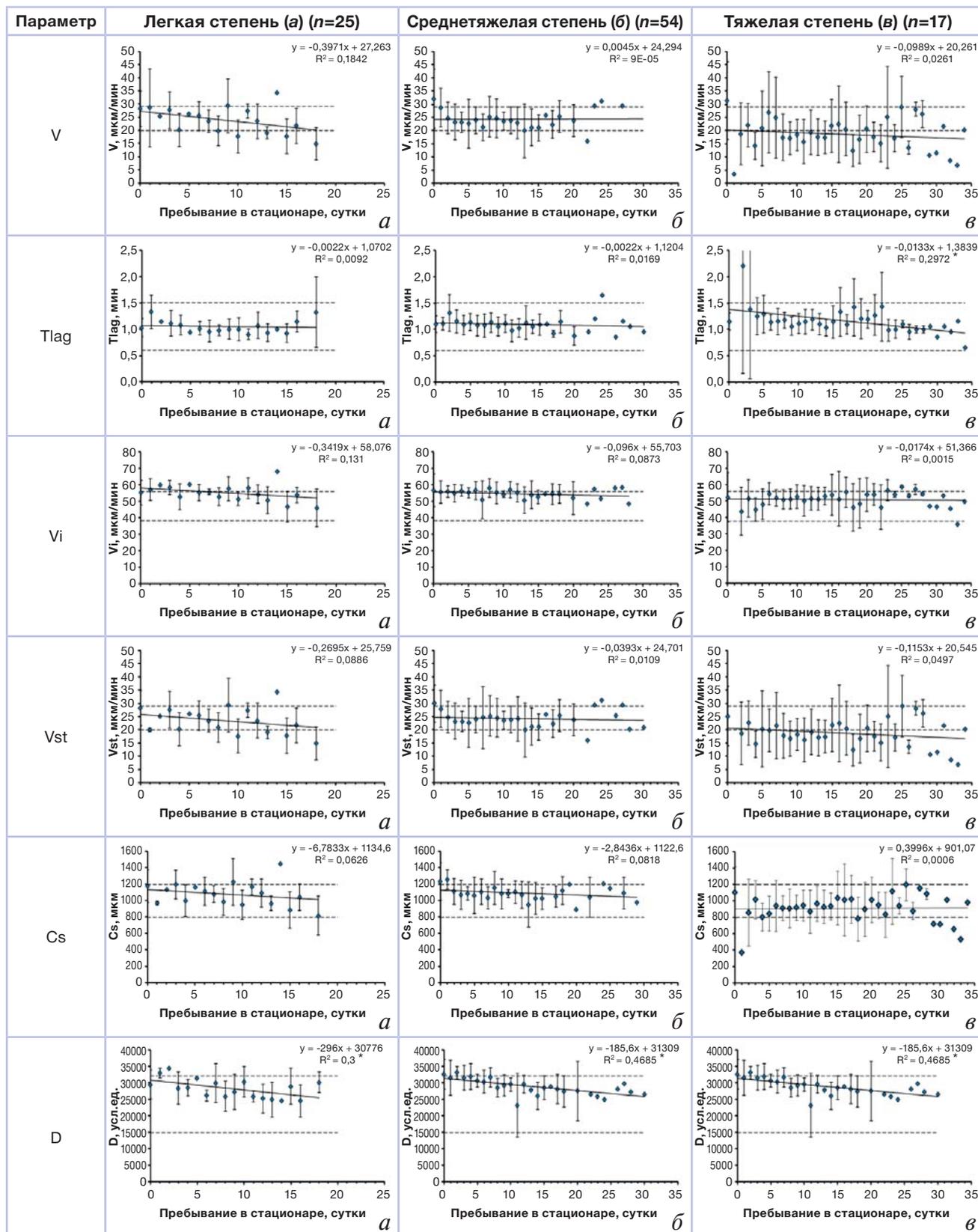


Рис. 2. Параметры теста тромбодинамики у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести в динамике наблюдения.

Примечание. Верхняя/нижняя пунктирная линия — референсный интервал, принятый в лаборатории; прямая линия — линия тренда; ось X — время пребывания в стационаре (в сут); ось Y — параметры тромбодинамики.

Fig. 2. The thrombodynamics test parameters in patients with COVID-19 of different severity, change over time.

Note. The upper / lower dashed line is the laboratory reference interval; straight line — trend line; X-axis — the time of hospital stay (per day), Y-axis — Thrombodynamics parameters.

за. Некоторые эксперты указывают на прогностическое значение ПВ при COVID-19, однако при госпитализации его изменения у больных с неблагоприятным прогнозом не столь выражены и в целом ненамного превышают верхнюю границу нормы [10].

Другим широкодоступным лабораторным исследованием гемостаза является АЧТВ, которое отражает процесс свертывания, зависящий от факторов свертывания. В нашем исследовании АЧТВ находилось в пределах референсного интервала, как и в опубликованных ранее исследованиях [6, 7, 10]. Повышенный уровень D-димера обнаруживается у большинства пациентов с COVID-19 [6].

В целом полагают, что из изученных показателей, характеризующих состояние системы гемостаза, в качестве маркера тяжести и неблагоприятного прогноза при COVID-19 наиболее привлекателен D-димер: его определение доступно, а различия между группами выживших и умерших четко выражены [11]. В нашем исследовании данный маркер был в норме или немного выше нормы при поступлении, однако через неделю наблюдений происходило значимое повышение в группе со средней и тяжелой степенью течения COVID-19, что, по-видимому, обусловлено нарастанием тяжести заболевания. В работе J. Helms и соавт. [6] отмечено, что наряду с повышенным уровнем D-димера в 95% случаев имело место повышение концентрации фибриногена. В нашей работе более высокий уровень фибриногена при поступлении отмечался в группах со средней и тяжелой степенью течения заболевания. Через неделю после поступления наблюдалась положительная тенденция во всех группах, хотя значимых изменений выявлено не было. Данный показатель имел положительную прогностическую ценность к сроку пребывания в стационаре пациентов групп со средним и тяжелым течением COVID-19.

Международное общество тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) рекомендует при госпитализации определять в плазме крови уровень D-димера, ПВ, концентрацию фибриногена, а также выполнять развернутый клинический анализ крови, включающий уровень тромбоцитов, с последующим регулярным контролем этих показателей [11].

Любые исследования вновь разработанных тестов в сравнении с общепринятыми способствуют расширению наших представлений о характере

исследуемых процессов и пониманию их места в существующей на сегодняшний день и общепринятой системе знаний по предмету исследований. В течение последних лет все чаще применяются интегральные методы оценки гемостаза, такие как тромбоэластография, тест генерации тромбина и тромбодинамика, которые более чувствительны к различным нарушениям в свертывающей системе крови [12, 13], однако их место в оценке изменений гемостаза у пациентов с COVID-19 до конца не определено. В нашем исследовании в качестве сравнения с общедоступными тестами гемостаза мы использовали отечественную разработку — метод тромбодинамики. Тест основан на непосредственном наблюдении роста фибринового сгустка в плазме крови после помещения в измерительную емкость с плазмой специальной вставки-активатора. Вставка, на торце которой находится иммобилизованный тканевый фактор, имитирует поврежденный сосудистый эпителий. Наблюдение ведется оптическим методом. Аналогично ситуации *in vivo*, свертывание активируется на поверхности, несущей тканевый фактор, и распространяется вглубь объема плазмы уже без прямого контакта с ним, а благодаря свойствам самого каскада свертывания. Это позволяет одновременно и независимо регистрировать нарушения на всех стадиях процесса [14]. На сегодняшний день тест тромбодинамики апробирован в различных областях медицины при изучении нарушений свертывания крови: при гемофилиях А и В и других дефицитах факторов свертывания; для выявления гиперкоагуляционных состояний, например при сепсисе, у пациентов из групп высокого риска развития венозных тромбозомболических осложнений, у пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбозомболию легочной артерии, у пациентов с множественной миеломой; для мониторинга эффективности антикоагулянтной терапии, в том числе низкомолекулярных гепаринов, и др. [15]. В методе тромбодинамики основным параметром является скорость роста сгустка (V) — высокочувствительный показатель к изменениям гемостаза, начиная с гемофилии и заканчивая гиперкоагуляционными состояниями различной природы (например, в послеоперационном периоде, при диссеминированном внутрисосудистом свертывании и т.п.). И именно этот показатель в нашем исследовании значимо отличался при поступлении и спустя неделю в сторону нормализации гемостаза. Нами отмечена также сильная вариабельность

результатов скорости роста сгустка (V), что, по-видимому, может быть связано как с особенностью гемостаза при COVID-19, так и с эффективностью проводимой терапии.

Нами также было проанализировано наличие спонтанных сгустков (T_{sp}), которое указывает на высокий протромботический потенциал плазмы крови. К образованию T_{sp} приводит наличие в крови активированных факторов свертывания (например, факторов IXa и XIa), тканевого фактора, повышенная концентрация прокоагулянтных микроvesикул [16]. Нами было показано, что в группе с легким течением заболевания спонтанные сгустки обнаруживались примерно в 2% случаев, а в группе тяжелого течения — в ~10% как при поступлении, так и через неделю после госпитализации. При этом обращает на себя внимание двукратное увеличение частоты выявления T_{sp} в группе со среднетяжелым течением — с 6,8% при поступлении до 17% через неделю пребывания в госпитале. Наличие T_{sp} характерно для полиорганной недостаточности у больных COVID-19 [17]. Кроме того, полученные результаты могут быть связаны с недооценкой тромботического риска именно в этой группе пациентов.

При анализе взаимосвязи стандартных коагулологических тестов и параметров тромбодинамики были выявлены средняя положительная связь между фибриногеном и D ($r=0,6307$, $p < 0,0001$) и сильная положительная связь между ПВ и T_{tag} ($r=0,7499$, $p < 0,0001$), что является закономерным. Так, параметр D характеризует плотность образовавшегося фибринового сгустка и его структуру и напрямую зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью XIII фактора. Данный показатель имел отрицательную среднюю связь с длительностью пребывания в стационаре для всех трех групп, в отличие от концентрации фибриногена. Параметр T_{tag} характеризуется временем задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором. Данный параметр чувствителен к состоянию факторов внешнего пути свертывания. При этом для групп с легкой и среднетяжелой степенью была выявлена взаимосвязь с длительностью пребывания для ПВ, а в группе с тяжелой — для T_{tag} .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование теста тромбодинамики в комплексе со стандартными методами расширяет возможности лабораторной диагностики и спо-

собствует большему пониманию процессов, происходящих в свертывающей системе крови у больных COVID-19. В перспективе тест тромбодинамики может быть рекомендован в качестве потенциального метода для персонализированного подхода у пациентов с COVID-19 при венозных тромбоэмболических осложнениях, включая тромбоэмболию легочной артерии, и других проявлений диссеминированного и локализованного внутрисосудистого свертывания, а также с развитием коагулопатии потребления на фоне антитромботической терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Л.В. Кречетова, И.С. Спиридонов, Ф.И. Атауллаханов, А.Г. Румянцев, Н.В. Долгушина — концепция и дизайн исследования; Р.М. Есаян, Т.Ю. Гаврилова, И.Ф. Козаченко, О.С. Безнощенко, М.И. Маркелов, Н.А. Хачатрян, Д.Ю. Нечипуренко, Е.А. Береснева, Д.С. Кодацкий — сбор и обработка материала; Л.В. Кречетова, М.И. Маркелов, Д.Ю. Нечипуренко, Е.А. Береснева, М.А. Шпилюк — статистическая обработка данных; М.И. Маркелов, Л.В. Кречетова, Т.Ю. Иванец, М.А. Шпилюк — написание текста; Д.Н. Дегтярев, А.В. Пырегов, С.А. Городнова — редактирование.

Author contribution. L.V. Krechetova, I.S. Spiridonov, F.I. Ataulakhanov, A.G. Rumyantsev, N.V. Dolgushina — concept and design of the study; R.M. Yesayan, T.Yu. Gavrilova, I.F. Kozachenko, O.S. Beznoshchenko, M.I. Markelov, N.A. Khachatryan, D.Yu. Nechipurenko, E.A. Beresneva, D.S. Kodatskii — collection and processing of the material; L.V. Krechetova, M.I. Markelov, D.Yu. Nechipurenko, E.A. Beresneva, M.A. Shpilyuk — statistical data processing; M.I. Markelov, L.V. Krechetova, T.Yu. Ivanets, M.A. Shpilyuk — text writing; D.N. Degtyarev, A.V. Pyregov, S.A. Gorodnova — editing.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания 121020500102-4.

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task 121020500102-4.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817
2. Xie Y, Wang X, Yang P, et al. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020; 2(2):e200067. doi: 10.1148/ryct.2020200067
3. Schmitt FC, Manolov V, Morgenstern J, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):19. doi: 10.1186/s13613-019-0499-6
4. Simundic AM, Bolenius K, Cadamuro J, et al. On behalf of the Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE), of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) and Latin American Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE-LATAM) of the Latin America Confederation of Clinical Biochemistry (COLABIOCLI) Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling v 1.1. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; June, 2018.
5. Маркелов М.И., Безнощенко О.С., Иванец Т.Ю., и др. Особенности системы плазменного гемостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Акушерство и гинекология.* 2020. № 9. С. 138–144. [Markelov MI, Beznoshchenko OS, Ivanets TY, et al. Features of the plasma hemostasis system in patients with the new coronavirus infection COVID-19. *Obstetrics Gynecology.* 2020;(9):138–144. (In Russ).] doi: 10.18565/aig.2020.9.138-144
6. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6): 1089–1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x
7. Pavoni V, Gianesello L, Pazzi M, et al. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(2):281–286. doi: 10.1007/s11239-020-02130-7
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
9. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
10. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768
11. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810
12. Nicoll D, McPhee SJ, Pignone M, Lu CM. Pocket guide or diagnostic tests. NY: McGraw-Hill; 2008. 512 p.
13. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol.* 2014;89(2):228–232. doi: 10.1002/ajh.23599
14. Атауллаханов Ф.И., Баландина А.Н., Варданян Д.М., и др. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза. Учебно-методические рекомендации. Москва, 2015. 72 с. [Ataullakhanov FI, Balandina AN, Vardanyan DM, et al. Application of the thrombodynamics test to assess the state of the hemostasis system. Educational and methodological recommendations. Moscow; 2015. 72 p. (In Russ).]
15. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибeko А.М., и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза // *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018. Т. 17, № 4. С. 114–126. [Balandina AN, Koltsova EM, Shibeko AM, et al. Thrombodynamics: a new approach to the diagnosis of hemostatic disorders. *Issues of Hematology, Oncology and Immunopathology in Pediatrics.* 2018;17(4):114–126. (In Russ).] doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126
16. Lipets E, Vlasova O, Urnova E, et al. Circulating contact-pathwayactivating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients. *PLoS One.* 2014;9(1):e87692. doi: 10.1371/journal.pone.0087692
17. Бовт Е.А., Бражник В.А., Буланов А.Ю., и др. Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных с COVID-19 // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020. Т. 99, № 6. С. 62–73. [Bovt EA, Brazhnikova VA, Bulanov AY, et al. Results of multicenter monitoring of hemostasis indicators in patients with COVID-19. *Pediatrics.* 2020;99(6):62–73. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-62-73

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:
Шпилюк Маргарита Александровна;
 адрес: Российская Федерация, 117997, Москва,
 ул. Академика Опарина, д. 4;
 e-mail: tambovtsevamr@mail.ru; eLibrary SPIN: 9577-6802;
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5145-7981>

Соавторы:
Кречетова Любовь Валентиновна, д.м.н.;
 e-mail: l_krechetova@oparina4.ru; eLibrary SPIN:1201-4297;
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5023-3476>

Нечипуренко Дмитрий Юрьевич;
 e-mail: ne4ipur@gmail.com

Безнощенко Ольга Сергеевна;
 e-mail: o_beznoshchenko@oparina4.ru; eLibrary SPIN:2780-1056;
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4645-8976>

Береснева Евгения Александровна;
 e-mail: jeresneva@gmail.com

Маркелов Михаил Игоревич;
 e-mail: m.markelov1994@mail.ru

AUTHOR'S INFO

The author responsible for the correspondence:
Margarita A. Shpilyuk;
 address: 4, akademika Oparina street,
 Moscow, 117997, Russia;
 e-mail: tambovtsevamr@mail.ru; eLibrary SPIN: 9577-6802;
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5145-7981>

Co-authors:
Liubov V. Krechetova, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.);
 e-mail: l_krechetova@oparina4.ru; eLibrary SPIN:1201-4297;
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5023-3476>

Dmitry Yu. Nechipurenko;
 e-mail: ne4ipur@gmail.com

Olga S. Beznoshchenko;
 e-mail: o_beznoshchenko@oparina4.ru; eLibrary SPIN:2780-1056;
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4645-8976>

Evgeniya A. Beresneva;
 e-mail: jeresneva@gmail.com

Mikhail I. Markelov;
 e-mail: m.markelov1994@mail.ru

Иванец Татьяна Юрьевна, д.м.н.;
e-mail: t_ivanets@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 3103-6737;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-0276>

Гаврилова Татьяна Юрьевна, д.м.н.;
e-mail: t_qavrilova@oparina4.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7424-4292>

Козаченко Ирэна Феликсовна, д.м.н.;
e-mail: i_kozachenko@oparina4.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1822-9164>

Есаян Роза Михайловна, к.м.н.;
e-mail: r_esayan@oparina4.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-113X>

Пырегов Алексей Викторович, д.м.н., профессор;
e-mail: a_pyregov@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 5456-0224;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8382-9671>

Хачатрян Нелли Артуровна, к.м.н.;
e-mail: n_khachatryan@oparina4.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6833-1787>

Кодацкий Дмитрий Сергеевич;
e-mail: d_kodatskiy@oparina4.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9707-3473>

Спиридонов Илья Сергеевич;
e-mail: ilia.s.spiridonov@gmail.com

Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., профессор;
e-mail: n_dolgushina@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 1725-9876

Городнова Елена Александровна, к.м.н.;
e-mail: e_gorodnova@oparina4.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9524-4416>

Атауллаханов Фазоил Иноятович, д.б.н.,
профессор, член-корр. РАН;
e-mail: ataulakhanov.fazly@gmail.com;
eLibrary SPIN: 7250-0891;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н.,
профессор, академик РАН;
e-mail: alexrum47@mail.ru; eLibrary SPIN: 2227-6305

Дегтярев Дмитрий Николаевич, д.м.н., профессор;
e-mail: d_degtiarev@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 2309-4007;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

Tatiana Yu. Ivanets, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.);
e-mail: t_ivanets@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 3103-6737;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-0276>

Tatiana Yu. Gavrilova, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.);
e-mail: t_qavrilova@oparina4.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7424-4292>

Irena F. Kozachenko, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.);
e-mail: i_kozachenko@oparina4.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1822-9164>

Rosa M. Esayan, M.D., Ph.D.;
e-mail: r_esayan@oparina4.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-113X>

Aleksei V. Pyregov, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor;
e-mail: a_pyregov@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 5456-0224;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8382-9671>

Nelly A. Khachatryan, M.D., Ph.D.;
e-mail: n_khachatryan@oparina4.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6833-1787>

Dmitrii S. Kodatskii;
e-mail: d_kodatskiy@oparina4.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9707-3473>

Ilya S. Spiridonov;
e-mail: ilia.s.spiridonov@gmail.com

Nataliya V. Dolgushina, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor;
e-mail: n_dolgushina@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 1725-9876

Elena A. Gorodnova, M.D., Ph.D.;
e-mail: e_gorodnova@oparina4.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9524-4416>

Fazoil I. Ataulakhanov, Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor,
Corresponding Member of the Russia Academy of
Sciences; e-mail: ataulakhanov.fazly@gmail.com;
eLibrary SPIN: 7250-0891;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

Alexander G. Rumyantsev, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.),
Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: alexrum47@mail.ru; eLibrary SPIN: 2227-6305

Dmitriy N. Degtyarev, MD, Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor;
e-mail: d_degtiarev@oparina4.ru; eLibrary SPIN: 2309-4007;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОФИЛЯ ИХ ЛИЧНОСТИ

© Л.И. Баюшкина^{1, 2}

¹ Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна, Москва, Российская Федерация

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

Обоснование. Хроническая мигрень — высокоинвалидизирующее неврологическое заболевание, которое трудно поддается лечению. Успех терапевтического ведения зависит, в частности, от психосоциальных и личностных факторов. **Цель исследования** — оценка клинических особенностей пациентов, страдающих хронической мигренью, в зависимости от преобладающей копинг-стратегии личности. **Методы.** Обследовано 104 человека с установленным диагнозом хронической мигрени; всем проведено клиничко-неврологическое обследование и анкетное тестирование. **Результаты.** В нашей группе пациентов преобладали активные поведенческие копинг-стратегии (стратегия разрешения проблемы и поиска социальной поддержки), намного реже выявлялся пассивный копинг. Пациенты с активными копинг-стратегиями имели наиболее низкий уровень коморбидных психоэмоциональных нарушений, пациенты с пассивными копинг-стратегиями — меньшую длительность анамнеза, наименьшую выраженность влияния мигрени, но были сопоставимы с пациентами с активными копинг-стратегиями по частоте головной боли и времени, потерянного из-за головной боли. **Заключение.** Пациенты с пассивными копинг-стратегиями наиболее трудны в лечении, так как имеют низкую приверженность к терапии, требуют при лечении особую осторожность в отношении наличия коморбидной депрессии и тревоги.

Ключевые слова: хроническая мигрень; копинг-стратегии личности; коморбидные психоэмоциональные нарушения; тревога; депрессия.

Для цитирования: Баюшкина Л.И. Клиническая характеристика пациентов, страдающих хронической мигренью, в зависимости от профиля их личности. *Клиническая практика.* 2021;12(4):38–43. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract81061>

Поступила 24.09.2021

Принята 16.12.2021

Опубликована 21.12.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Хроническая мигрень (ХМ) — это высокоинвалидизирующее неврологическое заболевание, оказывающее серьезное влияние на качество жизни [1]. Успешное терапевтическое ведение данных пациентов является сложным процессом как для врачей общей практики и терапевтов, так и для неврологов, специализирующихся на лечении пациентов с хроническими болевыми синдромами. Различия в терапевтическом ответе на лечение могут быть связаны как с генетически детерминированными факторами, чувствительностью к фармакологическим агентам, так и психосоциальными и личностными факторами [2].

Клиническая практика врача основывается на его взаимодействии с пациентом, и во многом именно эффективность этого взаимодействия определяет успех терапии в целом [3]. Низкий комплаенс

является распространенной проблемой при хронической мигрени [4]. Одним из компонентов низкой приверженности к терапии являются личностные особенности пациентов. Часто изучаются и корректируются коморбидные хронической мигрени психоэмоциональные нарушения, а именно тревога и депрессия [5], однако личностным характеристикам пациента должного внимания не оказывается, в то время как доминирующие особенности личности могут, как показывает клиническая практика, влиять на комплаентность.

Для лучшего понимания особенностей терапевтического подхода к конкретному пациенту необходимо понимать его психологический профиль. Эти знания позволяют выбирать подходящую именно ему реабилитационную программу. Индивидуализированные схемы реабилитационного лечения пациентов, страдающих ХМ, могут влиять

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE, DEPENDING ON THEIR PERSONALITY PROFILE

© L.I. Baiushkina

¹ Alexander Vein Headache Clinic, Moscow, Russian Federation

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

Background: Chronic migraine is a highly disabling neurological disease that is difficult to treat. The success of the therapeutic management depends, in part, on the psychosocial and personal factors. **Aims:** To evaluate the clinical characteristics of patients suffering from chronic migraine, depending on the prevailing coping strategy of the individual. **Methods:** 104 patients with an established diagnosis of chronic migraine were examined, all of them underwent a clinical and neurological examination and questionnaire testing. **Results:** In the studied group of patients, active behavioral coping strategies (a strategy for solving the problem and seeking a social support) prevailed, while passive coping was much less common. The patients with active coping strategies had the lowest level of comorbid psychoemotional disorders. **Conclusion:** The patients with passive coping strategies had a shorter medical history and the least severe effect of migraine, but the frequency of headaches and time lost due to headaches for these patients were comparable to those for the patients with active coping strategies.

Keywords: chronic migraine; coping strategies; comorbid disorders; anxiety; depression.

For citation: Baiushkina LI. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Migraine, Depending on Their Personality Profile. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(4):38–43. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract81061>

Submitted 24.09.2021

Revised 16.12.2021

Published 21.12.2021

на клиническую результативность терапии, а именно на количество дней с головной болью, частоту, длительность и интенсивность приступов; снижать степень влияния головной боли на повседневную активность и этим повышать качество жизни.

Клиническая картина болезни пациента с болью зависит от использования им различных приемов совладения со стрессовой ситуацией — копинг-стратегий, которые описываются как попытка человека использовать когнитивные и поведенческие стратегии для управления эмоциями в ответ на стресс [6]. Стойкость к дезадаптивным стратегиям преодоления является фактором риска рецидивов ХМ [7]. Согласно литературным данным, выявлена связь между рецидивами эпизодов мигренозной головной боли и дезадаптивными копинг-стратегиями [8]. М.К. Gunel и F.Y. Akkaуа [9] сообщили, что пациенты с мигренью меньше обращаются к социальной поддержке, чем пациенты, не страдающие мигренью. D. D'Amico и соавт. [10] выявили умеренную взаимосвязь между уровнем инвалидизации и качества жизни и психологическими факторами у пациентов с ХМ и сопутствующей абузусной головной болью.

Лучшее понимание связи между качеством жизни и личностным профилем пациентов может привести к повышению эффективности лечения ХМ. Более высокий уровень приверженности

к активным копинг-стратегиям пациентов, страдающих ХМ, связан с большим комплаенсом [11]. Пассивные копинг-стратегии являются прогностическим индикатором неблагоприятного исхода при лечении ХМ [11]. Ранее копинг-стратегии личности у пациентов с ХМ изучались в небольшом количестве исследований, однако этот психологический аспект является клинически важным для лечения головной боли [10–12].

До сих пор не сообщалось о клинических особенностях пациентов, страдающих ХМ, в зависимости от профиля их личности.

Цель исследования — оценить клинические особенности пациентов, страдающих ХМ, в зависимости от преобладающей копинг-стратегии личности.

МЕТОДЫ

Обследовано 104 человека с ХМ. Диагноз ХМ установлен в соответствии с критериями Международной классификации головной боли, 3-й версии (2018).

Исследование проводилось на базе Клиники головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна.

Всем пациентам были проведены клиничко-неврологическое обследование, анализ дневников головной боли и анкетное тестирование с помощью

следующих инструментов: MIDAS (Migraine Disability Assessment — опросник оценки влияния мигрени на повседневную активность пациента), HIT-6 (Headche Impact Test — индекс влияния головной боли на повседневную активность), HALT (Headche Attributed Lost Time — индекс времени, потерянного из-за головной боли), шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory), шкалы Спилбергера по оценке тревожности (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), индикатор копинг-стратегий (Д. Амирхан) [13], и Гиссенский опросник соматических жалоб (Giesener Beschwerdebogen, GBB).

Статистический анализ проводился при помощи программы Statistica 12 (StatSoft Inc.). Статистически значимыми считались различия $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами проведен анализ социодемографических показателей, частоты головной боли и оценка качества жизни, выраженности психоэмоциональных нарушений, степени выраженности соматических проявлений у пациентов, страдающих ХМ, с различными личностными копинг-стратегиями (табл. 1).

В нашей группе из 104 пациентов, страдающих ХМ, наиболее распространенной копинг-стратегией личности, по опроснику Д. Амирхан, была

стратегия разрешения проблемы (47,1%), реже являлась стратегия поиска социальной поддержки (36,5%), наиболее редкой была стратегия избегания (16,3%).

Распределение по полу было представлено следующим образом: среди пациентов со стратегией разрешения проблемы женщин было 75,5%, мужчин — 24,5%; среди пациентов, имеющих стратегию поиска социальной поддержки, преобладали женщины — 86,8% против 13,2% мужчин. В группе пациентов со стратегией избегания выявлен достоверно ($p=0,025$) больший процент женщин (52,9%) и меньший — мужчин (47,1%).

По уровню образования достоверной разницы между пациентами с различными копинг-стратегиями не выявлено ($p=0,298$).

Пациенты со стратегией разрешения проблемы имели достоверно ($p < 0,001$) более низкий возраст (Me 37,0 лет; Q_1-Q_3 34,0–46,0) по сравнению с пациентами со стратегией поиска социальной поддержки (Me 49,5 лет; Q_1-Q_3 43,0–56,0) и пациентами группы стратегии избегания (Me 45,0 лет; Q_1-Q_3 42,0–56,0).

Пациенты со стратегией поиска социальной поддержки имели достоверно ($p < 0,001$) более высокую длительность анамнеза хронической мигрени (Me 11,0 лет; Q_1-Q_3 7,0–15,0) по сравнению

Таблица 1 / Table 1

Клинические показатели пациентов, страдающих хронической мигренью, в зависимости от копинг-стратегии личности / Clinical indices of CM patients, depending on their coping strategies

Показатель	Категории									p
	Стратегия разрешения проблемы			Стратегия поиска социальной поддержки			Стратегия избегания			
	Me	Q1-Q3	n	Me	Q1-Q3	n	Me	Q1-Q3	n	
Возраст, полных лет	37	34,0–46,0	49	49,5	43,0–56,0	38	45	42,0–51,0	17	<0,001*
Анамнез ХМ, лет	5	3,0–7,0	49	11	7,0–15,0	38	4	3,0–17,0	17	<0,001*
Частота головной боли, день	18	16,0–22,0	49	18	15,5–24,0	38	22	16,0–25,0	17	0,138
Опросник MIDAS, балл	42	37,0–80,0	49	45	38,0–50,0	38	56	26,0–56,0	17	0,393
Индекс HIT-6, балл	63	60,0–67,0	49	63	60,0–65,0	38	50	30,0–54,0	17	<0,001*
Шкала депрессии Бека, балл	12	6,0–18,0	49	18	16,0–22,0	38	25	9,0–32,0	17	<0,001*
Шкала Спилбергера (личностная), балл	54	49,0–59,0	49	55	55,0–63,0	38	63	51,0–63,0	17	0,005*
Гиссенский опросник, балл	36	22,0–68,0	49	80	68,0–91,0	38	86	29,0–90,0	17	<0,001*

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. * — differences are statistically significant ($p < 0.05$)

с пациентами со стратегией разрешения проблемы (Me 5,0 лет; Q_1 – Q_3 3,0–7,0) и пациентами группы стратегии избегания (Me 4,0 года; Q_1 – Q_3 3,0–17,0).

Частота головной боли ($p=0,138$) и степень влияния мигрени на повседневную активность по опроснику MIDAS ($p=0,393$) достоверно не различались у пациентов с различными личностными стратегиями.

Пациенты, имеющие стратегию разрешения проблемы (Me 63,0 балл; Q_1 – Q_3 60,0–67,0), и пациенты со стратегией поиска социальной поддержки (Me 63,0 балл; Q_1 – Q_3 60,0–65,0) имели значительно ($<0,001$) более высокий уровень влияния ГБ головной боли на повседневную активность по индексу HIT-6 в сравнении с пациентами, имеющими стратегию избегания (Me 50,0 балл; Q_1 – Q_3 30,0–54,0).

Самый высокий уровень депрессии по шкале депрессии Бека ($p=0,004$) имели пациенты с преобладающей личностной стратегией избегания (Me 25,0 баллов; Q_1 – Q_3 9,0–32,0) в сравнении с пациентами со стратегией разрешения проблемы (Me 12,0 баллов; Q_1 – Q_3 6,0–18,0) и стратегией поиска социальной поддержки (Me 18,0 баллов; Q_1 – Q_3 16,0–22,00); рис. 1.

Самый высокий уровень личной тревоги по шкале личной тревожности Спилбергера был отмечен у пациентов со стратегией избегания (Me 63,0 балл; Q_1 – Q_3 51,0–63,0), однако эти отличия не были статистически значимы. У пациентов со стратегией поиска социальной поддержки уровень достоверно ($p=0,004$) выше (Me 55,0 балл; (Q_1 – Q_3 55,0–63,0),

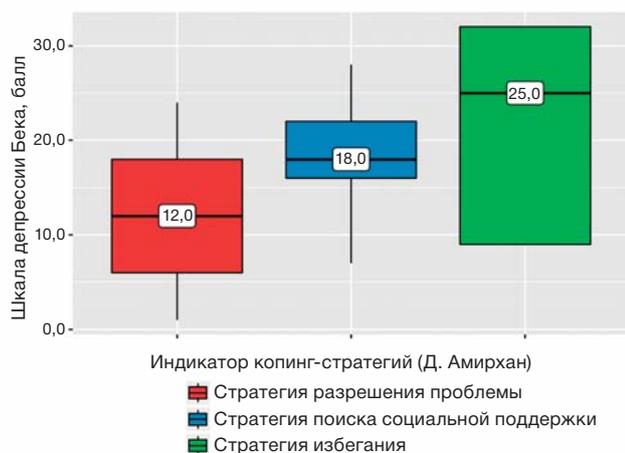


Рис. 1. Уровень депрессии по шкале депрессии Бека в зависимости от копинг-стратегий личности у пациентов, страдающих хронической мигренью.

Fig. 1. The levels of depression of CM patients by the Beck Depression Inventory, depending on their coping strategies.

чем у пациентов со стратегией разрешения проблемы (Me 54,0 балл; Q_1 – Q_3 49,0–59,0); рис. 2.

Пациенты со стратегией разрешения проблемы существенно отличались от пациентов со стратегией поиска социальной поддержки ($p < 0,001$) и пациентов со стратегией избегания ($p=0,049$) по уровню соматических жалоб по Гиссенскому тесту. Группа пациентов со стратегией разрешения проблемы имела достоверно меньший уровень соматических жалоб по Гиссенскому опроснику (Me 36,0 баллов; Q_1 – Q_3 22,0–68,0) в сравнении с пациентами со стратегией поиска социальной поддержки (Me 80,0 баллов; Q_1 – Q_3 68,0–91,0) и стратегией избегания (Me 86,0 баллов; Q_1 – Q_3 29,0–90,0).

ОБСУЖДЕНИЕ

У обследованных нами пациентов преобладали активные копинг-стратегии личности, намного реже выявлялись пассивные копинг-стратегии. Полученные результаты отличаются от данных исследования Т. Wieser и соавт. [14], которые сообщили, что у пациентов с головной болью часто используется дисфункциональный копинг, характеризующийся избеганием. В исследовании V. Donisi и соавт. [15] также сообщается о более широком использовании стратегий избегания у пациентов, страдающих ХМ. Отличие, вероятно, связано с тем, что наше исследование проводилось в условиях специализированной клиники по лечению головной боли, где пациенты имеют более высокий уровень комплаентности, чем в целом в популяции. Однако

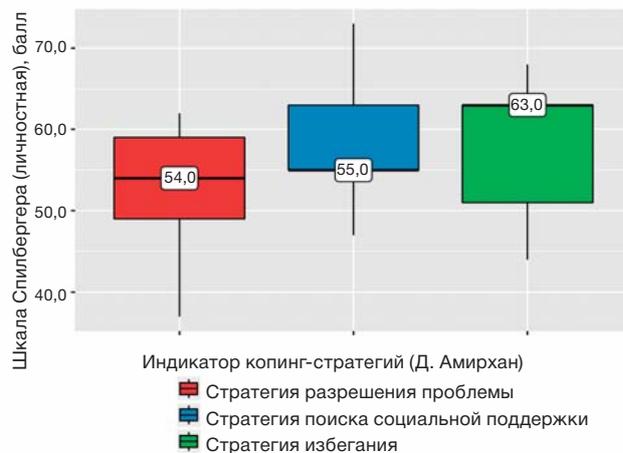


Рис. 2. Уровень личностной тревоги по шкале Спилбергера в зависимости от копинг-стратегий личности у пациентов с хронической мигренью.

Fig. 2. The level of personal anxiety of CM patients by Spielberger's STAI, depending on their coping strategies.

в исследовании М. Gandolfi и соавт. [3] было показано, что копинг-стратегии, используемые пациентами с ХМ, сопоставимы с общей популяцией.

В нашем исследовании пациенты со стратегией избегания имели наименьшую длительность анамнеза заболевания, наименьшую выраженность влияния мигрени на повседневную активность, но были сопоставимы по частоте головной боли и времени, потерянного из-за головной боли, с пациентами с активными копинг-стратегиями. У пациентов с дисфункциональным копингом, включенных в нашу работу, выявлялся наиболее высокий уровень психоэмоциональных коморбидных нарушений. Подобных литературных данных в доступных нам источниках не выявлено.

Наиболее благоприятной для курации является группа пациентов с активными копинг-стратегиями, так как они имеют наиболее высокий уровень комплаентности. Нами впервые получены данные, что пациенты, страдающие ХМ, с активными поведенческими копинг-стратегиями имеют более низкий уровень коморбидных психоэмоциональных нарушений.

Пациенты с копинг-стратегией избегания наиболее трудны в лечении, так как имеют низкую приверженность к терапии. Они требуют при лечении особую настороженность в отношении наличия коморбидной депрессии и тревоги. Наивысших результатов в лечении данной группы пациентов возможно добиться только при мультидисциплинарном подходе к терапии. Необходимо привлечение к терапии клинических психологов и психотерапевтов для улучшения функционирования копинг-стратегий у пациентов с ХМ. Обоснованным является назначение комплексных профилактических методов лечения, которые сочетают в себе фармакологическую и нефармакологическую терапию с элементами психотерапии, что было подтверждено в работе G. Castelnuovo и соавт. [16]. Психотерапевтические методы имеют различия, но все они положительно влияют на дезадаптивные копинг-стратегии и образ мышления пациентов с ХМ [16–18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание особенностей личности пациентов, страдающих ХМ, позволяет использовать индивидуализированный подход к их реабилитационному лечению. Врачи-неврологи при выявлении пассивных копинг-стратегий должны быть ориентированы на активное выявление коморбидных психоэмоциональных нарушений у дан-

ной категории пациентов с потенциально низким уровнем терапевтического ответа и комплентности. В их реабилитационном лечении уместно сочетанное использование фармакологических и психотерапевтических методов, которые позволяют производить коррекцию копинг-стратегий и тем самым повышать результативность терапии в целом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

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

Источник финансирования. Исследование и публикации статьи осуществлены на личные средства автора.

Funding source. The study had no sponsorship.

Конфликт интересов. Автор подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. May A, Schulte LH. Chronic migraine: Risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(8):455–464. doi: 10.1038/nrneurol.2016.93
2. Pomes LM, Guglielmetti M, Bertamino E, et al. Optimising migraine treatment: from drug interactions to personalized medicine. *J Headache Pain.* 2019;20(1):56. doi: 10.1186/s10194-019-1010
3. Gandolfi M, Donisi V, Marchioretto F, et al. Prospective observational cohort study on pharmacological habitus, headache-related disability and psychological profile in patients with chronic migraine undergoing onabotulinumtoxinA prophylactic treatment. *Toxins (Basel).* 2019;11(9):504. doi: 10.3390/toxins11090504
4. Наприенко М.В., Смекалкина Л.В. Стратегии повышения эффективности терапии хронической мигрени // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 12. С. 70–73. [Naprienko MV, Smekalkina LV. Strategies for improving the effectiveness of therapy for chronic migraine. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2015;115(12):70–73. (In Russ).] doi: 10.17116/jnevro201511511270-73
5. Lipton RB, Seng EK, Chu MK, et al. The effect of psychiatric comorbidities on headache-related disability in migraine: results from the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. *Headache.* 2020;60(8):1683–1696. doi: 10.1111/head.13914
6. Folkman S, Lazarus RS, Dunkel-Schetter C, et al. Dynamics of a stressful encounter: cognitive appraisal, coping, and encounter outcomes. *J Pers Soc Psychol.* 1986;50(5):992–1003. doi: 10.1037/0022-3514.50.5.992

7. Biagianti B, Grazzi L, Usai S, Gambini O. Dependency-like behaviors and pain coping styles in subjects with chronic migraine and medication overuse: results from a 1-year follow-up study. *BMC Neurology*. 2014;14(1):181. doi: 10.1186/s12883-014-0181-4
8. Russo A, Santangelo G, Tessitore A, et al. Coping strategies in migraine without aura: a cross-sectional study. *Behav Neurol*. 2019;5:5808610. doi: 10.1155/2019/5808610
9. Gunel MK, Akkaya FY. Are migraineur women really more vulnerable to stress and less able to cope? *BMC Health Serv Res*. 2008;8:211. doi: 10.1186/1472-6963-8-211
10. D'Amico D, Grazzi L, Bussone G, et al. Are depressive symptomatology, self-efficacy, and perceived social support related to disability and quality of life in patients with chronic migraine associated to medication overuse? Data from a cross-sectional study. *Headache*. 2015;55(5):636–645. doi: 10.1111/head.12534
11. Matsuzawa Y, Lee YS, Fraser F, et al. Barriers to behavioral treatment adherence for headache: an examination of attitudes, beliefs, and psychiatric factors. *Headache*. 2019;59(1):19–31. doi: 10.1111/head.13429
12. French DJ, Holroyd KA, Pinell C, et al. Perceived self-efficacy and headache-related disability. *Headache*. 2000;40(8):647–656. doi: 10.1046/j.1526-4610.2000.040008647.x
13. Amirkhan JH. A factor analytically derived measure of coping: the coping strategy indicator. *J Personal Soc Psychology*. 1990; 59(5):1066–1074. doi: 10.1037/0022-3514.59.5.1066
14. Wieser T, Walliser U, Womastek I, Kress HG. Dysfunctional coping in headache: Avoidance and endurance is not associated with chronic forms of headache. *Eur J Pain*. 2012;16(2):268–277. doi: 10.1016/j.ejpain.2011.06.011
15. Donisi V, Mazzi MA, Gandolfi M, et al. Exploring emotional distress, psychological traits and attitudes in patients with chronic migraine undergoing Onabotulinumtoxin A prophylaxis versus withdrawal treatment. *Toxins*. 2020;12(9):577. doi: 10.3390/toxins12090577
16. Castelnovo G, Giusti EM, Manzoni GM, et al. psychological treatments and psychotherapies in the neurorehabilitation of pain: evidences and recommendations from the Italian consensus conference on pain in neurorehabilitation. *Front Psychol*. 2016;7:115. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00115
17. Raggi A, Grignani E, Leonardi M, et al. Behavioral approaches for primary headaches: recent advances. *Headache*. 2018;58(6):913–925. doi: 10.1111/head.13337
18. Sullivan A, Cousins S, Ridsdale L. Psychological interventions for migraine: a systematic review. *J Neurol*. 2016;263(12): 2369–2377. doi: 10.1038/s41598-019-42785-8

ОБ АВТОРЕ

Баюшкина Людмила Игоревна, врач-невролог;
адрес: Российская Федерация, 125130, Москва,
Старопетровский проезд, д. 10Б;
e-mail: BaiushkinaLI@mail.ru; eLibrary SPIN: 4571-3010;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3741-5528>

AUTHOR'S INFO

Liudmila I. Baiushkina, M.D.;
address: 10B, Staropetrovsky passage,
125130 Moscow, Russia;
e-mail: BaiushkinaLI@mail.ru; eLibrary SPIN: 4571-3010;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3741-5528>

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МИКРОИМПУЛЬСНОЙ ТРАНССКЛЕРАЛЬНОЙ ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМОЙ

© А.В. Сидорова¹, А.В. Старостина¹, М.А. Печерская¹, М.Р. Хабазова², А.А. Арисов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», Москва, Российская Федерация

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

Обоснование. Неоваскулярная глаукома (НВГ) представляет собой тяжелую форму глаукомы высшей степени рефрактерности, которая отличается быстрыми темпами развития и высоким уровнем внутриглазного давления (ВГД). **Цель исследования** — оценить эффективность микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции (мЦФК) в комбинированном лечении пациентов с вторичной неоваскулярной глаукомой. **Методы.** В исследование были включены 32 пациента (32 глаза) с вторичной НВГ, имеющих в анамнезе сахарный диабет и/или тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей. ВГД до операции составляло в среднем $38,8 \pm 8,8$ мм рт.ст. на максимальном гипотензивном режиме. Всем пациентам проводилась мЦФК. В послеоперационном периоде пациенты были обследованы в первые и седьмые сутки после операции, через 1; 3; 6 и 12 мес. **Результаты.** Все операции были проведены без осложнений. Болевой синдром во всех случаях был купирован в первые сутки после операции. У 6 пациентов в первые сутки выявлена реактивная гипертензия, в связи с чем была усилена гипотензивная терапия. Уровень ВГД через неделю после мЦФК составил $20,9 \pm 7,9$ мм рт.ст., через месяц наблюдений — $23,7 \pm 6,0$ мм рт.ст. на гипотензивном режиме. Через 3–4 нед. после операции у 6 пациентов с сохранной зрительной функцией выявлено повторное повышение ВГД, выполнена имплантация клапанного дренажа из силикона. Через 6 мес после мЦФК уровень ВГД в среднем составлял $22,8 \pm 7,7$ мм рт.ст. на гипотензивном режиме. На фоне компенсации ВГД в 4 случаях выполнены инъекции анти-VEGF-препаратов и последующая лазерная коагуляция сетчатки. **Заключение.** При проведении мЦФК у пациентов с НВГ отмечено незначительное количество послеоперационных осложнений. Указанный метод лечения глаукомы может применяться в комплексе с панретинальной лазерной коагуляцией сетчатки до или после операции, в том числе с введением анти-VEGF-препаратов перед хирургическим вмешательством или после него. При повышении ВГД возможно проведение повторной мЦФК.

Ключевые слова: неоваскулярная глаукома; анти-VEGF-препараты; микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция; клапанный дренаж.

Для цитирования: Сидорова А.В., Старостина А.В., Печерская М.А., Хабазова М.Р., Арисов А.А. Исследование эффективности микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции в комбинированном лечении пациентов с вторичной неоваскулярной глаукомой. *Клиническая практика.* 2021;12(4):44–50. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract89576>

Поступила 02.12.2021

Принята 21.12.2021

Опубликована 24.12.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Неоваскулярная глаукома (НВГ) относится к одной из наиболее тяжелых форм рефрактерной глаукомы, отличающейся быстрыми темпами развития и высокими показателями внутриглазного давления (ВГД), а также сопровождающейся выраженным болевым синдромом и снижением остроты зрения

вплоть до слепоты. По классификации А.М. Бесмертного [1], НВГ относится к высшей (III) степени рефрактерности. Наиболее часто данное заболевание развивается у пациентов с ишемической формой тромбоза центральной вены сетчатки или ее ветвей, а также с пролиферативной формой диабетической ретинопатии, при которых возникает ги-

THE STUDY OF THE EFFICIENCY OF MICROPULSE TRANSSCLERAL CYCLOPHOTOCOAGULATION IN THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH SECONDARY NEOVASCULAR GLAUCOMA

© A.V. Sidorova¹, A.V. Starostina¹, M.A. Pecherskaia¹, M.R. Khabazova², A.A. Arisov¹

¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

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

Background: Neovascular glaucoma (NVG) is a highly refractory form, it is characterized by fast development and a high level of the intraocular pressure (IOP). **Aims:** To evaluate the effectiveness of micropulse transscleral cyclophotocoagulation (mCPC) in the combined treatment of patients with secondary neovascular glaucoma. **Methods:** The study included 32 patients (32 eyes) with secondary NVG as an outcome of diabetes mellitus and (or) thrombosis of the central retinal vein or its branches. The preoperative IOP averaged 38.8 ± 8.8 mm Hg with the most intense hypotensive therapy. All the patients underwent mCPC. In the postoperative period, the patients were examined on the first day after the operation, then in 1 week, 1, 3, 6 months, 1 year after the operation. **Results:** All the operations were performed without complications. Pain syndrome in all cases was stopped on the first day after surgery. Six patients had reactive hypertension on the first day, therefore, the hypotensive therapy was intensified. The IOP 1 week after mCPC was 20.9 ± 7.9 mm Hg, after 1 month of observation — 23.7 ± 6.0 mm Hg with the hypotensive therapy. 3–4 weeks post-surgery, six patients with the preserved visual function experienced a repeated IOP increase, and the Ahmed valve was implanted. 6 months after mCPC, the IOP level averaged 22.8 ± 7.7 mm Hg with the hypotensive therapy. Against the background of the IOP compensation, anti-VEGF drugs were injected in 4 cases, followed by laser coagulation of the retina. **Conclusion:** Application of mCPC in NVG glaucoma patients showed only a small number of postoperative complications. This method of laser treatment can be used in combination with panretinal laser coagulation before or after the surgery, including administration of anti-VEGF drugs before or after the surgery. In case of the IOP increase, mCPC may be repeated.

Keywords: neovascular glaucoma; anti-VEGF drugs; micropulse transscleral cyclophotocoagulation; valve drainage.

For citation: Sidorova AV, Starostina AV, Pecherskaia MA, Khabazova MR, Arisov AA. The Study of the Efficiency of Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in the Combined Treatment of Patients with Secondary Neovascular Glaucoma. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(4):44–50. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract89576>

Submitted 02.12.2021

Revised 21.12.2021

Published 24.12.2021

поксия и ишемия сетчатки [2–5]. Выраженная диффузная хроническая ишемия сетчатки приводит к продукции факторов роста и ревазуляризации ишемизированных зон. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) играет существенную роль в патогенезе заболевания и представляет собой высокоактивный стимулятор физиологического и патологического ангиогенеза. При его диффузии в передний отрезок глаза индуцируется неоваскуляризация структур угла передней камеры глаза и радужной оболочки.

Выделяют 4 последовательные стадии НВГ:

- 1) прерубеотическая (выделяется не во всех классификациях);
- 2) рубеоз радужки;

- 3) вторичная открытоугольная глаукома;
- 4) закрытоугольная, или синехиальная, глаукома [6, 7].

Медикаментозная терапия может применяться в качестве самостоятельного метода лечения только на ранних стадиях открытоугольной глаукомы, когда еще возможно воздействие на усиление оттока внутриглазной жидкости или уменьшение ее продукции при помощи комбинированных гипотензивных лекарственных средств. На поздних же стадиях, особенно при развитии закрытоугольной глаукомы, консервативное лечение малоэффективно, однако обосновано в качестве вспомогательного способа снижения ВГД перед оперативным вмешательством [4, 5, 7].

При НВГ основными направлениями хирургического лечения являются фистулизирующие операции, имплантация трубчатых дренажей, циклодеструктивные методики [6, 8–10]. Выполнение проникающих антиглаукомных операций при НВГ зачастую сопровождается геморрагическими осложнениями вследствие травматизации неоваскулярной претрабекулярной мембраны и резкого перепада ВГД во время операции.

Большинство литературных источников указывают на лучший гипотензивный эффект и меньшее число осложнений при комбинированном поэтапном лечении. Сочетание проникающей хирургии

с интравитреальным введением анти-VEGF-препаратов и панретинальной лазерной коагуляции сетчатки позволяет добиться более стабильного эффекта [4, 6, 11–13].

С целью снижения ВГД при лечении НВГ целесообразно применение микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции (мЦФК), позволяющей избежать серьезных послеоперационных осложнений [14, 15]. По результатам ряда работ, данный метод хорошо зарекомендовал себя в лечении терминальной глаукомы, рефрактерной глаукомы, различных форм вторичной глаукомы, а также на ранних стадиях первичной глаукомы [16, 17].

Цель исследования — оценить эффективность микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции в комплексном лечении пациентов с вторичной неоваскулярной глаукомой.

МЕТОДЫ

В исследование включены 32 пациента (32 глаза) с вторичной НВГ. Средний возраст пациентов $65,3 \pm 9,8$ (от 35 до 84) лет, из них 15 мужчин и 17 женщин. Сохранные зрительные функции с остротой зрения от 0,005 до 0,6 с коррекцией в среднем $0,16 \pm 0,1$ имели 15 (46,9%) пациентов, а в 17 (53,1%) случаях у пациентов с терминальной стадией НВГ (рис. 1) и болевым синдромом остроты зрения составила 0 (светощущение с неправильной светопроекцией, или *pr. l. incertae*). Уровень ВГД до лечения в среднем составлял $38,8 \pm 8,8$ мм рт.ст. на максимальном гипотензивном режиме

В 24/32 (75%) случаях пациенты в анамнезе имели сахарный диабет 2-го типа, в 14 (43,8%) — тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей (из них 6 пациентов с сахарным диабетом). У 5 (15,6%) пациентов ранее выполнены антиглаукомные операции, у 9 (28,1%) — панретинальная лазерная коагуляция сетчатки; на 6 (18,8%) глазах проводилась витрэктомия, в 7 (21,9%) случаях — интравитреальные инъекции анти-VEGF-препаратов.

Биомикроскопически во всех случаях выявлен рубец радужки различной степени выраженности. При гониоскопии у 6 (18,8%) пациентов угол передней камеры был открыт, в его структурах визуализировались новообразованные сосуды (рис. 2); в 26 (81,3%) случаях угол передней камеры был закрыт синехиями и неоваскулярной мембраной различной протяженности.

Предоперационная подготовка и послеоперационное ведение пациентов осуществлялись по



Рис. 1. Фотография переднего отрезка глаза: выраженный рубец радужки у пациента с терминальной глаукомой.

Fig. 1. A photograph of the anterior segment of the eye: severe iris rubeosis in a patient with terminal glaucoma.



Рис. 2. Электронная гониоскопия: неоваскуляризация структур угла передней камеры.

Fig. 2. Electronic gonioscopy: neovascularization of the structures of the anterior chamber angle.

стандартной схеме. Во всех случаях проводилась операция мЦФК на приборе Cyclo G6 (IRIDEX, США) со следующими параметрами лазерного воздействия: мощность 2000–2500 мВт; экспозиция 160 сек (80 сек на каждую полусферу, исключая зоны, ранее подвергавшиеся антиглаукомным операциям); суммарное лазерное воздействие от 160 до 200 Дж; рабочий цикл 31,3% (согласно стандартным настройкам микроимпульсного режима).

Всем пациентам было выполнено стандартное офтальмологическое обследование.

Сроки наблюдения — от 1 мес до 1 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во время операций осложнений не отмечено. В раннем послеоперационном периоде в 6 (18,8%) случаях выявлена реактивная гипертензия, которая купировалась противовоспалительными препаратами и усилением гипотензивной терапии. У пациентов с отсутствием зрительных функций при терминальной стадии НВГ основной жалобой в предоперационном периоде было наличие выраженного болевого синдрома. В первые сутки после операции во всех случаях болевой синдром был купирован. Появление гифемы не отмечалось ни в одном случае.

Уровень ВГД через 7 дней после мЦФК в среднем составил $20,9 \pm 7,9$ мм рт.ст. на гипотензивном режиме. Биомикроскопически у большинства пациентов было выявлено уменьшение рubeоза радужки и неоваскуляризации структур угла передней камеры (рис. 3). Предположительно, полученный эффект связан с активацией синтеза антиангиогенного фактора пигментным эпителием цилиарного тела.

Средний уровень ВГД через 1 мес после операции составил $23,7 \pm 6,0$ мм рт.ст. Через 3–4 нед. после проведенной мЦФК у 6 (18,8%) пациентов с сохранными зрительными функциями выявлено повторное повышение ВГД, в связи с чем им выполнена имплантация клапанного дренажа из силикона (рис. 4), в том числе в 3 (9,4%) случаях — в заднюю камеру глаза (рис. 5). Спустя 3 мес после операции уровень ВГД составил от 9 до 20 мм рт.ст. (без гипотензивных препаратов).

После проведенной мЦФК на фоне компенсации ВГД в 4 (12,5%) случаях выполнены интравитреальные инъекции анти-VEGF-препаратов с последующей лазерной коагуляцией сетчатки, что привело к улучшению зрительных функций.

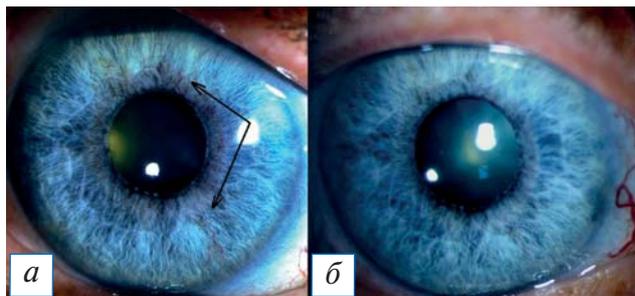


Рис. 3. Фотография переднего отрезка глаза: а — до микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции (стрелками указан рubeоз радужки); б — через 7 дней после микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции (отмечается уменьшение рubeоза радужки).

Fig. 3. A photograph of the anterior segment of the eye: a — before micropulse transscleral cyclophotocoagulation (arrows point to iris rubeosis); б — 7 days after micropulse transscleral cyclophotocoagulation (rubeosis iridis is less pronounced).

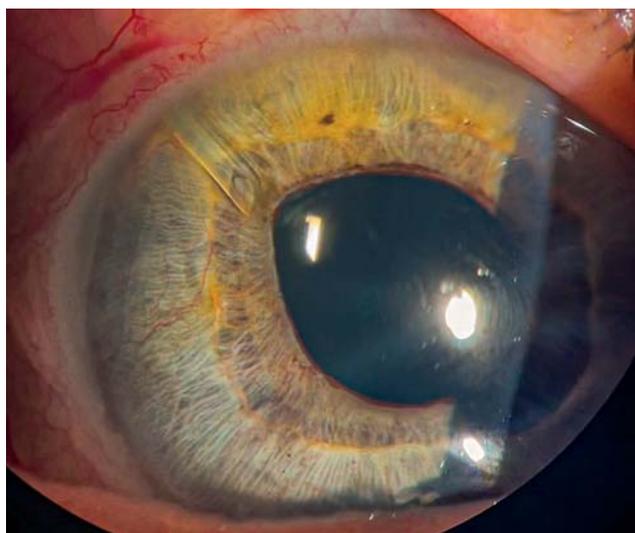


Рис. 4. Фотография переднего отрезка глаза: трубочка клапанного дренажа из силикона в передней камере (рubeоз радужки).

Fig. 4. A photograph of the anterior segment of the eye: silicone valve drainage tube in the anterior chamber (iris rubeosis).

Через 6 мес после мЦФК уровень ВГД варьировал от 12 до 36 мм рт.ст. и в среднем составил $22,8 \pm 7,7$ мм рт.ст. на гипотензивном режиме.

Из 15 (46,9%) пациентов с сохранными зрительными функциями у 8 (53,3%) компенсация ВГД сохранялась в сроки до 1 года (на гипотензивных каплях). В 6 (40,0%) случаях проведена имплантация клапанного дренажа из силикона: к первому году наблюдения ВГД варьировало от 13 до 22 мм рт.ст. (в 2 случаях — на гипотензивном режиме).

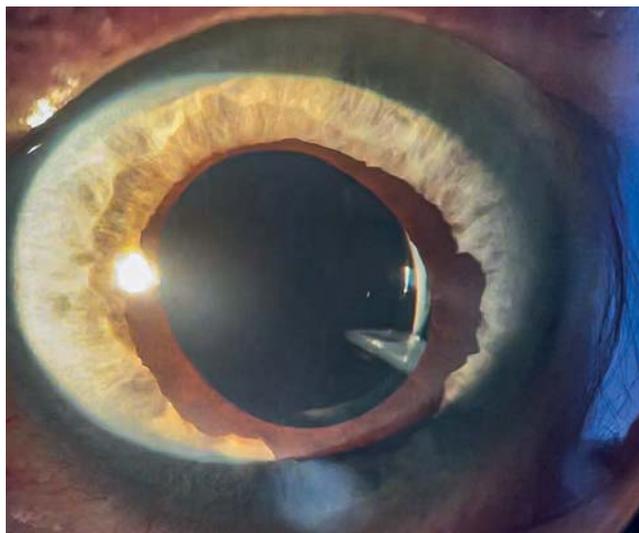


Рис. 5. Фотография переднего отрезка глаза: трубочка клапанного дренажа из силикона в задней камере.

Fig. 5. A photograph of the anterior segment of the eye: silicone valve drain tube in the posterior chamber.

Одному пациенту с высокими зрительными функциями (VIS=0,5 с коррекцией) с НВГ после тромбоза ветви центральной вены сетчатки и макулярным отеком через 10 мес после мЦФК в связи с повышением ВГД до 30 мм рт.ст. на гипотензивном режиме проведена повторная мЦФК. Спустя 1 мес после операции ВГД было снижено до 12 мм рт.ст. на одном гипотензивном препарате, а через 4 мес ВГД составило 20 мм рт.ст. (на гипотензивном режиме).

На 17 глазах при терминальной стадии НВГ достигнуть компенсации ВГД удалось в 7 (41,2%) случаях, у остальных пациентов ВГД не было компенсировано, несмотря на применение гипотензивных препаратов. При этом во всех 17 случаях болевой синдром был купирован.

ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм действия мЦФК при НВГ до конца не изучен, но можно предположить, что он схож с процессами, происходящими при фотокоагуляция сетчатки в микроимпульсном режиме, которые способствуют снижению явлений неоваскуляризации [18, 19]. Вследствие дисбаланса между проангиогенным фактором VEGF и антиангиогенным фактором PEDF (pigment epithelium-derived factor) развивается неоваскуляризация глазных структур. По сообщениям, во время работы в микроимпульсном режиме лазер демонстрирует избирательное воздействие на пигментный эпителий сетчатки: отмечается его повреждение на уровне органелл вследствие повышения температуры

в клетках, что приводит к регенерации эпителия, активации метаболических процессов, резорбции жидкости, поддержанию гематоретинального барьера, транспорту веществ и активации синтеза внутриклеточных биологических факторов, одним из которых является фактор пигментного эпителия (pigment epithelium-derived factor, PEDF), обладающий нейротрофическим, нейропротективным и антиангиогенным действием, поддерживающим клеточную жизнеспособность. При воздействии лазера на пигментный эпителий в микроимпульсном режиме отсутствует повреждение окружающих тканей [19–21]. Для выяснения точного механизма воздействия мЦФК необходимы дополнительные исследования.

Ингибиторы VEGF и лазерная коагуляция сетчатки представляют собой патогенетически ориентированные методы снижения неоваскуляризации структур глаза. Гипотензивное действие данных методов в монорежимах может быть недостаточным, тем не менее они позволяют значительно снизить риск геморрагических осложнений после хирургического лечения и добиться лучших результатов [6, 13, 22].

Трубочатые дренажи широко применяются в лечении пациентов с НВГ, позволяя решать проблемы избыточного рубцевания созданных операцией путей оттока и снижать вероятность геморрагических осложнений за счет отсутствия необходимости выполнения иридэктомии. Имплантация клапанного дренажа из силикона имеет относительно высокий процент успеха — 63,2–70,0% (на гипотензивных каплях) — в течение первого года после операции [8, 23, 24]. В нашем исследовании достижение гипотензивного эффекта в сроки до 12 мес было зафиксировано у всех 6 пациентов (у 2 из них на гипотензивном режиме).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении мЦФК у пациентов с НВГ отмечено незначительное количество послеоперационных осложнений. Указанный лазерный метод лечения глаукомы может применяться до или после панретинальной лазерной коагуляции сетчатки, а также совместно с введением анти-VEGF-препаратов перед хирургическим вмешательством или после него. При повышении ВГД возможно проведение повторной мЦФК. Пациентам при терминальной стадии НВГ целесообразно проведение мЦФК с целью купирования болевого синдрома и в качестве органосохраняющей операции.

Учитывая сложное рефрактерное течение НВГ, при ее лечении необходимо выстроить сложный многоступенчатый алгоритм поэтапного воздействия, включающий применение как хирургических, так и лазерных вмешательств, при необходимости — их повторное проведение. Преимуществом мЦФК является отсутствие осложнений наряду с высокой эффективностью лечения при НВГ, а также возможность проведения операции амбулаторно. Все эти преимущества позволяют «встраивать» данную технологию в алгоритм на любом этапе лечения НВГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *А.В. Сидорова* — лечение пациентов, обсуждение результатов исследования, редактирование текста статьи; *А.В. Старостина* — лечение пациентов, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *М.А. Печерская* — поиск и обработка литературы, написание текста статьи, коррекция текста; *М.Р. Хабазова* — поиск и обработка литературы, обработка данных, написание текста статьи; *А.А. Арисов* — анализ данных, поиск и обработка литературы, написание статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. *A.V. Sidorova* — treatment of patients, discussion of the study results, manuscript editing; *A.V. Starostina* — treatment of patients, discussion of the study results, manuscript writing; *M.A. Pecherskaia* — literature search and analysis, manuscript writing, manuscript editing; *M.R. Khabazova* — literature search and analysis, data analysis, manuscript writing; *A.A. Arisov* — data analysis, literature search and analysis, manuscript writing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование и публикации статьи финансируются из бюджета ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России.

Funding source. The study was funded by S.N. Fedorov National Medical Research Center MNTK “Eye Microsurgery”.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бессмертный А.М. К вопросу о дифференцированном хирургическом лечении основных форм рефрактерной глаукомы // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2005. Т. 6, № 2. С. 80. [Bessmertny AM. To the question on the differentiated surgical treatment of basic forms refractory glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2005;6(2):80. (In Russ).]
2. Browning DJ. Retinal vein occlusions. Evidence-based management. New York; 2012. doi: 10.1007/978-1-4614-3439-9
3. Липатов Д.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет*. 2018. Т. 21, № 4. С. 230–240. [Lipatov DV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of diabetic retinopathy in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):230–240. (In Russ).] doi: 10.14341/DM9797
4. Липатов Д.В., Чистяков Т.А., Кузьмин А.Г. Дренажная хирургия вторичной рубцозной глаукомы у пациентов с сахарным диабетом // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2009. Т. 10, № 4. С. 137–139. [Lipatov DV, Chistyakov TA, Kuzmin AG. Drainage surgery of secondary glaucoma with rubeosis in patients with diabetes mellitus. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2009;10(4):137–139. (In Russ).]
5. Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2007;26(5):470–485. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.06.001
6. Barac IR, Pop MD, Gheorghie AI, et al. Neovascular secondary glaucoma, etiology and pathogenesis. *Rom J Ophthalmol*. 2015;59(1):24–28.
7. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Смирнова Е.А., и др. Терапия неоваскулярной глаукомы // *Глаукома*. 2020. Т. 19, № 2. С. 76–87. [Khodzhaev NS, Sidorova AV, Smirnova EA, et al. Neovascular glaucoma treatment. *Glaucoma*. 2020;19(2):76–87. (In Russ).] doi: 10.25700/NJG.2020.02.09
8. Ndulue JK, Rahmatnejad K, Sanvicente C, et al. Evolution of cyclophotocoagulation. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018;13(1):55–61. doi: 10.4103/jovr.jovr_190_17
9. Xie Z, Liu H, Du M, et al. Efficacy of Ahmed glaucoma valve implantation on neovascular glaucoma. *Int J Med Sci*. 2019;16(10):1371–1376. doi: 10.7150/ijms.35267
10. Карлова Е.В., Радайкина М.В. Клапанные и бесклапанные дренажные системы в хирургическом лечении рефрактерной глаукомы // *Офтальмология*. 2019. Т. 16, № 1S. С. 123–126. [Karlova EV, Radaykina MV. Valved and non-valved drainage systems in the surgical treatment of refractory glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(1S):123–126. (In Russ).] doi: 10.18008/1816-5095-2019-1S-123-126
11. Netland PA. The Ahmed glaucoma valve in neovascular glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009;107:325–342.
12. Yalvac IS, Eksioğlu U, Satana B, Duman S. Long-term results of Ahmed glaucoma valve and Molteno implant in neovascular glaucoma. *Eye (Lond)*. 2007;21(1):65–70. doi: 10.1038/sj.eye.6702125
13. Hwang HB, Lee NY. Effect of anti-vascular endothelial growth factor on the surgical outcome of neovascular glaucoma: an overview and meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(39):e27326.
14. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В., и др. Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция в лечении глаукомы: литературный обзор // *Российский офтальмологический журнал*. 2020. Т. 13, № 2. С. 105–111. [Khodzhaev NS, Sidorova AV, Starostina AV, et al. Micropulse trans-

scleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2020;13(2):105–111. (In Russ.) doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-2-105-111

15. Souissi S, Baudouin C, Labbé A, et al. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation using a standard protocol in patients with refractory glaucoma naive of cyclodestruction. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(1):112–119. doi: 10.1177/1120672119877586

16. Старостина А.В., Сидорова А.В., Норман К.С., и др. Микроимпульсная хирургия глаукомы в комбинированном лечении неоваскулярной глаукомы // *Современные технологии в офтальмологии*. 2021. № 3. С. 271–273. [Starostina AV, Sidorova AV, Norman KS, et al. Micropulse glaucoma surgery in the combined treatment of neovascular glaucoma. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2021;(3):271–273. (In Russ.) doi: 10.25276/2312-4911-2021-3-271-273

17. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Максимов И.В., и др. Оценка повторной микроимпульсной циклофотокоагуляции у пациентов с рефрактерной глаукомой // *Глаукома*. 2021. Т. 20, № 3. С. 30–39. [Ioshin IE, Tolchinskaya AI, Maksimov IV, et al. Evaluation of repeated micropulse cyclophotocoagulation in patients with refractory glaucoma. *Glaucoma*. 2021;20(3):30–39. (In Russ.) doi: 10.25700/2078-4104-2021-20-3-30-39

18. Дога А.В., Качалина Г.Ф., Горшков И.М., и др. Перспективы применения микроимпульсного лазерного воздействия при макулярном отеке после хирургического удаления эпиретинальной мембраны // *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013. № 4. С. 71–74. [Doga AV, Kachalina GF,

Gorshkov IM, et al. Prospects of micropulse laser impact at macular edema after surgical removal of epiretinal membranes. *Vestnik Orenburg State University*. 2013;(4):71–74. (In Russ.)]

19. Yu AK, Merrill KD, Truong SN, et al. The comparative histologic effects of subthreshold 532 and 810 nm diode micropulse laser on the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(3):2216–2224. doi: 10.1167/iops.12-11382

20. Binz N. Long term effect of therapeutic laser photocoagulation on gene expression in the eye. *FASEB J*. 2006;20(2):383–385.

21. Sanchez FG, Lerner F, Sampaolesi J, et al. Efficacy and safety of Micropulse® transscleral cyclophotocoagulation in glaucoma. *Arch Soc Esp Ophthalmol (Engl Ed)*. 2018;93(12):573–579. doi: 10.1016/j.oftal.2018.08.003

22. Балалин С.В., Ефремова Т.Г., Потапова В.Н. Применение анти-VEGF препаратов и транссклеральной циклофотокоагуляции в лечении неоваскулярной глаукомы на фоне сахарного диабета // *Практическая медицина*. 2016. № 6. С. 12–14. [Balanin SV, Efremova TG, Potapova VN. Application of anti-VEGF drugs and trans-scleral cyclophotocoagulation in the treatment of neovascular glaucoma with diabetes mellitus. *Practical Medicine*. 2016;(6):12–14. (In Russ.)]

23. Yalvac IS, Eksioglu U, Satana B, et al. Long-term results of Ahmed glaucoma valve and Molteno implant in neovascular glaucoma. *Eye*. 2007;21:65–70. doi: 10.1038/sj.eye.6702125

24. Shen CC, Salim S, Du H, et al. Trabeculectomy versus Ahmed glaucoma valve implantation in neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:281–286. doi: 10.2147/OPTH.S16976

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Хабазова Маргарита Робертовна,

клинический ординатор;

адрес: Российская Федерация, 127473,

Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

e-mail: rita.khabazova@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7770-575X>

Соавторы:

Сидорова Алла Валентиновна, врач-офтальмолог высшей категории;

e-mail: sidorova@mntk.ru; eLibrary SPIN: 2571-9398;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9384-6117>

Старостина Анна Владимировна, к.м.н.;

e-mail: anna.mntk@mail.ru; eLibrary SPIN: 7106-2347;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-0703>

Печерская Мария Алексеевна, врач-офтальмолог, аспирант;

e-mail: mari.praze@yandex.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3905-794X>

Арисов Алексей Андреевич, клинический ординатор;

e-mail: docarisov@gmail.com;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3172-3880>

AUTHOR'S INFO

The author responsible for the correspondence:

Margarita R. Khabazova, M.D.;

address: 20/1, Delegatskaya street,

Moscow, 127473, Russia;

e-mail: rita.khabazova@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7770-575X>

Co-authors:

Alla V. Sidorova, M.D.;

e-mail: sidorova@mntk.ru;

eLibrary SPIN: 2571-9398;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9384-6117>

Anna V. Starostina, M.D., Ph.D.;

e-mail: anna.mntk@mail.ru; eLibrary SPIN: 7106-2347;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-0703>

Mariia A. Pecherskaia, MD,

Graduate Student;

e-mail: mari.praze@yandex.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3905-794X>

Alexey A. Arisov, M.D.;

e-mail: docarisov@gmail.com;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3172-3880>

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

© С.Г. Щербак^{1,2}, С.В. Макаренко^{1,2}, Т.А. Камилова², А.С. Голота², А.М. Сарана^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

Статья посвящена анализу современного состояния регенеративно-реабилитационного лечения повреждений скелетных мышц, возможностям восстановления функций мышечной ткани, утраченных в результате старения, травм или болезней. Изучение молекулярно-генетических основ механотрансдукции и механотерапии позволит идентифицировать гены и молекулы, уровни экспрессии которых могут служить биомаркерами эффективности регенеративно-реабилитационных мероприятий. Эти механизмы представляют собой потенциальные терапевтические мишени для стимуляции регенерации скелетных мышц. Основное внимание в статье обращается на выбор индивидуального подхода как при проведении фундаментальных научных исследований, так и при разработке программ реабилитации. Все это позволит значительно улучшить результаты лечения пациентов.

Ключевые слова: скелетные мышцы; реабилитация; регенерация; физиотерапия; механотрансдукция; механотерапия; молекулярно-генетический механизм.

Для цитирования: Щербак С.Г., Макаренко С.В., Камилова Т.А., Голота А.С., Сарана А.М. Регенеративная реабилитация повреждений скелетных мышц. *Клиническая практика*. 2021;12(4): 51–65. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract70873>

Поступила 07.03.2021

Принята 01.06.2021

Опубликована 03.06.2021

REGENERATIVE REHABILITATION OF SKELETAL MUSCLE DAMAGES

© S.G. Scherbak^{1,2}, S.V. Makarenko^{1,2}, T.A. Kamilova², A.S. Golota², A.M. Sarana^{1,3}

¹ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg City Hospital No 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

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

The article is devoted to the analysis of the current state of regenerative and rehabilitative treatments of skeletal muscles, the possibilities of restoring the functioning of tissue lost due to aging, injuries or diseases. The study of the molecular genetic basis of mechanotransduction and mechanotherapy will allow the identification of genes and molecules, the expression levels of which can serve as biomarkers of the effectiveness of regenerative-rehabilitation measures. These mechanisms are potential therapeutic targets for stimulating of regeneration of skeletal muscles. The focus of the article is on the choice of an individual approach, both when conducting basic scientific research and developing rehabilitation programs. All this will significantly improve patient outcomes.

Keywords: skeletal muscle; rehabilitation; regeneration; physiotherapy; mechanotransduction; mechanotherapy; molecular genetic mechanism.

For citation: Scherbak SG, Makarenko SV, Kamilova TA, Golota AS, Sarana AM. Regenerative Rehabilitation of Skeletal Muscles Damages. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(4):51–65. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract70873>

Submitted 07.03.2021

Revised 01.06.2021

Published 03.06.2021

ВВЕДЕНИЕ. РЕГЕНЕРАТИВНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Регенеративная реабилитация является новой областью исследований, которая стремится объединить регенеративную медицину с реабилитационной медициной. Реабилитационные стратегии усиливают регенеративные свойства как эндогенных, так и трансплантированных клеток путем стимуляции клеточных механотрансдуктивных путей. Концепция влияния биофизических сигналов на функцию стволовых клеток и регенерацию тканей непосредственно связана с реабилитационной медициной — клинической областью, которая объединяет физические стимулы и функциональные результаты. Применение стандартных реабилитационных подходов — лечебная физкультура, растяжение, электростимуляция, мобилизация и вытяжение суставов, ультразвук и модуляция температуры ткани под воздействием тепла или льда — основано на клинических данных о том, что стимулы на тканевом или организменном уровне могут улучшать функциональные результаты после травмы и в состоянии заболевания. Раннее начало программы упражнений обычно применяется для ускорения регенерации и восстановления функций после острого повреждения скелетных мышц. Физическая терапия имеет множество косвенных медиаторов, таких как секреция факторов роста, усиление васкуляризации и модуляция воспалительных каскадов, значимых для регенерации тканей. Регенеративную реабилитацию можно рассматривать как подход трансляционной механобиологии, в которой механические сигналы направляют дифференцировку и функционирование клеток с помощью реабилитационных процедур. Однако физические стимулы, которые приводят к функциональным улучшениям, недостаточно охарактеризованы на уровне таких ключевых параметров, как время после операции или травмы, частота, интенсивность и продолжительность воздействия [1].

Завершение проекта «Геном человека» в 2003 году ознаменовало рождение персонализированной терапии во всех областях медицины, в том числе физиотерапии. Реакции пациентов на реабилитационные вмешательства, как известно, неодинаковы, несмотря на сходство нарушений. Знание генетических вариаций поможет физиотерапевтам лучше понять индивидуальные различия, влияющие на реакцию организма на лечение и на общее самочувствие пациентов. Обеспечение терапевтов этим инструментом для страти-

фикации отдельных пациентов усилит эффект терапии.

МЕХАНОТЕРАПИЯ. МЕХАНОТРАНСДУКЦИЯ

Определение механотерапии, предложенное W.R. Thompson и соавт. [2], как «любое вмешательство, которое использует механические силы с целью изменения молекулярных путей и индукции клеточного ответа, усиливающего рост, моделирование, ремоделирование или восстановление тканей», подчеркивает полисистемную иерархию структур (молекулы–клетки–ткани), которая реагирует на механические сигналы. Сжимающие, растягивающие и сдвиговые силы взаимодействуют друг с другом, чтобы организовать сложный и строго регулируемый ряд событий, которые в конечном итоге направляют экспрессию генов в клетке. Почти все исследованные типы клеток (остеобласты, хондроциты, миообласты, фибробласты, мезехимальные стволовые клетки и др.) демонстрируют значимые ответы на биомеханические стимулы.

Механотрансдукция как преобразование механических стимулов в клеточный и молекулярный ответ представляет собой основной компонент адаптивной способности тканей в ответ на механические раздражители и подразумевает наличие в клетке механизма для восприятия сигнала. К механическим стимулам относятся напряжение, сжатие и сдвиг, гидростатическое давление, вибрация и движение жидкости параллельно клеточной мембране. Клеточный механочувствительный механизм — это передача сигналов по оси внеклеточный матрикс–интегрин–цитоскелет. Рецепторы клеточной поверхности получают и передают биохимические и механические сигналы, влияющие на адгезию, миграцию, морфологию, пролиферацию, дифференцировку стволовых клеток, внутриклеточную сигнальную трансдукцию и обмен компонентов матрикса через эффекторные белки и транскрипционные факторы. К механочувствительным рецепторам относятся интегрины, рецепторы факторов роста и активированные растяжением ионные каналы. Трансмембранные рецепторы интегрины соединяются вне клетки с белками внеклеточного матрикса (ВКМ) и внутри клетки с цитоскелетом, создающим динамический баланс между противодействующими силами сжатия и растяжения. Любое изменение соотношения сил в ВКМ, к которому прикреплена клетка, приводит к нарушению клеточного гомеостаза. Результирующие конформационные изменения цитоскелета изме-

няют структуру хроматина и модулируют транскрипционную активность генов посредством взаимодействий между интегринами и сигнальными молекулами. Нарушение механического гомеостаза одной клетки может быть перенесено в соседние клетки через кадгерин-содержащие адгезионные комплексы [2].

Поскольку существует множество механосенсорных механизмов, существует также множество сигнальных путей, которые клетка использует для генерации биохимического ответа. Многие из путей перекрываются, имея общие сигнальные молекулы. Мембранные рецепторы взаимодействуют друг с другом, создавая перекрестные сигналы между внутриклеточными сигнальными каскадами, влияя на структуру и функцию цитоскелета, передавая сигнал от поверхности клетки к конечной эффекторной точке (транслокация транскрипционных факторов в ядро для генетической регуляции), повышая или понижая уровень генетической активности. Выбор между ростом, дифференцировкой и гибелью клеток регулируется этими связями. Синтезированные в результате белки с определенной функциональной специфичностью являются основными факторами в поведении клеток. Весь этот молекулярный процесс от сигнальной трансдукции, транскрипции и трансляции до транспорта белка реагирует на механическое возмущение [3].

ИНТЕГРАЦИЯ ЗНАНИЙ О МЕХАНОТРАНСДУКЦИИ В РЕГЕНЕРАТИВНУЮ РЕАБИЛИТАЦИЮ

Механотрансдукция лежит в основе механотерапии, а механотерапия — одна из самых больших групп вмешательств в физиотерапии. Понимая механические раздражители, на которые лучше всего реагируют мышечные клетки, и механизмы, которые эти клетки используют для преобразования механических сигналов в молекулярные реакции, физиотерапевты могут усиливать реакцию клеток на механические раздражители. Конечным результатом может быть аддитивное или синергическое ускорение регенерации тканей и восстановление функций у людей, получающих регенеративную терапию. В физиотерапии обычно используются внешние или внутренние механические стимулы с целью получения клеточного и молекулярного ответа [2].

По мере разработки новых биологически активных соединений и молекул, влияющих на механочувствительные пути, возникает необходимость

исследовать их комбинированные эффекты. Например, клинические испытания I–II фазы терапии миостатина — негативного регулятора массы скелетных мышц взрослого человека показали, что это лечение увеличивает мышечную массу и может улучшить функциональные показатели мышечной силы. Связываясь с рецептором активина IIb, антитело LY2495655 ингибирует активацию сателлитных клеток и синтез мышечного белка, а также пролиферацию и дифференцировку миоцитов, способствует превращению миоцитов в образующие рубец миофибробласты, вместо миоцитов. Член суперсемейства трансформирующих факторов роста бета (transforming growth factor β , TGF- β) миостатин участвует в механотрансдукции скелетных мышц, при этом физическая активность и механическая нагрузка подавляют миостатиновый сигнал, высвобождая ингибитор миостатина фоллистатин. Ингибирование миостатинового сигналинга стимулирует синтез мышечного белка, увеличивает мышечную массу и активирует функции скелетных мышц [4]. Таким образом, фармакологическое ингибирование миостатина усиливает регенерацию и функциональное восстановление скелетных мышц, которая может быть дополнительно ускорена с помощью соответствующей механотерапии.

К неблагоприятным эффектам комбинации механотерапии с биологически активными соединениями относятся быстрое увеличение внутриклеточной концентрации кальция, индукция экспрессии циклооксигеназы-2 и высвобождение простагландина E2 в клетках скелетных мышц. Ингибирование этого раннего сигнального каскада путем введения блокаторов кальциевых каналов или нестероидных противовоспалительных препаратов до начала механотерапии может отрицательно влиять на адаптивные реакции. У лиц, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты до тренировки, наблюдалось ослабление адаптивного ответа костей, мышц и сухожилий [2].

Физические упражнения могут давать различные эффекты у генетически разных людей. Генетические факторы связаны с сердечно-легочными, сердечно-сосудистыми и скелетно-мышечными показателями, а также с реакциями на тренировки. Генетический полиморфизм детерминирует физическую активность и реакцию на физическую нагрузку. В скелетных мышцах человека дифференциально экспрессируются ~800 генов, регули-

руемых с помощью аэробных тренировок. Например, ген *RUNX1* (runt-related transcription factor 1) участвует в эритропоэзе, ген *SOX9* (SRY-box 9) — в восприятии парциального давления кислорода, ген *PAX3* (paired box 3) реагирует на окислительный стресс, т.е. участвуют в процессах, непосредственно связанных с молекулярным кислородом. Ответ транскриптома на тренировки на выносливость обнаруживает связь между регуляторными элементами ДНК и молекулярным кислородом. С/Т-полиморфизм гена *MC4R* (melanocortin-4 receptor), который играет роль в энергетическом гомеостазе, связан с физической активностью. Носители С-аллеля более физически активны и переносят более высокую физическую нагрузку, чем лица с генотипом Т/Т. Экспрессия гена *FHL1* (four and a half LIM domains 1), кодирующего молекулу интегринового сигналинга, выше у лиц с высоким уровнем ответа, чем у лиц с низким уровнем, после выполнения программы тренировок. Изменения экспрессии гена *FHL1* ассоциированы с изменениями метаболизма инсулина, вызванными тренировкой. У носителей –308А аллеля гена фактора некроза опухоли альфа *TNFA* (tumor necrosis factor- α) работоспособность повышается в результате ежедневного подъема по лестнице в течение 6 мес в большей степени, чем у гомозигот по –308G-аллелю [5].

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И СКЕЛЕТНАЯ МЫШЦА

Механотрансдукция играет ключевую роль в регуляции синтеза белка, баланса кальция, сократимости и массы мышечной ткани. Миофибриллы, которыми заполнена мышечная клетка, способны отличать хроническое продольное напряжение, вызывающее рост в длину, от хронической функциональной или резистивной перегрузки, которая вызывает поперечную гипертрофию [3]. Во время неиспользования мышц при иммобилизации, невесомости и постельном режиме возникает атрофия скелетных мышц, в которую вовлечены многие молекулярные процессы, включая пути, влияющие на воспаление, функцию митохондрий, обмен белка, ремоделирование ВКМ и аутофагию. У здоровых добровольцев, подвергнутых иммобилизации, время восстановления приблизительно равно продолжительности неиспользования мышцы. После ортопедической травмы восстановление часто является неполным, несмотря на интенсивные реабилитационные вмешательства, со значительными межиндивиду-

альными различиями в ответах на реабилитационное лечение, что вынуждает группировать пациентов на «отвечающих» (респондеров) и «не отвечающих» (нереспондеров). У пациентов с высоким и низким ответом на реабилитацию есть отчетливые молекулярные отличия. В когортном исследовании пациентов с травмой лодыжки количественно оценили влияние иммобилизации (минимум на 4 нед) и последующей 6-недельной реабилитации на размер мышц и идентифицировали молекулярные пути, связанные с мышечной чувствительностью. Более высокая степень изменения размеров мышц наблюдалась у пациентов-респондеров (уровень ответа 20,5%) по сравнению с нереспондерами (уровень ответа 2,5%). Анализ транскрипции выявил большее количество дифференциально экспрессируемых генов у респондеров по сравнению с нереспондерами (с большей выраженностью изменений на острой стадии реабилитации в обеих группах) и основные молекулярные пути, по-разному затронутые в группах, включая гены, участвующие в митохондриальной функции, обмене белков, передаче интегриновых сигналов и воспалении. Это исследование подтвердило, что степень атрофии мышц из-за иммобилизации и степень восстановления при тренировках связаны с молекулярной сетью ремоделирования, которая может использоваться для оценки и прогнозирования клинических результатов реабилитации [6].

Быстрая потеря миофибриллярного белка в период неиспользования мышцы обусловлена временным снижением синтеза белка с последующим увеличением его деградации. Гены, регулирующие обмен белков, включая белки теплового шока, и гены, участвующие в деградации белков, описаны как один из основных путей, вовлеченных в атрофию мышц. И наоборот, увеличение нервно-мышечной активности (например, во время силовых тренировок) вызывает увеличение содержания белка, количества миоцитов, размера миофибрилл и мышечной силы. Регенерация мышц является сложным процессом, требующим скоординированного взаимодействия между миогенными клетками-предшественниками, цитокинами, факторами роста, синтезом белка, капиллярным морфогенезом и ВКМ. Гены и молекулярные пути, действующие в энергетическом обмене, воспалении, деградации белков, ремоделировании ВКМ и сосудистой сети, участвуют в мышечных реакциях на силовые тренировки [6].

Разные молекулярные сигнатуры в мышцах респондеров и нереспондеров при иммобилизации и реабилитации

У респондеров во время иммобилизации (до реабилитации) дифференциально экспрессируются 3313 гена, а у нереспондеров — только 1710, в середине реабилитации — 4124 и 3138, после реабилитации — 2627 и 1693 генов соответственно. Большее количество дифференциально экспрессируемых генов выявлено у респондеров по сравнению с нереспондерами как на стадии иммобилизации, так и на стадии реабилитации. Пациенты, которые ответили на иммобилизацию уменьшением мышечной массы, продемонстрировали изменения митохондриальной функции, обмена белков и BMP (bone morphogenic protein)-сигналинга. Единственным общим путем между группами пациентов является путь деградации (убиквитинирования) белка, причем большинство генов разные в каждой группе. Убиквитин-протеасомальный протеолиз является основной системой расщепления дол-

гоживущих белков скелетных мышц. Многие гены в пути убиквитинирования дифференциально экспрессируются в группах с высоким и низким уровнем ответа. У респондеров во время реабилитации показана более низкая экспрессия этих генов, хотя значимыми изменения были только в середине реабилитации, а также более сильная активация интегринового сигналинга. Некоторые сигнальные пути показали специфическую активацию только в одной из групп. Активация ILK-сигналинга (integrin-linked kinase) наблюдается только у респондеров. Пути, вовлеченные в антигенную презентацию и Fcγ-рецепторопосредованный фагоцитоз в макрофагах и моноцитах, активированы в середине реабилитации только у респондеров, тогда как путь передачи сигналов от актинового цитоскелета — только в группе с низким ответом (таблица) [6].

Анализ дифференциально экспрессируемых генов показал, что молекулярные пути, активированные в течение всего процесса иммобилизации–реабилитации, весьма различны в группах ре-

Таблица / Table

Сигнальные пути, затронутые во время иммобилизации и реабилитации [6]
Signaling pathways affected during immobilization and rehabilitation [6]

	Респондеры	Нереспондеры
Иммобилизация	Окислительное фосфорилирование (66)	GM-CSF сигналинг (15)
	Митохондриальная дисфункция (55)	Убиквитинирование белков (40)
	Биосинтез убихинона (33)	Глиомоспецифичный сигналинг* (18)
	Убиквитинирование белков (64)	FAK сигналинг (17)
	BMP сигналинг (25)	CXCR4 сигналинг (24)
Острая фаза реабилитации (3 нед)	Убиквитинирование белков (84)	Митохондриальная дисфункция (45)
	Fcγ-рецептор-опосредованный фагоцитоз в макрофагах и моноцитах (31)	Окислительное фосфорилирование (44)
	ILK сигналинг (50)	Сигналинг актинового цитоскелета (55)
	Интегриновый сигналинг (51)	Интегриновый сигналинг (49)
	Антигенная презентация (15)	Биосинтез убихинона (22)
Хроническая фаза реабилитации (6 нед)	Молекулярные механизмы рака* (58)	Митохондриальная дисфункция (23)
	ILK сигналинг (35)	Интегриновый сигналинг (30)
	Клатринопосредованный эндоцитоз (31)	Сигналинг эфринового рецептора (24)
	Интегриновый сигналинг (35)	HMGB1 сигналинг (16)
	Убиквитинирование белков (43)	Рас сигналинг (17)

Примечание. * Хотя названия путей обычно прямо указывают на их биологические функции, связанный с раком путь может участвовать в регуляции клеточного роста и выживания. В скобках указано число дифференциально экспрессируемых генов.

Note. * Although pathway names usually indicate their biological functions directly, cancer-related pathways may be involved in the regulation of cell growth and survival. The number of differentially expressed genes is indicated in parentheses.

спондеров и нереспондеров. Идентифицированы специфические молекулярные сети (сигнатуры), связанные с высокой и низкой чувствительностью к иммобилизации и реабилитации. Супрессия митохондриальных генов и генов, регулирующих обмен белков, — основное изменение при мышечной атрофии, вызванной иммобилизацией. В процессе реабилитации наиболее активированы гены фоллистатина (в 2,5 раза) и *Noggin* (в 2,1 раза). Фоллистатин — позитивный регулятор мышечной массы, ингибитор миостатина, *Noggin* — ингибитор BMP-сигналинга, который подавляет преждевременную дифференцировку сателлитных клеток (резидентных стволовых клеток мышц) и способствует регенерации [6].

Среди дифференциально экспрессируемых генов — группа генов, кодирующих белки теплового шока (*heat shock protein*), экспрессия которых подавлена у лиц с высоким уровнем ответа, но не изменена у нереспондеров. Некоторые белки теплового шока, включая HSP70 и HSP90, активируются в мышцах в ответ на физическую нагрузку и могут улучшить их регенерацию. Белки HSP40 и HSP105 играют роль в атрофии мышц, вероятно, за счет увеличения деградации белка убиквитин-протеасомной системой. Как белки теплового шока, так и гены деградации белков оказались критически важными для регенерации и ремоделирования мышц.

Во время острой фазы реабилитации наиболее важные клеточные пути у респондеров — те, которые участвуют в мышечных реакциях на силовые тренировки, включая гены в сигнальных путях протеинкиназы ILK (*integrin linked kinase*). Интегрин-ILK-сигналинг играет критическую роль при гипертрофии как сердечной, так и скелетных мышц. У респондеров активированы 6 интегринов, которые участвуют в ангиогенезе — основном процессе, влияющем на ремоделирование скелетных мышц во время регенерации и гипертрофии мышц, или мышечной дифференцировке. Интегрин- $\alpha 4$ опосредует BMP-активированный ILK-сигналинг. Скелетные мышцы экспрессируют высокие уровни ILK в миотендиновых соединениях и костмерах (внесаркомерный цитоскелет), которые стабилизируют миотендиновые соединения и защищают мышцы от повреждений. ILK функционирует как молекулярный адаптер, связывающий интегрин с актиновым цитоскелетом и регулирующий полимеризацию актина. Отсутствие активной ILK приводит к мышечной дистро-

фии. Активация интегрин-ILK-сигнальных путей, свидетельствующая о ремоделировании мышц и ангиогенезе, является молекулярной сигнатурой ремоделирования в ответ на физическую нагрузку только у респондеров [6].

Воспаление, включая клеточную инфильтрацию и продукцию специфических цитокинов, играет ключевую роль в регенерации и гипертрофии мышц в ответ на острые физические нагрузки. Активация генов и сигнальных путей, связанных с воспалением, в группе пациентов с высоким уровнем ответа идентифицированы только в острой фазе реабилитации. Воспалительные реакции не обнаружены во время поздней фазы реабилитации. Таким образом, активация воспалительных путей в начале реабилитации оказалась уникальной молекулярной характеристикой группы с высоким уровнем ответа.

Молекулярная сигнатура слабых респондеров во время острой фазы реабилитации вместо воспаления и ремоделирования ВКМ указала на продолжение митохондриальной дисфункции. Митохондриальный дефект остается главным даже на поздней стадии реабилитации и, видимо, является причиной слабой реакции этих пациентов на реабилитацию. Анализ экспрессии, основанный на реакции пациентов на иммобилизацию и реабилитацию, позволил сделать два основных вывода. Во-первых, результаты тренировок положительно коррелируют со степенью транскриптомных изменений: слабая адаптация к физическим нагрузкам соответствует меньшим изменениям генной экспрессии в биоптатах мышц. Во-вторых, сигнатуры людей с различной чувствительностью к иммобилизации и реабилитации отличаются по активации путей, контролирующей функции митохондрий, обмен белка и ремоделирование мышц [6]. Авторы предполагают, что транскриптомные сигнатуры экспрессии мышечных генов могут иметь прогностическую ценность относительно результатов реабилитации после атрофии скелетных мышц, развившейся от их неиспользования.

Саркопения — прогрессирующая возрастная потеря мышечной массы и силы/функции — один из наиболее заметных коррелятов старения, отличающийся на клиническом уровне биологический возраст от хронологического. Связь между отсутствием физической активности, недостаточным потреблением энергии и белка и плохим состоянием мышц у пожилых людей позволяет предположить, что физические упражнения и специальные

пищевые добавки могут дать существенный терапевтический эффект против саркопении. Процесс старения сопровождается мультисистемными нарушениями, которые истощают гомеостатическую способность организма в целом. Это состояние имеет многофакторное происхождение и включает в себя образ жизни, триггеры заболевания и возрастные биологические изменения (хроническое воспаление, аномалии митохондрий, потеря нервно-мышечных соединений, снижение количества/функции сателлитных клеток и гормональные изменения). Признание саркопении как основной детерминанты неблагоприятных последствий для здоровья вызвало попытки разработать меры по остановке мышечного старения [7].

Физическая активность является анаболическим стимулом синтеза мышечного белка. Лейцин — основной пищевой регулятор анаболизма мышечного белка, благодаря его способности активировать рапамициновый сигнальный путь (mTOR) и ингибировать протеасомы. У пожилых людей снижается мышечный анаболизм низких доз незаменимых аминокислот (<10 г), более высокие дозы (10–15 г, в том числе по меньшей мере 3 г лейцина) достаточны для индукции анаболического ответа, сравнимого с таковым у молодых людей. Именно поэтому для улучшения здоровья мышц в пожилом возрасте рекомендуется потреблять источники белка с более высокой пропорцией высококачественных белков, богатых лейцином (например, постное мясо, соевые бобы, арахис и чечевица) [8], а также легкоусвояемые белковые добавки [7].

Синергия между физическими упражнениями и диетой может бороться с саркопенией во многих аспектах. Под физической активностью понимается любой уровень активности скелетных мышц, приводящий к увеличению расхода энергии. Упражнения, напротив, являются запланированной, структурированной, повторяющейся деятельностью, направленной на улучшение физической формы. Физическая активность и физические упражнения — наиболее эффективные меры по содействию здоровому старению [9], которые смягчают вредные проявления старения, в том числе нарушение чувствительности к инсулину, дисфункцию митохондрий, ускорение апоптоза миоцитов и воспаление [10]. А.М. Martone и соавт. [7] суммировали имеющиеся данные о положительном влиянии поведенческих вмешательств на саркопению. Среди различных видов тренировок низкоинтенсивные упражнения на выносливость увеличи-

вают эффективность аэробной тренировки за счет улучшения окислительной способности скелетных мышц и сердечно-сосудистой функции. Увеличение капиллярности мышц позволяет соответствовать большим запросам на митохондриальный поток кислорода. Во время упражнений на выносливость наблюдается увеличение мышечного митохондриального компартмента, особенно у нетренированных людей, площадь поперечного сечения мышечного волокна при этом практически не зависит от этого типа тренировки. Упражнения с высокой нагрузкой, напротив, влияют как на площадь поперечного сечения волокна, так и на мышечную функцию (силу и мощность), главным образом за счет увеличения количества и размера быстро сокращающихся волокон (типов IIA и IIX). В ответ на различные протоколы упражнений мышечные клетки модулируют экспрессию специфических белков, относящихся к биогенезу и функции митохондрий, таких как PGC-1 α (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 alpha) и белок mFABP, связывающий мышечные жирные кислоты [10]. В частности, PGC-1 α , активируя несколько факторов транскрипции, организует митохондриальный биогенез, в то время как mFABP участвует в утилизации жирных кислот для митохондриальной продукции энергии [7].

Активация сателлитных клеток представляет собой адаптацию к хроническим физическим нагрузкам. Включение новых ядер из сателлитных клеток в мышечные волокна увеличивает число «мионуклеарных доменов» (анатомических и функциональных единиц, состоящих из мионуклеуса и окружающей саркоплазмы) и, следовательно, площадь поперечного сечения волокна. Активация сателлитных клеток зависит от ряда факторов, включая возраст, статус питания, а также тип и интенсивность физических упражнений. Во время физических упражнений миофибриллы секретируют гормоны и медиаторы воспаления, способные активировать сателлитные клетки, увеличивая количество ядер, включенных в мышечные волокна [7].

Снижение системного воспаления является дополнительным механизмом, благодаря которому упражнения положительно влияют на физиологию мышц. Физические упражнения (аэробные упражнения и силовые тренировки) снижают циркулирующие уровни медиаторов воспаления у пожилых людей [11]. Такая адаптация коррелирует с увеличением мышечной массы и физической ра-

ботоспособности [12]. Таким образом, регулярные физические упражнения положительно влияют на физиологию мышц за счет локальных и системных воздействий. Комбинация упражнений с потреблением белка, по-видимому, является наиболее вероятной стратегией увеличения мышечной массы, силы и физической работоспособности у ослабленных пожилых индивидов и спортсменов [13].

Проект «Sarcopenia and physical frailty in older people: multicomponent treatment strategies» (SPRINTT) спланирован для предоставления клиницистам доказательств, необходимых для продвижения практических стратегий для пожилых людей с риском физической инвалидизации. SPRINTT является крупнейшим клиническим исследованием для проверки эффективности мультимодальной стратегии по предотвращению инвалидизации пожилых людей с физической слабостью и саркопенией. Питательный компонент SPRINTT разработан с целью получить максимальную пользу от физической активности и направлен на достижение ежедневного потребления энергии 25–30 ккал/кг массы тела и среднего ежедневного потребления белка не менее 1,0–1,2 г/кг массы тела [14]. Мышечная масса контролируется сложным взаимодействием множества факторов, тем не менее динамический баланс между синтезом белка и его расщеплением является его главной детерминантой. Сохранение мышечной массы и функций признано в качестве важнейшего фактора, способствующего здоровому старению и улучшению качества жизни. Именно поэтому саркопения представляет собой идеальную цель для вмешательств, направленных на предотвращение или отсрочку возникновения связанных со здоровьем негативных событий в пожилом возрасте [7].

Объемная мышечная потеря (ОМП) приводит к замене сократительной скелетной мышцы патологической фиброзной тканью, неспособной сокращаться, хроническому функциональному дефициту и инвалидности [15]. Функциональная способность после ОМП продолжает снижаться со временем, что может быть связано с гетерогенностью травм и распространенностью множественных сопутствующих ОМП повреждений, таких как перелом [16]. ОМП могут быть вызваны продолжительным коматозным состоянием, повреждением периферических нервов или нервных путей, поэтому техникой реабилитации в этих случаях является прерывистая электростимуляция мышечных волокон, оставшихся после травмы. Она способствует

моторной и сенсорной реиннервации и регенерации после повреждения нерва благодаря нейротрофинам мозга. Пассивные двигательные упражнения без весовой нагрузки, которые не основаны на функционально иннервированных мышечных волокнах, и прерывистую электростимуляцию проводят в условиях больницы [17]. В ограниченном числе тематических исследований ОМП и доклинических модельных исследований на грызунах продемонстрировано полезное функциональное ремоделирование скелетных мышц с помощью бега в качестве метода физической терапии [18, 19].

S.M. Greising и соавт. [17] предположили, что раннее вмешательство после ОМП увеличит эндогенную регенеративную и окислительную способность мышечной ткани, остающейся после повреждения. Они разработали экспериментальный протокол реабилитации, основанный на движении пассивного диапазона (сгибании голеностопа на 20° от нейтрального положения в обоих направлениях) и прерывистой электростимуляции, чтобы понять генетический и функциональный ответ ткани, остающейся после ОМП. Взрослые мышцы перенесли ~20%-ную одностороннюю ОМП мышц задней конечности и были рандомизированы в группу реабилитации или в группу без лечения. Через 4 мес ОМП представляла собой 51%-ный дефицит крутящего момента. Относительная мышечная масса подошвенного сгибателя была на 18% больше по сравнению с состоянием через 1 мес. Ранняя реабилитация не влияла на массу тела. Реабилитация с использованием электростимуляции привела к функциональным улучшениям, но не смогла полностью сгладить связанные с ОМП функциональные дефициты. Наблюдается положительная связь между числом сеансов реабилитации и субмаксимальным моментом вращения подошвенной мышцы-сгибателя вокруг лодыжки. Пассивный крутящий момент при сгибании на 20° (когда мышцы подошвенного сгибателя пассивно сопротивляются растяжению) оценивали для определения жесткости мышц. Через 4 мес ОМП проявлялась более чем в трехкратном увеличении пассивной жесткости, но ранняя реабилитация ослабила этот эффект. Независимо от времени, пассивный крутящий момент мышц подошвенного сгибателя после реабилитации с помощью тренировки и прерывистой электростимуляции уменьшился наполовину. Несмотря на отмеченные улучшения в мышцах голеностопного сустава после реабилитации, отложение коллагена и фиброзное отложение остались неизменными.

Уровни потребления кислорода в волокнах вблизи участка повреждения были на 25% ниже, чем в волокнах контралатеральной неповрежденной конечности. Это свидетельствует о ранее неопisanном нарушении при ОМП, которое отражает метаболическую дезадаптацию, устойчивую к исследованным реабилитационным подходам [17].

Острый генетический ответ на ОМП. Чтобы исследовать клеточные механизмы патофизиологии повреждений ОМП, в течение 3; 7 или 14 дней после повреждения оценивали изменения транскрипции воспалительных, нейрогенных, фиброгенных, миогенных и метаболических генов. Обнаружены 30 дифференциально экспрессируемых генов в поврежденной ОМП конечности по сравнению с неповрежденной конечностью. Большинство исследованных генов были значительно активированы, экспрессия генов *Mstn* (myostatin), *Slc2a4* (solute carrier family 2, adenine nucleotide translocator, member 4) и *Ppargc1a* (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha) снижена. Экспрессия миогенных, метаболических и воспалительных генов была значительно повышена на 3-й день по сравнению с 7-м и 14-м днями после травмы. Некоторые фиброгенные и нейрогенные гены (*Mmp9*, *Col3a1*, *Fbxo32*, *Tgfb β 3* и *Nrg1*) были значительно повышены на 3-й день по сравнению с 14-м днем. Экспрессия воспалительных генов, связанная с ОМП, по меньшей мере в 4 раза увеличена на 3-й день по сравнению с 7-м и 14-м днями, хотя воспаление было значительно усилено и в поздних временных точках [17].

Острый генетический ответ на реабилитацию. Чтобы определить, как ранняя реабилитация может изменить паттерн экспрессии генов, связанный с ОМП, анализировали экспрессию генов икроножной мышцы у мышей, которые прошли раннюю реабилитацию (пассивные движения + прерывистая электростимуляция). После реабилитации наблюдалось значительное снижение экспрессии воспалительных (*Il33*, *Tnf*, *Il4*, *Cxcr3*, *Cxcl1*, *Ccl5*, *Ccl2*) и метаболических (*Akt2*, *Prkaa1*, *Pparfcla*, *Sk2a4*) генов. Это говорит о том, что ранняя реабилитация может смягчить острый дезадаптивный ответ на ОМП, что, вероятно, связано с улучшением функции и пассивной жесткости мышц [17].

Современные методы регенеративной медицины и реабилитации для пациентов с ОМП не показали значимого восстановления мышечной силы или функции конечностей. Основным фактором, ограничивающим реабилитацию, является остав-

шаяся после травмы мышечная ткань, ее способность к адаптации и/или способность восстанавливаться после травмы. У пациентов, перенесших ОМП, реабилитация часто начинается после того, как в мышце развился значительный фиброз, который препятствует функциональному улучшению. Пассивные движения и электрическую стимуляцию можно начинать рано после ОМП. Наиболее значимые результаты заключаются в том, что раннее начало пассивной двигательной терапии ослабляло вызванное травмами увеличение жесткости мышц, но не улучшало активную мышечную функцию, и что комбинация ранней пассивной двигательной терапии с электростимуляцией нервной системы улучшила активную функцию мышц, но не ослабила увеличение жесткости, и при этом аннулировала способность пассивной двигательной терапии предотвращать повреждение, вызванное повышением жесткости мышц. Известно, что фиброз скелетных мышц препятствует заживлению и регенерации, изменяет микросреду и нарушает архитектуру мышечной ткани. Возможно, фиброзная реакция после травмы ограничивает успех реабилитации и/или оказывает воздействие на оставшуюся мышечную ткань. Поскольку фиброзная ткань заполняет пустоту, оставленную ОМП, авторы предположили, что ранняя двигательная терапия, отдельно или в сочетании с электростимуляцией, уменьшит отложение коллагена и жесткость фиброзной ткани. Заметное положительное влияние двигательной терапии на снижение жесткости подтверждает эту гипотезу, однако различий между реабилитационными группами по содержанию общего коллагена в поврежденной конечности не обнаружено (т.е. электростимуляция не повлияла) [17].

Метаболическая способность скелетных мышц в большинстве случаев восстанавливается после травмы. В частности, во время нормальных регенеративных процессов биогенез митохондрий сопровождает восстановление мышц после травмы для удовлетворения энергетических потребностей. Такие травмы, как ОМП, представляют собой невосстановимое повреждение, при котором мышца имеет ограниченный регенеративный потенциал и теряет способность к восстановлению [20]. Митохондриальная функция подавлена у мышей с ОМП по сравнению с полностью неповрежденными мышцами, однако заметных различий в митохондриальной функции между поврежденными и контралатеральными неповрежденными мышцами не обнаружено. ОМП индуцирует острое

и хроническое системное воспаление — ключевой компонент патогенного ответа, который, если его не лечить, может снизить эффективность реабилитационного и восстановительного лечения. Рост соединительной ткани, регулируемый экспрессией генов семейства *TGF1B*, усиливается через 1 нед после ОМП, а через 2 нед происходит индукция миогенных и воспалительных генов [21]. Уникальной для ОМП является продолжительность индукции воспалительных генов, более длительная по сравнению с обычными эндогенно заживающими повреждениями [22, 23]. Ранняя реабилитация ослабляет эту воспалительную реакцию. Хотя оставшаяся после ОМП ткань благоприятно адаптируется к ранней реабилитации, метаболическая пластичность мышцы ограничена. Ограниченная или утраченная подвижность, плохая метаболическая функция и слабое системное воспаление после ОМП могут способствовать развитию или обострению метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Травма скелетных мышц в виде ОМП находится в центре внимания регенеративной терапии из-за отсутствия эффективных подходов для восстановления структуры и/или функции. Только трансплантация стволовых клеток или только физическая терапия дают скромное улучшение результата. Однако добавление физической активности (на беговой дорожке) к биоскаффолдам со стволовыми клетками заметно улучшило функциональное восстановление [19]. Комбинированный подход привел к уменьшению фиброза, улучшению структуры и биомеханики, усиленной васкуляризации и иннервации новой мышечной ткани [1]. Когда для заживления мышечного повреждения используются стволовые клетки, механическая активация с помощью упражнений способствует пролиферации трансплантированных клеток и более эффективному восстановлению поврежденной мышцы. Когда скаффолды для ОМП комбинируют со стволовыми клетками, упражнения увеличивают иннервацию тканеинженерного конструкта. Использование роботизированных платформ для мониторинга мышечной недостаточности и индивидуальных тренировок в процессе лечения может улучшить восстановление и общие двигательные характеристики [24, 25].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

Эпигенетические механизмы представляют собой связь между окружающей средой и функцией

гена и определяют изменение экспрессии генов, не изменяя основную последовательность ДНК. Эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК и взаимодействие РНК–микроРНК, могут быть измерены и сопровождать клиническую оценку для измерения эффективности различных вмешательств, включая лечебную физкультуру. Эпигенетические механизмы следует изучать и использовать для продвижения основанного на молекулярных механизмах клинического мышления и разработки новых методов лечения и реабилитации. Эпигенетические маркеры могут использоваться для идентификации и оценки механизмов, позволяющих адаптировать реабилитационное лечение к каждому пациенту.

Эпигенетические процессы можно классифицировать на 3 основные категории:

- 1) модификации гистонов и ремоделирование хроматина;
- 2) метилирование ДНК;
- 3) ингибирование генной экспрессии некодирующими РНК (нкРНК).

Метилирование ДНК — наиболее изученная эпигенетическая модификация, при которой ДНК-метилтрансферазы добавляют в ДНК метильные группы, препятствующие связыванию транскрипционных факторов и экспрессии генов [26].

Механизмом, вызывающим молчание генов, является интерференция нкРНК — циркулирующих РНК, которые не служат для кодирования функциональных белков. Они могут препятствовать транскрипции, связывать и деградировать те молекулы РНК, которые обычно транслируются в белки. Семейство нкРНК включает в себя микроРНК, малые интерферирующие РНК и длинные некодирующие РНК. Эпигенетические механизмы тесно взаимосвязаны. Например, метилирование ДНК может препятствовать транскрипции нкРНК, которая заставила бы замолчать определенный ген. В этом случае метилирование ДНК приведет к усилению, а не снижению экспрессии этого гена. МикроРНК могут таргетировать гистондеацетилазы — ферменты, которые удаляют ацетильные группы из гистоновых белков, влияя таким образом на структуру хроматина [27].

Эпигенетика и физические упражнения. Физические упражнения вызывают изменения в метилировании ДНК более чем в 350 генах скелетных мышц [28, 29]. Большинство из них оказались деметилированными после упражнений. Эти изменения более выражены у пожилых людей [29]. Физическая

нагрузка вызывает эпигенетические изменения в нескольких областях центральной нервной системы. Один сеанс упражнений на беговой дорожке снижает деацетилирование гистонов способом, аналогичным действию ингибиторов гистондеацетилаз, связанных с повышенной возбудимостью нейронов. Эти результаты могут объяснить хорошо известный гипоалгезический эффект физических упражнений [26]. Выяснилось, что мышцы имеют эпигенетическую память, которая влияет на их рост. Несколько недель силовых тренировок увеличивают мышечную массу и снижают уровень метилирования многих генов. Некоторые из этих генов остаются гипометилированными в течение нескольких недель после окончания тренировки, даже если размер мышц вернулся к исходному. После второго периода тренировки (через 8 нед после окончания первого) многие гены показывают еще более быстрое деметилирование [30]. Это, по-видимому, означает, что короткая укрепляющая программа эпигенетически стимулирует мышцы и способствует лучшей реакции на последующие программы тренировок.

Ингибирование гистондеацетилаз способствует экспрессии нейротрофического фактора BDNF (brain-derived neurotrophic factor), который осуществляет связь между физическими упражнениями и функциями мозга. Экспрессия BDNF увеличивается после физической активности, опосредует синоптическую пластичность и улучшает когнитивные функции. Однако уровни BDNF повышены в сыворотке и плазме пациентов с фибромиалгией. Дальнейшее их повышение после тренировки может, таким образом, объяснить ухудшение симптомов, наблюдаемое у некоторых пациентов с хронической болью. Механизм двойного действия BDNF не получил объяснения. У пациентов с фибромиалгией найдены несколько по-разному метилированных участков в гене *BDNF*, контролирующем синаптическую передачу сигналов и возбудимость нейронов. Возможно, разные эпигенетические механизмы по-разному кодируют экспрессию или функции BDNF в разных регионах (например, в центральной нервной системе и периферических нервах) [26].

У здоровых людей регулярная физическая активность связана с повышением метилирования гена провоспалительного цитокина TNF и снижением метилирования гена противовоспалительно-го интерлейкина-10 (IL-10) [31]. Это подтверждает, что физическая активность играет положительную роль в регуляции воспаления. Метилирова-

ние всего генома снижено в биоптатах скелетных мышц, полученных у здоровых малоподвижных мужчин и женщин после острой физической нагрузки. Упражнения индуцировали дозозависимую экспрессию белков PGC-1 α (proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 α), PDK4 (pyruvate dehydrogenase kinase, isoenzyme 4) и PPAR- δ (peroxisome proliferator-activated receptor delta), а также выраженное гипометилирование промоторов соответствующих генов. Активация генов, связанная с динамическим изменением метилирования ДНК в скелетных мышцах, означает, что гипометилирование ДНК является ранним событием в индуцированной сокращением мышц активации генов. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что как однократная нагрузка, так и регулярная физическая активность вызывают изменения в генах, которые регулируют ноцицептивные процессы, страх и стрессовые реакции, а также патофизиологию невропатий и хронических заболеваний. Физическая активность действует аналогично множеству лекарств, которые таргетируют множество механизмов на разных уровнях одновременно [26].

Эпигенетика предоставляет биологические маркеры, которые можно использовать для измерения биологических эффектов таких широко используемых методов лечения, как физическая активность и физические упражнения. Сочетание клинических оценок с измерением эпигенетических маркеров расширит понимание этих вмешательств. Эпигенетические маркеры могут обеспечить новые лекарственные мишени.

МикроРНК (miR) регулируют экспрессию мРНК на посттранскрипционном уровне, связываются с мРНК-мишенями и дестабилизируют и/или деградируют их, что приводит к снижению трансляции. Выявлена значительная роль микроРНК в пластичности скелетных мышц [32] и межиндивидуальной вариативности адаптивного мышечного ответа на силовые тренировки [33].

Для скрининга ответа на силовые тренировки молодые мужчины выполняли упражнения на тренажере для сгибания рук. После скрининга участники с сильным (респондеры) и слабым (нереспондеры) ответом провели 12-недельные силовые тренировки на сгибание и разгибание колена. Упражнения увеличили площадь поперечного сечения двуглавой мышцы плеча, четырехглавой мышцы и подколенных сухожилий. Анализ экспрессии 800 микроРНК в биоптатах мышцы *vastus lateralis*

до и через 3 ч после тренировки обнаружил 17 miR (особенно 23b-3p, 26a-5p, 32-5p, 148b-3p и 376a-3p), дифференциально экспрессирующихся у респондеров и нереспондеров на исходном уровне, 23 miR (особенно let-7a-5p, 95, 148a-3p 376a -3p) и 26 miR (особенно 30d-5p и 376a-3p) — после острых и хронических силовых тренировок соответственно, что указывает на участие микроРНК в адаптации скелетных мышц к тренировкам. Уровень экспрессии miR-95 снижался после физической нагрузки только у респондеров [33]. Этот результат согласуется с результатами D.A. Rivas и соавт. [34], которые показали, что уровень экспрессии miR-95-3p снижается после тренировки у молодых, но не у старых участников. E. Zacharewicz и соавт. [35] исследовали экспрессию 754 микроРНК и обнаружили изменение уровней экспрессии 13 miR, регулирующих белковый синтез в мышцах, после острых силовых тренировок как у молодых, так и пожилых участников.

Известно, что некоторые факторы, влияющие на чувствительность мышц к тренировкам, изменяют базовую экспрессию miRNA. Например, старение обычно ассоциируется со сниженной способностью вызывать мышечную гипертрофию в ответ на силовые тренировки, и у пожилых людей наблюдается сниженная экспрессия микроРНК по сравнению с молодыми [34]. Например, экспрессия miR-26a-5p снижается у лиц старшего возраста по сравнению с молодыми людьми [33]. В исследованиях влияния хронических силовых тренировок на экспрессию микроРНК в скелетных мышцах продемонстрировано снижение экспрессии miR-1 и miR-133b у пожилых людей [36]. Экспрессия miR-29 с возрастом повышается в скелетных мышцах и изменяет уровни экспрессии маркеров миогенеза, роста мышц и старения (уровни IGF-1 и p85α снижаются, уровни SA-βgal, p16Ink4A и p53 повышаются) [37]. Это означает, что снижение экспрессии miR-29a после силовых тренировок положительно влияет на скелетные мышцы, а повышение способствует потере мышечной массы и старению. MiR-136-5p и miR-376a-3p дифференциально экспрессируются на исходном уровне и после острых и хронических силовых тренировок. Эти микроРНК могут способствовать адаптивной изменчивости скелетных мышц в ответ на силовые упражнения [33].

МАРКЕРЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Клетки периферической крови являются доступной средой, в которой можно визуализировать

вызванные физическими упражнениями изменения глобальной генной экспрессии. Идентифицирована сигнатура моноклеарных клеток периферической крови, представленная изменениями генной экспрессии в ответ на стандартный протокол тренировок на выносливость, в частности генетические классификаторы изменчивости поглощения кислорода (VO_2). У нетренированных людей дифференциально экспрессируются 211 транскриптов, связанных в основном с иммунной функцией, клеточным циклом, развитием и ростом [38]. Тренировки на выносливость способствуют системной адаптации, которая приводит к активации аэробного метаболического пути в мышечных клетках и в конечном итоге к лучшему усвоению кислорода. Будучи тренируемым фенотипом, индивидуальный максимальный прирост VO_2 имеет значительный генетический вклад (~47%) и широкий диапазон ответа на тренировки у людей со сходными фенотипическими характеристиками. Индивиды с высоким и низким ответом VO_2 на тренировку имеют разные паттерны экспрессии мышечных генов. Анализ дифференциально экспрессируемых генов моноклеарных клеток периферической крови показал, что активация острого воспалительного ответа напрямую зависит от интенсивности упражнений. Эффект тренировок ослабляет активность связанных с воспалением транскрипционных сетей, что согласуется со снижением воспаленного состояния, о котором свидетельствует снижение уровней маркеров воспаления TNF-α и IL-6 в сыворотке крови и экспрессии провоспалительных генов, кодирующих рецепторы RAGE (receptors for advanced glycation end-product), субъединицу NADPH-оксидазы p47phox, iNOS, MCP-1 и NF-κB p65.

После интенсивной физической нагрузки происходит высвобождение бесклеточной ДНК и микроРНК из различных тканей в циркуляцию. Упражнения активируют экспрессию генов с выраженной противовоспалительной функцией *ARG1*, *SOCS3*, *DUSP1*, *ORM*, *IRAK3* и *GJB6* [39]. Изучая динамику регуляторных сетей микроРНК-мРНК во время физической нагрузки и последующего периода восстановления, A.G. Tonevitsky и соавт. [40] обнаружили дифференциально экспрессируемые микроРНК и их известные мРНК-мишени. Полученные данные свидетельствуют о том, что miR-21-5p регулирует мРНК *TGFBR3*, *PDGFD* и *PPM1L*, miR-24-2-5p — *MYC* и *KCNJ2*, а miR-27a-5p — *ST3GAL6*. Мишенями miR-181a-5p являются гены *ROPN1L* и *SLC37A3* [40].

Все эти мРНК участвуют в ответе на физические нагрузки, включая иммунную функцию, апоптоз, мембранный транспорт белков и регуляцию транскрипции.

Молекулярные классификаторы физической нагрузки включают в себя ряд некодирующих молекул, которые могут быть связующими элементами различных транскрипционных сетей. Некодирующие РНК (нкРНК) являются регуляторами транскрипции в многочисленных биологических процессах, включая иммунный ответ и адаптацию, вызванную тренировкой. Среди дифференциально экспрессируемых микроРНК, контролирующих сети мРНК в клетках крови в ответ на острые физические нагрузки, идентифицированы miR-21-5p (зрелая форма miR-21), miR-223, miR-29c, miR-let-7f-1 и miR-233. Уровни циркулирующих miR-21 и miR-223 повышаются после одной тренировки на выносливость. Анализ мРНК, регулируемых miR, показал активацию тренировки реакций, связанных с иммунитетом/воспалением (гибель клеток, стрессовый ответ, пролиферация, убиквитиноповрежденный протеолиз). MiR-21 активирует NF-κB-TLR-сигналинг, что приводит к повышенной секреции провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α. Активированы также все малые ядерные РНК, что указывает на усиление биогенеза рибосомальной РНК при острой физической нагрузке [38].

Таким образом, мононуклеарные клетки периферической крови несут важную геномную информацию, выступая в качестве биосенсоров системной среды, и содержат транскрипционную сигнатуру из 211 транскриптов, реагирующую на тренировку, которая может быть связана с контролем и восстановлением иммунной функции, синтеза белка, клеточного цикла, развития и роста. Кроме того, базовая транскрипционная сигнатура (98 транскриптов) связана с изменениями VO_2 , что указывает на причинно-следственные связи между геномными взаимодействиями и фенотипическим ответом на тренировки [38]. Транскрипционные изменения в клетках периферической крови совпадают с основными механизмами, потенциально контролирующими физиологическую адаптацию, вызванную тренировкой. Одним из преимуществ улучшения состояния здоровья при хронических упражнениях легкой и средней интенсивности является улучшение иммунной функции. Клеточный сигналинг и связь между физической нагрузкой и клеточными реакциями на нее все еще далеки от полной оценки. Знание этих основополагающих

механизмов позволит разработать оптимальные протоколы реабилитации для улучшения результатов лечения пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение молекулярно-генетических основ механотрансдукции и механотерапии позволит идентифицировать гены и молекулы, уровни экспрессии которых могут служить биомаркерами эффективности регенеративно-реабилитационных мероприятий. Эти знания дадут возможность оптимизировать программы терапии, выбрать правильное направление упражнений и других реабилитационных воздействий, чтобы улучшить состояние пациентов, ускорить восстановление дефектов и травм и не нанести вреда пациентам. Связь между механическими сигналами, механотрансдукцией и экспрессией генов только недавно стала объектом экспериментальных исследований. Регенеративная реабилитация может многое предложить в области ортопедии. Воздействие механических сил оказывает позитивное влияние на заживление и регенерацию. Для разработки программ реабилитации для конкретных пациентов необходима интеграция фундаментальных научных открытий, чтобы расширить понимание механики на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях, что в конечном итоге приведет к улучшению результатов лечения. Ранняя мобилизация и реабилитация, начатая в условиях стационара при различных клинических состояниях, приводит к сокращению времени госпитализации и улучшению функции. Однако точных данных о дозировании механической нагрузки на заживающую ткань с адекватной частотой, продолжительностью, величиной и типами нагрузок недостаточно для получения оптимального результата.

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

молекул, участвующих в механотрансдукции, может выявить новые мишени для терапевтического вмешательства при расстройствах механотрансдукции и стимуляции регенерации костно-мышечных тканей. Фармакологические средства для «таргетирования» механочувствительных реакций могут повысить эффективность соответствующей механотерапии, что приведет к синергическому усилению анаболического стимула по сравнению с только фармакологическим вмешательством и только механотерапией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Author contribution. S.G. Shcherbak, A.S. Golota — manuscript writing; S.V. Makarenko, A.M. Sarana — revision and manuscript writing; T.A. Kamilova — literature search and analysis, scientific 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.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rando TA, Ambrosio F. Regenerative rehabilitation: applied biophysics meets stem cell therapeutics. *Cell Stem Cell*. 2018; 22(3):306–309. doi: 10.1016/j.stem.2018.02.003

2. Thompson WR, Scott A, Loghmani MT, et al. Understanding mechanobiology: physical therapists as a force in mechanotherapy and musculoskeletal regenerative rehabilitation. *Phys Ther*. 2016;96(4):560–569. doi: 10.2522/ptj.20150224

3. Dunn SL, Olmedo ML. Mechanotransduction: relevance to physical therapist practice—understanding our ability to affect genetic expression through mechanical forces. *Phys Ther*. 2016;96(5): 712–721. doi: 10.2522/ptj.20150073

4. Becker C, Lord SR, Studenski SA, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomized, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(12):948–957. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00298-3

5. Curtis CL, Goldberg A, Kleim JA, Wolf SL. Translating genomic advances to physical therapist practice: a closer look at the nature and nurture of common diseases. *Physical Therapy*. 2016;96(4):570–580. doi: 10.2522/ptj.20150112

6. Chen YW, Gregory C, Ye F, et al. Molecular signatures of differential responses to exercise trainings during rehabilitation. *Biomed Genet Genom*. 2017;2(1). doi: 10.15761/BGG.1000127

7. Martone AM, Marzetti E, Calvani R, et al. Exercise and protein intake: a synergistic approach against sarcopenia. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2672435. doi: 10.1155/2017/2672435

8. Landi F, Calvani R, Tosato M, et al. Protein intake and muscle health in old age: from biological plausibility to clinical evidence. *Nutrients*. 2016;8(5):295. doi: 10.3390/nu8050295

9. World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva, Switzerland: WHO; 2010. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44399/1/9789241599979_eng.pdf

10. Cartee GD, Hepple RT, Bamman MM, Zierath JR. Exercise promotes healthy aging of skeletal muscle. *Cell Metabolism*. 2016;23(6):1034–1047. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.007

11. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(3):197–207. doi: 10.1002/jcsm.12043

12. Nunes PR, Barcelos LC, Oliveira AA, et al. Effect of resistance training on muscular strength and indicators of abdominal adiposity, metabolic risk, and inflammation in postmenopausal women: controlled and randomized clinical trial of efficacy of training volume. *Age*. 2016;38(2):40. doi: 10.1007/s11357-016-9901-6

13. Facer-Childs E, Brandstaetter R. The impact of circadian phenotype and time since awakening on diurnal performance in athletes. *Current Biology*. 2015;25(4):518–522. doi: 10.1016/j.cub.2014.12.036

14. Marzetti E, Calvani R, Cesari M, et al. Operationalization of the physical frailty & sarcopenia syndrome: rationale and clinical implementation. *Transl Med UniSa*. 2016;13:29–32.

15. Corona BT, Rivera JC, Greising SM. Inflammatory and physiological consequences of debridement of fibrous tissue after volumetric muscle loss injury. *Clin Transl Sci*. 2018;11(2):208–217. doi: 10.1111/cts.12519

16. Rivera JC, Corona BT. Muscle-related disability following combat injury increases with time. *US Army Med Dep J*. 2016;30–34.

17. Greising SM, Warren GL, Southern WM, et al. Early rehabilitation for volumetric muscle loss injury augments endogenous regenerative aspects of muscle strength and oxidative capacity. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):173. doi: 10.1186/s12891-018-2095-6

18. Aurora A, Roe JL, Corona BT, Walters TJ. An acellular biologic scaffold does not regenerate appreciable de novo muscle tissue in rat models of volumetric muscle loss injury. *Biomaterials*. 2015;67:393–407. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.07.040

19. Quarta M, Cromie M, Chacon R, et al. Bioengineered constructs combined with exercise enhance stem cell-mediated treatment of volumetric muscle loss. *Nat Commun*. 2017;8:15613. doi: 10.1038/ncomms15613

20. Corona BT, Wenke JC, Ward CL. Pathophysiology of volumetric muscle loss injury. *Cells Tissues Organs*. 2016;202(3-4): 180–188. doi: 10.1159/000443925

21. Garg K, Ward CL, Rathbone CR, Corona BT. Transplantation of devitalized muscle scaffolds is insufficient for appreciable de novo muscle fiber regeneration after volumetric muscle loss injury. *Cell Tissue Res.* 2014;358(3):857–873. doi: 10.1007/s00441-014-2006-6
22. Hurtgen BJ, Ward CL, Garg K, et al. Severe muscle trauma triggers heightened and prolonged local musculoskeletal inflammation and impairs adjacent tibia fracture healing. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2016;16(2):122–134.
23. Sadtler K, Estrellas K, Allen BW. Developing a pro-regenerative biomaterial scaffold microenvironment requires T-helper 2 cells. *Science.* 2016;352(6283):366–370. doi: 10.1126/science.aad9272
24. Lai S, Panarese A, Lawrence R, et al. A murine model of robotic training to evaluate skeletal muscle recovery after injury. *Med Sci Sport Exerc.* 2017;49(4):840–847. doi: 10.1249/MSS.0000000000001160
25. Gottardi R, Stoddart MJ. Regenerative rehabilitation of the musculoskeletal system. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26(15):e321–e323. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00220
26. Polli A, Ickmans K, Godderis L, Nijs J. When environment meets genetics: a clinical review of the epigenetics of pain, psychological factors, and physical activity. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019;100(6):1153–1161. doi: 10.1016/j.apmr.2018.09.118
27. Bianchi M, Renzini A, Adamo S, Moresi V. Coordinated actions of microRNAs with other epigenetic factors regulate skeletal muscle development and adaptation. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):E840. doi: 10.3390/ijms18040840
28. Denham J, Marques FZ, O'Brien BJ, Charchar FJ. Exercise: putting action into our epigenome. *Sports Med.* 2014;44(2):189–209. doi: 10.1007/s40279-013-0114-1
29. Brown WM. Exercise-associated DNA methylation change in skeletal muscle and the importance of imprinted genes: a bioinformatics meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2015;49(24):1568–1578. doi: 10.1136/bjsports-2014-094073
30. Seaborne RA, Strauss J, Cocks M, et al. Human skeletal muscle possesses an epigenetic memory of hypertrophy. *Sci Rep.* 2018;8(1):1898. doi: 10.1038/s41598-018-20287-3
31. Horsburgh S, Robson-Ansley P, Adams R, Smith C. Exercise and inflammation-related epigenetic modifications: focus on DNA methylation. *Exerc Immunol Rev.* 2015;21:26–41.
32. Kirby TJ, Chaillou T, McCarthy JJ. The role of microRNAs in skeletal muscle health and disease. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2015;20:37–77.
33. Ogasawara R, Akimoto T, Umeno T, et al. MicroRNA expression profiling in skeletal muscle reveals different regulatory patterns in high and low responders to resistance training. *Physiol Genomics.* 2016;48(4):320–324. doi: 10.1152/physiolgenomics.00124.2015
34. Rivas DA, Lessard SJ, Rice NP, et al. Diminished skeletal muscle microRNA expression with aging is associated with attenuated muscle plasticity and inhibition of IGF-1 signaling. *FASEB J.* 2014;28(9):4133–4147. doi: 10.1096/fj.14-254490
35. Zacharewicz E, Della Gatta P, Reynolds J, et al. Identification of microRNAs linked to regulators of muscle protein synthesis and regeneration in young and old skeletal muscle. *PLoS One.* 2014;9(12):e114009. doi: 10.1371/journal.pone.0114009
36. Zhang T, Birbrair A, Wang ZM, et al. Improved knee extensor strength with resistance training associates with muscle specific miRNAs in older adults. *Exp Gerontol.* 2015;62(1):7–13. doi: 10.1016/j.exger.2014.12.014
37. Hu Z, Klein JD, Mitch WE, et al. MicroRNA-29 induces cellular senescence in aging muscle through multiple signaling pathways. *Aging.* 2014;6(3):160–175. doi: 10.18632/aging.100643
38. Dias RG, Silva MS, Duarte NE, et al. PBMCs express a transcriptome signature predictor of oxygen uptake responsiveness to endurance exercise training in men. *Physiol Genomics.* 2015;47(2):13–23. doi: 10.1152/physiolgenomics.00072.2014
39. Abbasi A, Hauth M, Walter M, et al. Exhaustive exercise modifies different gene expression profiles and pathways in LPS-stimulated and un-stimulated whole blood cultures. *Brain Behav Immun.* 2014;39:130–141. doi: 10.1016/j.bbi.2013.10.023
40. Tonevitsky AG, Maltseva DV, Abbasi A, et al. Dynamically regulated miRNA-mRNA networks revealed by exercise. *BMC Physiol.* 2013;13:9. doi: 10.1186/1472-6793-13-9

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор;
адрес: Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9;
e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

Соавторы:

Макаренко Станислав Вячеславович, ассистент кафедры; e-mail: st.makarenko@gmail.com;
eLibrary SPIN: 8114-3984;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1595-6668>

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

Голота Александр Сергеевич, к.м.н., доцент;
e-mail: golotaa@yahoo.com;
eLibrary SPIN: 7234-7870;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

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

AUTHOR'S INFO

The author responsible for the correspondence:

Sergey G. Scherbak, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 7/9 Universitetskaya nab., 199034, Saint Petersburg, Russia; e-mail: b40@zdrav.spb.ru;
eLibrary SPIN: 1537-9822;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

Coauthors:

Stanislav V. Makarenko, Assistant Lecturer;
e-mail: st.makarenko@gmail.com;
eLibrary SPIN: 8114-3984;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1595-6668>

Tatyana A. Kamilova, Ph.D.;
e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

Alexander S. Golota, M.D., Ph.D., Associate Professor;
e-mail: golotaa@yahoo.com;
eLibrary SPIN: 7234-7870;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

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

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© А.С. Зотов¹, Э.Р. Сахаров¹, С.В. Королёв¹, О.В. Дракина², Р.И. Хабазов¹, А.В. Троицкий¹

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

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

Фибрилляция предсердий — одно из самых распространенных нарушений ритма сердца, наблюдаемых в клинической практике. Несмотря на успехи в диагностике и лечении, фибрилляция предсердий остается одной из ведущих причин сердечно-сосудистой летальности и заболеваемости. Кроме того, фибрилляция предсердий достаточно часто сочетается с другой патологией сердечно-сосудистой системы и является маркером неблагоприятного исхода. Несколько проведенных ранее исследований продемонстрировали снижение выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, у которых не проводилось хирургическое лечение аритмии. Согласно другим данным, наличие предоперационной фибрилляции предсердий среди пациентов, перенесших изолированную операцию аортокоронарного шунтирования, было связано со значительно более высокими показателями основных послеоперационных осложнений. На сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что отсутствие хирургического лечения фибрилляции предсердий во время операции коронарного шунтирования является фактором риска повышенной госпитальной летальности, послеоперационной заболеваемости и приводит к снижению долгосрочной выживаемости. Проведенные исследования подтверждают необходимость хирургической абляции фибрилляции предсердий во время коронарной реваскуляризации с целью снижения как краткосрочной, так и отдаленной послеоперационной смертности и поздних осложнений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; ишемическая болезнь сердца; аортокоронарное шунтирование; абляция легочных вен.

Для цитирования: Зотов А.С., Сахаров Э.Р., Королёв С.В., Дракина О.В., Хабазов Р.И., Троицкий А.В. Фибрилляция предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца: современное состояние проблемы. *Клиническая практика*. 2021;12(4):66–74. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract84464>

Поступила 01.11.2021

Принята 15.12.2021

Опубликована 21.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из самых распространенных нарушений ритма сердца, наблюдаемое в клинической практике и обуславливающее повышенный риск смертности и заболеваемости от всех причин [1]. Кроме того, ФП достаточно часто сочетается с другой патологией сердечно-сосудистой системы и является маркером неблагоприятного исхода [2, 3]. Несколько проведенных ранее исследований продемонстрировали снижение выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца, у которых во время операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) не проводилась коррекция аритмии [4–6]. Согласно другим работам [7, 8], выполнение хирургической абляции во время АКШ сопровождается сниже-

нием 30-дневной смертности, частоты инсультов и транзиторных ишемических атак в течение первого года наблюдения.

Механизм ФП у пациентов с ишемической болезнью сердца недостаточно определен и может отличаться при наличии структурной патологии клапанов сердца или в их отсутствии [9]. Исследования показали, что ишемия предсердий может приводить к ФП из-за неоднородности процессов проводимости и реполяризации [10, 11]. До 10% пациентов, перенесших изолированное АКШ, имеют в анамнезе ФП [12], и выполнение одной только хирургической реваскуляризации, как правило, бывает недостаточно для стойкого восстановления синусового ритма. Восстановление синусового ритма после операции АКШ может наблюдаться в 2/3 слу-

ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

© A.S. Zotov¹, E.R. Sakharov¹, S.V. Korolev¹, O.V. Drakina², R.I. Khabazov¹, A.V. Troitsky¹

¹ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

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

Atrial fibrillation is one of the most common types of cardiac arrhythmia observed in clinical practice. Despite advances in the diagnosis and treatment, atrial fibrillation remains one of the leading causes of cardiovascular mortality and morbidity. In addition, atrial fibrillation is quite often combined with other pathologies of the cardiovascular system and is a marker of an unfavorable outcome. Several previous studies have demonstrated reduced survival in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation who have not undergone surgery for arrhythmia. According to other data, the presence of preoperative atrial fibrillation among patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting was associated with significantly higher rates of major postoperative complications. Nowadays, no one doubts the fact that atrial fibrillation during a coronary artery bypass surgery is a risk factor for increased hospital mortality, postoperative morbidity and leads to a decrease in the long-term survival. The studies confirm the necessity of surgical ablation for atrial fibrillation during coronary revascularization to reduce both short-term and long-term postoperative mortality and late complications.

Keywords: atrial fibrillation; ischemic heart disease; coronary artery bypass grafting; pulmonary vein ablation.

For citation: Zotov AS, Sakharov ER, Korolev SV, Drakina OV, Khabazov RI, Troitsky AV. Atrial Fibrillation in Patients with Coronary Heart Disease: Current State of the Problem. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(4):66–74. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract84464>

Submitted 01.11.2021

Revised 15.12.2021

Published 21.12.2021

чаев, но, как правило, носит временный характер с последующим развитием рецидива [13, 14].

Таким образом, ФП, оставленная без коррекции во время коронарного шунтирования, является фактором риска повышенной госпитальной летальности, послеоперационной заболеваемости и приводит к снижению долгосрочной выживаемости [2–4, 6, 13, 15]. В работе M. Quader и соавт. [4] было показано увеличение смертности более чем на 20% после АКШ у пациентов с исходной ФП. Наличие предоперационной ФП среди пациентов, перенесших изолированную операцию АКШ, было связано со значительно более высоким риском основных послеоперационных осложнений, в частности с увеличением вдвое риска развития инсульта, что было документально подтверждено в исследовании N. Ad и соавт. [15].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Создание миокардиальных линий абляции с целью лечения предсердных аритмий впервые экспериментально выполнено J.M. Williams и соавт. [16], о чем прозвучало в докладе на ежегодном

собрании Американской ассоциации торакальных хирургов (American Association for Thoracic Surgery, AATS) в 1980 г. В 1987 г., после лабораторных и клинических исследований, J.L. Cox выполнил первую хирургическую абляцию при ФП: процедура получила название «лабиринт I». К 1991 г. автор сообщил о 22 успешных случаях [17]. Подвергаясь модификации в последующие годы, операция превратилась в процедуру «лабиринт III», более известную как операция «cut-and-sew» (режу и шью) [18], которая широко применялась в клинической практике [19]. Дальнейшее усовершенствование техники «лабиринта III» стало возможным благодаря разработке новых источников энергии [20–23]. R.J. Damiano и соавт. [24] путем комбинации радиочастотной энергии и криоабляции для создания линий повреждения заменили некоторые разрезы при процедуре «лабиринт III», обосновав тем самым наиболее облегченную (легко выполнимую) версию операции — «лабиринт IV» (Cox-Maze IV). В конечном итоге, наборы наносимых линий повреждений Cox-Maze IV развились до современной, всем известной формы [24, 25]. Скорость, простота выполнения и эффективность метода обеспечили

его развитие при соблюдении электрофизиологических принципов J.L. Cox и соавт. [26].

Лечение ФП с помощью хирургической абляции основано на двух электрофизиологических принципах. Во-первых, любые патологические электрические триггеры (возникающие в легочных венах, задней стенке левого предсердия и в других местах) должны быть изолированы от остальной части левого предсердия. Во-вторых, для поддержания электрической волны *macro re-entry* требуется большая смежная область предсердной ткани. Создавая электрически неактивные зоны при помощи абляционных линий, формируют единственный путь, по которому распространяется электрический импульс от синусового узла к желудочкам сердца, тем самым волна *macro re-entry* прерывается, и восстанавливается нормальное проведение и деполяризация предсердий и желудочков [27].

Равнозначные данные свободы от ФП наблюдаются при сравнении операций «лабиринт III» и «лабиринт IV», но благодаря внедрению альтернативных источников энергии операция «лабиринт IV» ассоциировалась с более коротким временем процедуры и меньшим количеством послеоперационных осложнений [28]. Позднее M.R. Schill и соавт. [29] сообщили о результатах одноцентрового исследования, в котором пациенты, направленные на АКШ и процедуру «лабиринт IV», показали 98% свободу от предсердных тахикардий в течение одного года, а исследование, опубликованное доктором N. Ad и соавт. [30], свидетельствовало о том, что выполнение операции «лабиринт IV» в сочетании с вмешательством на аортальном клапане или с операцией АКШ не приводит к увеличению заболеваемости или смертности в послеоперационном периоде.

Хирургическое лечение ФП в последнее время приобретает все более заметную роль в кардиохирургической практике. Проведенные исследования подтверждают необходимость проведения хирургической абляции ФП во время коронарного шунтирования с целью снижения как краткосрочной, так и отдаленной послеоперационной смертности и поздних осложнений. Тем не менее анализ базы данных Общества торакальных хирургов (Society of Thoracic Surgeons, STS) выявил закономерность: вероятность абляции у пациентов с ФП и пороками митрального клапана приближалась к 60%, что намного превышает статистику при операции на аортальном клапане — 31 и 26% при коронарной реваскуляризации [31], а в обзорной работе V. Badhwar

и соавт. [7] показано, что в США абляция у пациентов, направленных на АКШ, выполнялась в 32,8% случаев.

Несмотря на эти убедительные данные, только 1/3 пациентов получает хирургическую абляцию по поводу ФП во время операции шунтирования коронарных артерий [7]. Операция «лабиринт» имеет самый высокий уровень успеха в восстановлении синусового ритма, но требует проведения атриотомии. Как следствие, многие хирурги не проводят абляцию, выполняя стандартную операцию АКШ, где нет необходимости открывать левое и правое предсердия. Другая часть хирургов предпочитает проведение изоляции только устьев легочных вен, т.е. более ограниченного набора поражений левого предсердия [9].

Анализируя проведенные ранее исследования, все схемы абляционных поражений у пациентов, подвергавшихся операции АКШ, можно разделить на несколько стратегий:

- 1) изоляцию устьев легочных вен;
- 2) изоляцию устьев легочных вен с дополнительными абляционными линиями (*non-box*);
- 3) абляцию по схеме *box lesion*;
- 4) биатриальную схему, выполненную с применением альтернативных источников энергии (операция «лабиринт IV») или с использованием техники *cut-and-sew* (операция «лабиринт III»).

Исходя из этих стратегий абляции, мы и попробуем проанализировать результаты опубликованных ранее работ.

Результаты операций «лабиринт III/IV»

Следует отметить, что проспективных рандомизированных исследований, изучающих результаты операций «лабиринт III» и «лабиринт IV», на сегодняшний день нет. Было выполнено несколько крупных исследований, в которых изучались результаты операции «лабиринт» во время АКШ. R.J. Damiano и соавт. [32] опубликовали одну из самых ранних серий, посвященных хирургическому лечению ФП у пациентов с АКШ с использованием техники *cut-and-sew*. Имплантация кардиостимулятора потребовалась 9 (19%) пациентам в послеоперационном периоде. Свобода от ФП составила 100% через 10 лет наблюдения. Был задокументирован только один рецидив ФП, который произошел через 10,5 лет после операции [32].

В 2017 г. группа авторов под руководством M.R. Schill сообщила о результатах процедуры «лабиринт IV» с сопутствующим коронарным шунти-

рованием. Абляция выполнялась с применением радиочастотного оборудования и устройств для криоабляции [29]. В этом исследовании свобода от предсердных тахикардий составила 98 и 76% через 1 и 5 лет соответственно [29]. Частота послеоперационной имплантации кардиостимулятора снизилась с 19 до 10%.

Еще в одном исследовании, проведенном коллективом под руководством доктора N. Ad [33], свобода от аритмии составила 83% через 1 год после операции. В более поздней статье F.C. Tsai и соавт. [34] сообщили о 91% свободе от ФП при среднем сроке наблюдения 3,2 года при проведении абляции с использованием радиочастотной энергии и криотермии одновременно с АКШ у 23 пациентов.

Результаты изоляции легочных вен

Опубликованы два проспективных рандомизированных исследования, в которых представлены данные о результатах изоляции легочных вен (ЛВ) при проведении операции АКШ [35, 36].

Е. Pokushalov и соавт. [35] сообщили об исследовании с участием пациентов с пароксизмальной ФП в анамнезе, направленных на шунтирование коронарных артерий. Пациенты были рандомизированы в группу АКШ ($n=17$) или АКШ с изоляцией ЛВ ($n=18$). Имплантируемые петлевые регистраторы использовали для наблюдения за пациентами; бремя ФП более 0,5% в течение одного месяца расценивалось как рецидив ФП. Через 18 мес 89% пациентов в группе АКШ с изоляцией ЛВ не имели ФП в сравнении с 47% в группе изолированного АКШ ($p=0,007$) [35].

В другом исследовании того же коллектива, но под руководством А. Cherniavsky [36], 95 пациентов с персистирующей формой ФП были рандомизированы на три группы: АКШ + изоляция ЛВ ($n=31$), АКШ + процедура модифицированного «мини-лабиринта» (без создания схемы box lesion, $n=30$) и изолированное АКШ ($n=34$). При среднем сроке наблюдения 14,4±9,7 (диапазон от 3 до 24) месяцев отсутствие предсердной тахикардии составило 86% в группе АКШ + модифицированный «мини-лабиринт», 80% в группе АКШ + изоляция ЛВ и 44% в группе изолированного лечения [36].

В другой работе Е. Pokushalov и соавт. [37] сообщили о результатах лечения 72 пациентов с пароксизмальной ФП. Ирригационная биполярная радиочастотная система использовалась для изоляции ЛВ во время искусственного кровообращения. Свобода от ФП составила 72% через один год.

Интересные данные предоставила группа под руководством В. Akrinar [38]. В исследование были включены пациенты как с пароксизмальной, так и с персистирующей формой ФП. Свобода от аритмии составила 83% у пациентов с пароксизмальной и 59% у пациентов с персистирующей ФП через один год [38].

S. Kainuma и соавт. в своей работе [39] сообщили о результатах лечения 54 пациентов с пароксизмальной ФП со средним сроком наблюдения 47±25 мес. Свобода от ФП составила 88 и 84% через 12 и 24 мес соответственно.

Имеется несколько исследований, посвященных выполнению изоляции ЛВ с коронарным шунтированием на работающем сердце [38, 40].

Достаточно противоречивы данные об имплантации электрокардиостимуляторов после изоляции ЛВ — от 0 до 13%, по данным разных авторов [36, 40].

Результаты изоляции легочных вен с нанесением дополнительных линий («non-box»)

Доступно несколько исследований, в которых представлены результаты изоляции ЛВ с нанесением дополнительных абляционных линий (без формирования схемы «box lesion») у пациентов, направленных на коронарное шунтирование. Данный подход объединяет работы, в которых наносились дополнительные абляционные линии без изоляции задней стенки левого предсердия [36, 41–44].

Как уже было сказано выше, группой специалистов под руководством А. Cherniavsky [36] были изучены результаты абляции у 95 пациентов с персистирующей формой ФП. При среднем сроке наблюдения 14,4±9,7 мес свобода от аритмии составила 80% в группе изоляции ЛВ с сопутствующей АКШ, 86% ($p=0,27$) в группе модифицированного «мини-лабиринта» и 44% ($p=0,008$) в группе изолированного АКШ [36].

В рандомизированном исследовании PRAGUE-12 [45] 224 пациентам с сопутствующей ФП требовалось оперативное лечение по поводу клапанного порока сердца или ишемической болезни сердца. Пациенты были рандомизированы в две группы: с сопутствующей хирургической абляцией левого предсердия ($n=117$) и без абляции ($n=107$). В группе АКШ + хирургическая абляция было 23 пациента. Через год свобода от ФП составила 50% у пациентов, перенесших реваскуляризацию с хирургической абляцией, в то время как в группе изолированного АКШ — 33% ($p=0,342$) [45]. К сожалению, это исследование было ограничено тем, что мониторинг ритма проводился

с помощью спорадических электрокардиограмм и однократного суточного холтеровского мониторинга в течение первого года.

H.T. Sie и соавт. [46] сообщили о 200 случаях сопутствующей хирургической абляции, 13 пациентам было выполнено АКШ. Монополярная ирригационная радиочастотная энергия использовалась для создания эндокардиальных поражений. Свободу от ФП в среднем через 3,3 года после операции продемонстрировали 42% пациентов (5 из 13).

Z. Jiang и соавт. [44] использовали би- и монополярную радиочастотную абляцию для создания комплексов абляционных поражений при проведении АКШ на работающем сердце и сообщили о 90% свободе от ФП у пациентов с пароксизмальной формой и 83% — у пациентов с персистирующей формой ФП в послеоперационном периоде ($29,8 \pm 10,2$ мес).

Представляют интерес исследования, в которых для формирования абляционных линий использовалась микроволновая энергия [47] или ультразвук высокой интенсивности [48], а свобода от ФП через 12 мес составила 72 и 85% соответственно [47, 48].

Что касается частоты имплантации кардиостимулятора при выполнении этой схемы абляции, то она варьирует в широких пределах — от 0 до 24% [9].

Результаты изоляции по схеме “box lesion”

Изучению результатов изоляции задней стенки левого предсердия по схеме “box lesion” было посвящено несколько исследований [49–51]. Ни в одном из них не сообщалось о рутинном закрытии ушка левого предсердия. В исследованиях применялись лазерная энергия, ультразвук высокой интенсивности или радиочастотная энергия с целью создания трансмуральных поражений. Согласно опубликованным данным, свобода от ФП составила 88; 79 и 83% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Предоперационная ФП связана с повышенным риском заболеваемости и смертности от всех причин у пациентов с ишемической болезнью сердца, направленных на операцию АКШ. Согласно современным представлениям, в этой группе пациентов следует рассмотреть возможность сопутствующей хирургической абляции [2–4, 6, 13, 15]. В рекомендациях STS по лечению ФП хирургическая абляция рекомендована во время сопутствующей изолированной операции АКШ (класс рекомендаций I) [52]. Авторы рекомендаций критически относятся

к тому факту, что многие хирурги предпочитали менее инвазивные подходы, например эпикардальную абляцию [52].

Проведенные исследования показали, что добавление хирургической абляции к кардиохирургической операции приводит к снижению относительного риска (ОР) 30-дневной смертности (ОР=0,92) и инсульта (ОР=0,84), но наблюдается некоторое увеличение случаев развития почечной недостаточности (ОР=1,12) и имплантации кардиостимулятора (ОР=1,33). Подобные результаты продемонстрированы в экспертном консенсусном документе Американской ассоциации торакальных хирургов, в котором говорится о снижении 30-дневной смертности у пациентов, направленных на коронарное шунтирование и абляцию [8]. Кроме того, за исключением более высокой частоты имплантации кардиостимулятора, не было обнаружено серьезных различий в послеоперационной заболеваемости или смертности при сравнении пациентов, перенесших операции на открытом сердце (АКШ, или протезирование аортального клапана, или обе процедуры) с сопутствующей хирургической абляцией или без нее [30].

Ни одно из исследований, приведенных в этом обзоре, не показало увеличение степени операционного риска при проведении абляции совместно с коронарным шунтированием. Кроме того, в трех рандомизированных исследованиях, сравнивающих сопутствующую хирургическую абляцию (изоляцию ЛВ или «модифицированный мини-лабиринт») во время проведения АКШ, не зарегистрировало различий в уровне периоперационной летальности и послеоперационной заболеваемости [35, 36, 45].

Тем не менее, согласно недавнему анализу базы данных STS, только 33% пациентов, направленных на АКШ с предоперационной ФП, была выполнена хирургическая абляция, причем изоляция ЛВ являлась наиболее распространенной и предпочтительной хирургической процедурой [7].

Операция «лабиринт III» является золотым стандартом с высоким уровнем свободы от аритмии в отдаленном периоде [32], однако техническая сложность процедуры не позволила получить ей широкое распространение. Применение альтернативных источников энергии значительно сократило время операции «лабиринт» и снизило частоту осложнений, что и привело к ее широкому клиническому распространению [28, 53, 54].

Проведенные работы показали, что сопутствующая хирургическая абляция с использованием

схемы операции «лабиринт III» или «лабиринт IV» оказалась наиболее успешной в отношении поддержания синусового ритма в группе пациентов, направленных на АКШ. В целом, более ограниченные процедуры абляции имели меньшую годовую эффективность, но наблюдались значимые различия в полученных результатах [9]. Создание полноценного трансмурального поражения является одним из ключевых моментов в хирургии ФП. М.С. Непп и соавт. [55] показали, что исключение только одной линии из схемы операции «лабиринт IV» (верхняя линия, соединяющая изолированные устья ЛВ) приводило к неполной изоляции задней стенки левого предсердия и имело значительно более высокую частоту рецидивов ФП по сравнению с пациентами, у которых была выполнена схема box lesion (свобода от наджелудочковых тахикардий 45% против 78% через 5 лет, $p=0,005$) [55]. Это косвенно подтверждалось в других исследованиях, которые показали, что даже реконструкция линии абляции в пределах 1 мм может быть достаточной для рецидива аритмии [56].

Необходимо отметить также, что в клинических рекомендациях AATS по хирургической абляции ФП рассматриваются только биполярные радиочастотные зажимы и устройства для криоабляции [8]. Вне клинических испытаний и научных работ не рекомендуется использование других источников энергии, поскольку они имели более низкие показатели купирования аритмии [57–60]. Так, например, в работе под руководством Н.Т. Sie и соавт. [46] применялась однополярная радиочастотная энергия для создания аппликационных линий. Свобода от ФП составила 43% при среднем сроке наблюдения 3,3 года. Применение униполярной энергии и применение схем отличных от box lesion могли бы объяснить этот низкий уровень свободы от аритмии.

Работа группы М. Haïssaguerre и соавт. [61] привела к тому, что абляция ЛВ стала доминирующей стратегией. Это дало хорошие клинические результаты у пациентов с пароксизмальной формой ФП, но, как показала практика, пациенты с персистирующей и длительно персистирующей формой ФП нуждались в более комплексных вмешательствах [62]. Изучение электрофизиологии привело к созданию большого количества хирургических техник, сосредоточенных на изоляции ЛВ с нанесением дополнительных линий абляции на левом предсердии. Подобные техники получили название «модифицированные наборы поражений опе-

рации лабиринт» (modified Maze lesion sets). Обзор литературы показал, что большинство хирургов использовали более ограниченный набор поражений в качестве хирургической техники абляции у пациентов, направленных на коронарное шунтирование. У отдельных пациентов, особенно с пароксизмальной ФП, этот подход дал приемлемые результаты [9].

Проведенные исследования демонстрируют свободу от ФП в течение года на уровне 72–88% для пациентов с пароксизмальной ФП, которым выполнялась изоляция ЛВ совместно с операцией АКШ. Однако отдаленные результаты могут быть намного скромнее [55].

М.С. Непп и соавт. [55] показали, что в серии операций АКШ с изоляцией ЛВ даже с нанесением дополнительных линий и подтверждением блока проведения во всех случаях свобода от ФП составила менее 45% через 5 лет. Это наблюдалось для пациентов как с пароксизмальной, так и непароксизмальной формой ФП, что позволяет предположить высокую частоту поздних рецидивов при использовании только изоляции ЛВ.

Анализ проведенных работ, посвященных абляции во время операции АКШ, демонстрирует значительную вариабельность дизайна проведенных исследований и полученных клинических результатов. Необходимо отметить отсутствие проспективных рандомизированных исследований и небольшое количество наблюдений в отдаленном периоде, а также тот факт, что часть работ основывается на наблюдении за малой количественной выборкой пациентов.

В современной литературе имеются многочисленные работы, посвященные изучению применения различных источников энергии при хирургической абляции, различных вариантов нанесения абляционных линий, а также результатам хирургической абляции и показаниям для проведения той или иной процедуры. К сожалению, сравнение результатов хирургической абляции у пациентов, перенесших АКШ, затруднено из-за перечисленных различий, а также времени и методологии последующего наблюдения.

Результаты многих работ временами кажутся неубедительными из-за технической, клинической или электрофизиологической неоднородности исследований:

- эти исследования включают пациентов, которым проводились дополнительные оперативные процедуры (например, пластика клапана);

- в исследования были включены пациенты с различными формами ФП, что приводит к определенной неоднородности в исследовательских работах;
- выбор наносимых линий широко варьировал — от выполнения изоляции ЛВ, различных модификаций box lesion до полной биатриальной схемы нанесения абляционных поражений;
- достаточно часто оценивались результаты на протяжении только 12 послеоперационных месяцев;
- неоднородность полученных результатов обусловлена также способом проведения самой операции АКШ: на работающем сердце или с применением метода искусственного кровообращения и количеством наносимых абляционных воздействий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, необходимо отметить, что в настоящее время не существует единого мнения относительно стратегии абляции во время операции АКШ (т.е. относительно отбора пациентов на оперативное лечение, набора абляционных поражений, выбора источника энергии и т.д.). Безусловно, в ближайшем будущем необходимо проведение многоцентровых исследований, которые позволят суммировать накопленный опыт и ответить на существующие вопросы относительно стратегии абляции у пациентов с ишемической болезнью сердца.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.С. Зотов, Э.Р. Сахаров — участие в лечении пациентов; А.С. Зотов, Э.Р. Сахаров, О.В. Дракина, С.В. Королёв — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; А.С. Зотов, Э.Р. Сахаров, С.В. Королёв — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; А.В. Троицкий, А.С. Зотов, Э.Р. Сахаров — участие в операционном процессе; А.В. Троицкий, Р.И. Хабазов, А.С. Зотов, Э.Р. Сахаров — руководство лечением пациентов и обсуждение результатов исследования. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. A.S. Zotov, E.R. Sakharov — treatment of patients; A.S. Zotov, E.R. Sakharov, O.V. Drakina, S.V. Korolev — processing and discussion of the results of the study, the manuscript writing;

A.S. Zotov, E.R. Sakharov, S.V. Korolev — search and analytical work, discussion of the results of the study, the manuscript writing; A.V. Troitsky, A.S. Zotov, E.R. Sakharov — participation in the operation; A.V. Troitsky, R.I. Khabazov, A.S. Zotov, E.R. Sakharov — 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.

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol.* 2013;112(8):1142–1147. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063
2. Kalavrouziotis D, Buth KJ, Vyas T, Ali IS. Preoperative atrial fibrillation decreases event-free survival following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(2):293–299. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.02.030
3. Mediratta N, Chalmers J, Pullan M, et al. In-hospital mortality and long-term survival after coronary artery bypass surgery in young patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(5):1014–1021. doi: 10.1093/ejcts/ezs459
4. Quader M, McCarthy P, Gillinov AM, et al. Does preoperative atrial fibrillation reduce survival after coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg.* 2004;77(5):1514–1524. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.09.069
5. Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, et al. Prognostic implications of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement: is there an argument for concomitant arrhythmia surgery? *Ann Thorac Surg.* 2006;82(4):1392–1399. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.04.004
6. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, et al. Does preoperative atrial fibrillation influence early and late outcomes of coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(1):182–189. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.021
7. Badhwar V, Rankin JS, Ad N, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation in the united states: trends and propensity matched outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(2):493–500. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.05.016

8. Ad N, Damiano RJ, Jr, Badhwar V, et al. Expert consensus guidelines: Examining surgical ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(6):1330–1354. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.02.027
9. Khabani AJ, Adademir T, RB. Schuessler et al. Management of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting: review of the literature. *Innovations (Phila).* 2018;13(6):383–390. doi: 10.1097/imi.0000000000000570
10. Sinno H, Derakhchan K, Libersan D, et al. Atrial ischemia promotes atrial fibrillation in dogs. *Circulation.* 2003;107(14):1930–1936. doi: 10.1161/01.cir.0000058743.15215.03
11. Nishida K, Qi XY, Wakili R, et al. Mechanisms of atrial tachyarrhythmias associated with coronary artery occlusion in a chronic canine model. *Circulation.* 2011;123(2):137–146. doi: 10.1161/circulationaha.110.972778
12. Shen J, Lall S, Zheng V, et al. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: a single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(2):559–570. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.03.011
13. Rogers CA, Angelini GD, Culliford LA, et al. Coronary surgery in patients with preexisting chronic atrial fibrillation: early and midterm clinical outcome. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(5):1676–1682. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.047
14. Knaut M, Kolberg S, Brose S, Jung F. Epicardial microwave ablation of permanent atrial fibrillation during a coronary bypass and/or aortic valve operation: Prospective, randomised, controlled, mono-centric study (EPIMIK). *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.* 2010;14:220–228.
15. Ad N, Barnett SD, Haan CK, et al. Does preoperative atrial fibrillation increase the risk for mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(4):901–906. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.09.050
16. Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;80(3):373–380.
17. Cox JL, Boineau JP, Schessler RB, et al. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA.* 1991;266(14):1976–1980.
18. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, Boineau JP. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg.* 1996;224(3):267–275. doi: 10.1097/0000658-199609000-00003
19. Millar RC, Arcidi JM, Alisom PJ. The Maze III procedure for atrial fibrillation: should the indications be expanded? *Ann Thorac Surg.* 2000;70(5):1580–1586. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01707-0
20. Cox JL, Ad N. The importance of cryoablation of the coronary sinus during the maze procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;12(1):20–24. doi: 10.1016/s1043-0679(00)70012-8
21. Patwardhan AM. Intraoperative radiofrequency micro-bipolar coagulation to replace incisions of maze III procedure for correcting atrial fibrillation in patients with rheumatic valvular disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12(4):627–633. doi: 10.1016/s1010-7940(97)00222-4
22. Gaynor SL, Diodato MD, Prasad SM, et al. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(4):535–542. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.02.044
23. Mokadam NA, McCarthy PM, Gillinov AM, et al. A prospective multicenter trial of bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation: early results. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(5):1665–1670. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.05.066
24. Damiano RJ, Schwartz FH, Bailey MS, et al. The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(1):113–121. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.067
25. Cheema FH, Younus MJ, Pasha A, et al. An effective modification to simplify the right atrial lesion set of the Cox-cryomaze. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(1):330–332. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.12.065
26. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, Boineau JP. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg.* 1996;224(3):267–275. doi: 10.1097/0000658-199609000-00003
27. Shemin RJ, Cox JL, Gillinov AM, et al.; Workforce on Evidence-Based Surgery of The Society of Thoracic Surgeons. Guidelines for reporting data and outcomes for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(3):1225–1230. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.11.094
28. Lall SC, Melby SJ, Voeller RK, et al. The effect of ablation technology on surgical outcomes after the Cox-maze procedure: a propensity analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(2):389–396. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.10.009
29. Schill MR, Musharbash FN, Hansalia V, et al. Late results of the Cox-maze IV procedure in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(5):1087–1094. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.12.034
30. Ad N, Henry L, Hunt S, Holmes SD. Do we increase the operative risk by adding the Cox Maze III procedure to aortic valve replacement and coronary artery bypass surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(4):936–944. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.12.018
31. Ad N, Suri RM, Gammie JS, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(5):1051–1060. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.065
32. Damiano RJ, Gaynor SL, Bailey M, et al. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(6):2016–2021. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.07.006
33. Ad N. The multi-purse string maze procedure: a new surgical technique to perform the full maze procedure without atriotomies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(3):717–722. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.04.043
34. Tsai FC, Ho HT, Chang JP, et al. The prognostic scoring system establishment and validation for chronic atrial fibrillation patients receiving modified cox-maze IV and concomitant cardiac surgery. *PLoS One.* 2015;10(6):e0126300. doi: 10.1371/journal.pone.0126300
35. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. Benefit of ablation of first diagnosed paroxysmal atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting: a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(3):556–560. doi: 10.1093/ejcts/ezr101
36. Cherniavsky A, Kareva Y, Pak I, et al. Assessment of results of surgical treatment for persistent atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting using implantable loop recorders. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18(6):727–731. doi: 10.1093/icvts/ivu016
37. Pokushalov E, Romanov A, Cherniavsky A, et al. Ablation of paroxysmal atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting: 12 months' follow-up through implantable loop recorder. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(2):405–411. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.083
38. Akpınar B, Sanisoglu I, Guden M, et al. Combined off-pump coronary artery bypass grafting surgery and ablative therapy for atrial fibrillation: early and mid-term results. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(4):1332–1337. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.09.074
39. Kainuma S, Mitsuno M, Toda K, et al. Osaka Cardiovascular Surgery Research (OSCAR) Group. Dilated left atrium as a predictor of late outcome after pulmonary vein isolation concomitant with aortic valve replacement and/or coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(5):765–777. doi: 10.1093/ejcts/ezu532.
40. Wudel JH, Hedderich GS, Jex RK. Adjunctive atrial fibrillation therapy with off-pump coronary artery bypass grafting: standard of care? *Innovations (Phila).* 2006;1(4):146–150. doi: 10.1097/01243895-200600140-00003
41. Khargi K, Lemke B, Haardt H, et al. Concomitant anti-arrhythmic surgery, using irrigated cooled-tip radiofrequency ablation, to treat permanent atrial fibrillation in CABG patients: expansion of the indication? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(6):1018–1024. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.02.010
42. Houtz B, Johansson B, Berglin E, et al. Left ventricular diastolic function and right atrial size are important rhythm outcome predictors after intraoperative ablation for atrial fibrillation. *Echocardiography.* 2010;27(8):961–968. doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01167.x

43. Mariani MA, Stoker T, Scholten MF, et al. Concomitant off-pump modified maze and coronary surgery. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(6):e96–98. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.094
44. Jiang Z, Ma N, Tang M, et al. Effect of novel modified bipolar radiofrequency ablation for preoperative atrial fibrillation combined with off-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Heart Vessels.* 2015;30(6):818–823. doi: 10.1007/s00380-014-0519-2
45. Budera P, Straka Z, Osmančik P, et al. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2644–2652. doi: 10.1093/eurheartj/ehs290
46. Sie HT, Beukema WP, Elvan A, et al. Long-term results of irrigated radiofrequency modified maze procedure in 200 patients with concomitant cardiac surgery: six years experience. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):512–516. doi: 10.1016/S0003-4975(03)01466-8
47. Knaut M, Tugtekin SM, Spitzer SG, et al. Intraoperative endocardial microwave ablation for treatment of permanent atrial fibrillation during coronary artery bypass surgery: 1-year follow-up. *Europace.* 2006;8(1):16–20. doi: 10.1093/europace/euj011
48. Groh MA, Binns OA, Burton HG, 3rd, et al. Epicardial ultrasonic ablation of atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery is a valid option in patients with ischemic heart disease. *Circulation.* 2008;118(14 Suppl):S78–82. doi: 10.1161/circulationaha.107.750927
49. Benussi S, Alfieri O. Off-pump connection of the pulmonary veins with bipolar radiofrequency: toward a complete epicardial ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(1):177–178. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.03.012
50. Groh MA, Binns OA, Burton HG, 3rd, et al. Ultrasonic cardiac ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery: long-term clinical outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(6):1978–1983. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.06.081
51. Poa L, Puig M, Zubieta P, et al. Laser ablation of atrial fibrillation: mid-term clinical experience. *J Atr Fibrillation.* 2009;2(2):198. doi: 10.4022/jafib.198
52. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ, et al. The society of thoracic surgeons 2017 clinical practice guidelines for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(1):329–341. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.10.076
53. Prasad SM, Maniar HS, Schuessler RB, Damiano RJ. Chronic transmural atrial ablation by using bipolar radiofrequency energy on the beating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(4):708–713. doi: 10.1067/mtc.2002.125057
54. Prasad SM, Maniar HS, Diodato MD, et al. Physiological consequences of bipolar radiofrequency energy on the atria and pulmonary veins: a chronic animal study. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(3):836–841; discussion 841–2. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00716-1
55. Henn MC, Lancaster TS, Miller JR, et al. Late outcomes after the Cox maze IV procedure for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(5):1168–1176. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.07.102
56. Melby SJ, Lee AM, Zierer A, et al. Atrial fibrillation propagates through gaps in ablation lines: implications for ablative treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2008;5(9):1296–1301. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.06.009
57. Melby SJ, Zierer A, Kaiser SP, et al. Epicardial microwave ablation on the beating heart for atrial fibrillation: the dependency of lesion depth on cardiac output. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(2):355–360. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.02.008
58. Vicol C, Kellerer D, Petrakopoulou P, et al. Long-term results after ablation for long-standing atrial fibrillation concomitant to surgery for organic heart disease: is microwave energy reliable? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(5):1156–1159. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.05.041
59. Santiago T, Melo J, Gouveia RH, et al. Epicardial radiofrequency applications: In vitro and in vivo studies on human atrial myocardium. *Eur J Cardio Thorac Surg.* 2003;24(4):481–486; discussion 486. doi: 10.1016/s1010-7940(03)00344-0
60. Schuessler RB, Lee AM, Melby SJ, et al. Animal Studies of Epicardial Atrial Ablation. *Heart Rhythm.* 2009;6(12, S1):S41–45. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.07.028
61. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659–666. doi: 10.1056/nejm199809033391003
62. Cox JL. A brief overview of surgery for atrial fibrillation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014;3(1):80–88. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.01.05

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Сахаров Эмиль Романович,
адрес: Российская Федерация, 115682,
Москва, Ореховый бульвар, д. 28;
e-mail: sakharoom@gmail.com; eLibrary SPIN: 6744-9462;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1057-2777>

Соавторы:

Зотов Александр Сергеевич, к.м.н.;
e-mail: zotov.alex.az@gmail.com; eLibrary SPIN: 9315-6570;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0494-0211>

Королёв Сергей Владимирович, к.м.н.;
e-mail: sergejkorolev@yandex.ru; eLibrary SPIN: 4545-3450;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5513-2332>

Дракина Ольга Викторовна; к.м.н.;
e-mail: Odrakina@mail.ru; eLibrary SPIN: 3896-5787;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1038-2589>

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

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

AUTHOR'S INFO

The author responsible for the correspondence:

Emil R. Sakharov, M.D.;
address: 28, Orekhovy boulevard,
Moscow, 115682, Russia;
e-mail: sakharoom@gmail.com; eLibrary SPIN: 6744-9462;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1057-2777>

Co-authors:

Aleksandr S. Zotov, M.D., Ph.D.;
e-mail: zotov.alex.az@gmail.com; eLibrary SPIN: 9315-6570;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0494-0211>

Sergey V. Korolev, M.D., Ph.D.;
e-mail: sergejkorolev@yandex.ru; eLibrary SPIN: 4545-3450;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5513-2332>

Olga V. Drakina, M.D., Ph.D.;
e-mail: Odrakina@mail.ru; eLibrary SPIN: 3896-5787;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1038-2589>

Aleksandr V. Troitskiy, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.);
e-mail: dr.troitskiy@gmail.com; eLibrary SPIN: 2670-6662;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-8696>

Robert I. Khabazov, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.);
e-mail: khabazov119@gmail.com; eLibrary SPIN: 8264-7791;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6801-6568>

НЕМЕДЛЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ДВУСТОРОННЯЯ ХИРУРГИЯ КАТАРАКТЫ: ЗА И ПРОТИВ

© Д.Ф. Покровский

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

В обзоре представлены основные аргументы за и против проведения немедленной последовательной двусторонней хирургии катаракты (НПДХК) в сравнении с выполнением отсроченной последовательной двусторонней хирургией катаракты (ОПДХК). Основным аргументом против проведения НПДХК в сравнении с ОПДХК является вероятность возникновения после операции двустороннего эндофтальмита и нарушений рефракции. В то же время тщательный отбор пациентов, выполнение рекомендаций по безопасности и применение антибиотиков для внутрикамерного введения в сочетании с совершенствованием формул расчета интраокулярных линз обеспечивают преимущества НПДХК, связанные с быстрой реабилитацией пациентов после операции и экономическими причинами.

Ключевые слова: факоэмульсификация катаракты; инфекционный эндофтальмит.

Для цитирования: Покровский Д.Ф. Немедленная последовательная двусторонняя хирургия катаракты: за и против. *Клиническая практика*. 2021;12(4):75–79. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract89585>

Поступила 02.12.2021

Принята 15.12.2021

Опубликована 21.12.2021

IMMEDIATELY SEQUENTIAL BILATERAL CATARACT SURGERY: PROS AND CONS

© D.F. Pokrovsky

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

This review presents the main pros and cons of immediately sequential bilateral cataract surgery versus delayed sequential bilateral cataract surgery. The main arguments against immediately sequential bilateral cataract surgery are the likelihood of postoperative bilateral endophthalmitis and refractive errors. At the same time, a careful selection of patients, implementation of safety recommendations and the use of intracameral antibiotics, combined with the improvement of formulas for calculating intraocular lenses, provide the advantages of immediately sequential bilateral cataract surgery associated with the rapid rehabilitation of patients after surgery and economic reasons.

Keywords: phacoemulsification of cataract; infectious endophthalmitis.

For citation: Pokrovsky DF. Immediately Sequential Bilateral Cataract Surgery: Pros and Cons. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(4):75–79. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract89585>

Submitted 02.12.2021

Revised 15.12.2021

Published 21.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях существенный рост продолжительности жизни сопровождается увеличением гериатрической популяции с перспективой возникновения слабовидения вследствие образования катаракты у пожилых людей. Согласно разработанной отечественными авторами математической модели, прогноз распространенности случаев зрелой катаракты в различных возрастных

группах пациентов составляет до 11–13% в общей популяции населения [1]. Наряду с этим установлены не только многочисленные факторы риска возникновения катаракты (курение, воздействие ультрафиолетового излучения и др.), но и взаимосвязь помутнения хрусталика с системными заболеваниями [2]. По литературным данным, катаракта является основной причиной слепоты, при этом данное положение было актуально как 10 лет назад [3], так

и в настоящее время [4]. Ведущим и практически безальтернативным методом хирургического лечения катаракты является факоэмульсификация, алгоритм которой стандартизирован в офтальмологической практике как в Российской Федерации [5], так и за рубежом [6].

Наличие у пациента бинокулярной катаракты предполагает два возможных подхода к проведению факоэмульсификации. Традиционно она выполняется сначала на одном, затем — в более поздние сроки, зависящие от различных факторов, в первую очередь от анатомо-функционального состояния органа зрения, — на втором глазу (*delayed sequential bilateral cataract surgery*, или отсроченная последовательная двусторонняя хирургия катаракты, ОПДХК). Однако в последние годы все большее распространение приобретает другой подход, когда оперативное вмешательство выполняется последовательно на обоих глазах в рамках одного операционного дня (*immediately sequential bilateral cataract surgery*, или немедленная последовательная двусторонняя хирургия катаракты, НПДХК). Важно отметить, что при НПДХК каждая из операций рассматривается как самостоятельная, сопровождающаяся выполнением всего комплекса профилактических мероприятий (подготовка операционной, полная замена хирургических инструментов, расходных материалов и т.д.) [7].

Вопрос о целесообразности проведения НПДХК приобрел особую актуальность в нынешней эпидемиологической ситуации, когда время ожидания пациентами оперативного вмешательства увеличилось, и единственное, что может обеспечить наиболее значительный эффект в отношении снижения риска заражения COVID-19 у пациентов с двусторонней катарактой, — проведение бинокулярной операции [8, 9]. В то же время отношение офтальмологов к НПДХК является неоднозначным, что связано с рядом аргументов за и против в отношении данной хирургической тактики.

НПДХК: аргументы против

Риск возникновения послеоперационных инфекционных осложнений, в первую очередь двустороннего эндофтальмита, является аргументом против НПДХК. Безусловно, инфекционный эндофтальмит в течение долгого периода времени (с начала XXI века) является самым опасным осложнением после проведения факоэмульсификации [10]. Однако в обзорных работах последних пяти лет приведены сведения, не подтвержда-

ющие наличие серьезного риска возникновения эндофтальмита после НПДХК при условии выполнения в полном объеме рекомендаций, связанных с антисептическими мероприятиями, а также с введением антибиотиков в переднюю камеру глаза [11, 12]. Более того, по данным ряда авторов, отмечается более низкая частота послеоперационных инфекционных осложнений при НПДХК в сравнении с ОПДХК при условии более тщательного отбора пациентов в целях исключения потенциальных очагов инфекции [13, 14].

Среди других послеоперационных осложнений чаще всего обсуждается токсический синдром переднего сегмента (*toxic anterior segment syndrome*) — внутриглазное асептическое воспаление, спровоцированное во время факоэмульсификации экзогенными факторами. К числу внешних причин относят, в частности, ингредиенты, используемые в составе сбалансированного солевого раствора, мощных средств, а также определенные типы хирургических перчаток, избыточные концентрации растворов для внутрикамерного введения, в том числе антибиотиков и др. Следует подчеркнуть, что вероятность возникновения асептического воспаления не зависит от технологии операции (НПДХК или ОПДХК) и в последние годы практически минимизирована [12, 15, 16].

В сравнительном плане не представляет практической значимости и вероятность возникновения кистозного макулярного отека [7], отслойки сетчатки [17] и псевдофакичной буллезной кератопатии [17].

Еще одна проблема НПДХК связана с вопросом подбора интраокулярной линзы (ИОЛ) для второго глаза. Как утверждают сторонники ОПДХК, результаты, полученные после операции на одном глазу, позволяют получить полезную информацию в отношении оптической коррекции второго глаза. При операции на обоих глазах в один день такая информация не может использоваться. Если у пациента в анамнезе имелись различные оперативные вмешательства на глазах, в частности рефракционные, по поводу отслоения сетчатки с экстрасклеральным пломбированием, операции на роговице и некоторые другие, то изменение длины глазного яблока может привести к снижению точности подбора ИОЛ [18, 19]. В то же время необходимо отметить, что с развитием катарактальной хирургии точность расчета ИОЛ существенно повысилась благодаря улучшению их качества, применению биометрии, а также со-

вершенствованию формул расчета [20–23]. Более того, ряд авторов считает, что ошибка прогнозируемой рефракции на втором оперируемом глазу не связана с рефракционным результатом, полученным на первом оперированном глазу [24, 25]. Повышение качества расчета ИОЛ обеспечивает при НПДХК достижение целевой послеоперационной рефракции в сферическом эквиваленте с ошибкой $\pm 0,5$ дптр более чем в 90% случаев [17].

НПДХК: аргументы за

Относительно преимуществ НПДХК следует отметить следующее. Проведенные многоцентровые рандомизированные сравнительные клинические исследования на больших группах пациентов (от 700 до 13 000 человек) свидетельствуют о высокой клинической эффективности обеих операций (ОПДХК и НПДХК), а также об отсутствии каких-либо значимых различий по базовым показателям (послеоперационные осложнения, острота зрения, рефракция) [13, 14, 26].

В литературе имеются сведения о внедрении НПДХК в педиатрическую практику. В ретроспективном исследовании K. Eibenberger и соавт. [27] показано, что удаление двусторонней катаракты у детей в течение одного дня не сопровождалось статистически значимым увеличением частоты интра- и послеоперационных осложнений относительно числа таких осложнений после отсроченного вмешательства на втором глазу.

Преимуществом НПДХК является также быстрая реабилитация пациентов после операции. В литературе указывается на негативное влияние анизометропии и анизейкнии у пациентов с бинокулярной катарактой после проведения ОПДХК на «худшем» глазу [12, 28–30]. В то же время при НПДХК не наблюдается подобных состояний, и существует необходимость подбора только одной пары очков. Кроме того, удается исключить повторную общую анестезию, снизить количество посещений клиники [18].

В литературе обсуждается также вопрос о влиянии удаления катаракты на образ жизни. Пациенты после операции на одном глазу могут жаловаться на потерю профессиональной деятельности (водители, музыканты, хирурги и др.), а также неспособность заниматься своим хобби (музичество, рисование). В связи с этим такие пациенты хотят и даже требуют наиболее быстрого восстановления зрения обоих глаз, что важно с психологической точки зрения [15, 26, 31, 32].

Все более убедительными и важными факторами поддержки НПДХК становятся экономические причины, особенно в связи с постоянно растущими расходами на медицинское обслуживание. Проведенные расчеты показали, что НПДХК в сравнении с ОПДХК обеспечивает снижение затрат на операцию для больниц и хирургических центров без снижения качества оперативного вмешательства и значительно повышает эффективность работы медицинского персонала и операционных [31, 33–35]. Так, в исследовании T. Leivo и соавт. [36] пациентам двух групп ($n=241$) были проведены вмешательства с немедленным и отсроченным удалением катаракты: показано, что НПДХК при одинаковых результатах и удовлетворенности пациентов обеих групп позволила сэкономить по 449 евро на пациента в расходах на медицинское обслуживание и по 739 евро с учетом затрат на проезд и оплату домашнего ухода. С учетом стоимости потерянного рабочего времени пациента экономия составила 849 евро на человека [36].

В настоящее время в офтальмологической практике выполняется достаточно большой спектр двусторонних операций: эксимер-лазерная коррекция рефракции, имплантация факичных ИОЛ, блефаропластика, коррекция косоглазия, удаление птеригиума и др. На современном этапе в этот перечень все чаще входит и НПДХК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными аргументами против проведения НПДХК по сравнению с ОПДХК является вероятность возникновения послеоперационного двустороннего эндофтальмита и нарушения рефракции. В то же время тщательный отбор пациентов (в целях исключения потенциальных очагов инфекции перед операцией), выполнение рекомендаций по безопасности, а также применение антибиотиков для внутрикамерного введения минимизируют риск инфекционных послеоперационных осложнений. При этом основным принципом, которого следует придерживаться при проведении НПДХК, является рассмотрение каждой глазной операции как индивидуальной и автономной. Кроме того, с развитием катарактальной хирургии качество расчета ИОЛ существенно повысилось благодаря инновациям в их производстве, биометрии глаза, а также совершенствованию формул расчета.

Вопрос о целесообразности проведения НПДХК приобрел особую актуальность в нынешней эпидемиологической ситуации, когда время ожидания

пациентами оперативного вмешательства увеличилось, и единственное, что может обеспечить наиболее значительный эффект в отношении снижения риска заражения COVID-19, является проведение бинокулярной операции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

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

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

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

Конфликт интересов. Автор подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщать.

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Орлова О.М., Трубилин В.Н., Жуденков К.В. Анализ прогрессирования катаракты в России с учетом данных естественной смертности населения // Практическая медицина. 2016. Т. 2, № 94, С. 70–73. [Orlova OM, Trubilin VN, Zhudenkov KV. Analysis of the progression of cataracts in Russia, taking into account the data of natural mortality of the population. *Practical Medicine*. 2016;12(94):70–73. (In Russ).]
- Ang MJ, Afshari NA. Cataract and systemic disease: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021;49(2):118–127. doi: 10.1111/ceo.13892
- Perea-Milla E, Vidal S, Briones E, et al. Investigación en Resultados de Salud y Servicios Sanitarios (IRYSS) Cataract Group. Development and validation of clinical scores for visual outcomes after cataract surgery. *Ophthalmology*. 2011;118(1):9–16. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.04.009
- Reis T, Lansingh V, Ramke J, et al. Cataract as a cause of blindness and vision impairment in Latin America: progress made and challenges beyond 2020. *Am J Ophthalmol*. 2021;225:1–10. doi: 10.1016/j.ajo.2020.12.022
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой. Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты. Москва: Офтальмология, 2015. 32 с. [Interregional Association of Ophthalmologists. Federal clinical guidelines for the provision of ophthalmic care to patients with age-related cataracts. Expert Council on the Problem of Surgical Treatment of Cataracts. Moscow: Ophthalmology; 2015. 32 p. (In Russ).]
- Mahmud I, Kelley T, Stowell C, et al. A proposed minimum standard set of outcome measures for cata-

ract surgery. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(11):1247–1252. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2810

7. Malvankar-Mehta MS, Chen YN, Patel S, et al. Immediate versus delayed sequential bilateral cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131857. doi: 10.1371/journal.pone.0131857

8. Pognetto D, Brézin AP, Cummings AB, et al Rethinking elective cataract surgery diagnostics, assessments, and tools after the COVID-19 pandemic experience and beyond: insights from the EUROCOVAT Group. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(12):1035. doi: 10.3390/diagnostics10121035

9. Pandey SK, Sharma V. Commentary: Immediate sequential bilateral cataract surgery during the COVID-19 pandemic. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(6):1585–1586. doi: 10.4103/ijo.IJO_1093_21

10. Kashkouli MB, Salimi S, Aghaee H, et al. Bilateral Pseudomonas aeruginosa endophthalmitis following bilateral simultaneous cataract surgery. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55(5):374–375. doi: 10.4103/0301-4738.33825

11. Singh R, Dohlman TH, Sun G. Immediately sequential bilateral cataract surgery: advantages and disadvantages. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(1):81–86. doi: 10.1097/ICU.0000000000000327

12. Grzybowski A, Wasinska-Borowiec W, Claoué C. Pros and cons of immediately sequential bilateral cataract surgery (ISBCS). *Saudi J Ophthalmol*. 2016;30(4):244–249. doi: 10.1016/j.sjopt.2016.09.001

13. Sarikkola AU, Uusitalo RJ, Hellstedt T, et al. Simultaneous bilateral versus sequential bilateral cataract surgery: Helsinki Simultaneous Bilateral Cataract Surgery Study Report 1. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(6):992–1002. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.01.019

14. Serrano-Aguilar P, Ramallo-Fariña Y, Cabrera-Hernández JM, et al. Immediately sequential versus delayed sequential bilateral cataract surgery: safety and effectiveness. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(10):1734–1742. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.05.024

15. Arshinoff SA. Same-day cataract surgery should be the standard of care for patients with bilateral visually significant cataract. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(6):574–579. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.05.002

16. Li O, Kapetanakis V, Claoué C. Simultaneous bilateral endophthalmitis after immediate sequential bilateral cataract surgery: what's the risk of functional blindness? *Am J Ophthalmol*. 2014;157(4):749–751.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2014.01.002

17. Ganesh S, Brar S, Sreenath R. Immediate sequential bilateral cataract surgery: a 5-year retrospective analysis of 2470 eyes from a tertiary care eye center in South India. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(5):358–364. doi: 10.4103/ijo.IJO_947_16

18. Smith GT, Liu CS. Is it time for a new attitude to “simultaneous” bilateral cataract surgery? *Br J Ophthalmol*. 2001;85(12):1489–1496. doi: 10.1136/bjo.85.12.1489

19. Obuchowska I, Mariak Z. Simultaneous bilateral cataract surgery — advantages and disadvantages. *Klin Oczna*. 2006;108(7-9):353–356.

20. Covert C, Henry CR, Koenig SB. Intraocular lens power selection in the second eye of patients undergoing bilateral, sequential cataract extraction. *Ophthalmology*. 2010;117(1):49–54. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.020

21. Olsen T. Use of fellow eye data in the calculation of intraocular lens power for the second eye. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1710–1715. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.04.030

22. Шиловских О.В., Ульянов А.Н., Кремешков М.В., Титаренко Е.М. Сравнение рефракционных результатов расчета ИОЛ с использованием формул IV поколения в случае ранее проведенной радиальной кератотомии // Офтальмология. 2018. Т. 15, № 2S. С. 121–125. [Shilovskikh OV, Ulyanov AN, Kremeshkov MV, Titarenko EM. Comparison of refractive results IOL calculation using the IV generation formulas in cases of previous radial keratotomy. *Ophthalmology*. 2018;15(2S):121–125. (In Russ).] doi: 10.18008/1816-5095-2018-2S-121-125

23. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Коновалов М.Е., и др. Коррекция роговичного астигматизма высокой степени в ходе хирургического лечения катаракты // Офтальмология.

2018. Т. 15, № 4. С. 405–410. [Pershin KB, Pashinova NF, Konovalov ME, et al. Correction of high corneal astigmatism during cataract surgery. *Ophthalmology*. 2018;15(4):405–410. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2018-4-405-410
24. Landers J, Goggin M. An inter-eye comparison of refractive outcomes following cataract surgery. *J Refract Surg*. 2010;26(3):197–200. doi: 10.3928/1081597X-20100224-06
25. Jabbour J, Irwig L, Macaskill P, Hennessy MP. Intraocular lens power in bilateral cataract surgery: whether adjusting for error of predicted refraction in the first eye improves prediction in the second eye. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(12):2091–2097. doi: 10.1016/j.jcrs.2006.08.030
26. Herrinton LJ, Liu L, Alexeeff S, et al. Immediate sequential vs delayed sequential bilateral cataract surgery: retrospective comparison of postoperative visual outcomes. *Ophthalmology*. 2017;124(8):1126–1135. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.034
27. Eibenberger K, Stifter E, Pusch F, et al. Simultaneous bilateral pediatric and juvenile cataract surgery under general anesthesia: outcomes and safety. *Am J Ophthalmol*. 2020;214:63–71. doi: 10.1016/j.ajo.2020.01
28. Talukder AK, Zakia S, Khanam M, et al. Binocular visual discomfort after first eye cataract surgery: an inattentive burning issue. *Mymensingh Med J*. 2019;28(2):302–305.
29. Rutstein RP, Fullard RJ, Wilson JA, Gordon A. Aniseikonia induced by cataract surgery and its effect on binocular vision. *Optom Vis Sci*. 2015;92(2):201–207. doi: 10.1097/OPX.0000000000000491
30. Krarup TG, Nisted I, Christensen U, et al. The tolerance of anisometropia. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(4):418–426. doi: 10.1111/aos.14310
31. Neel ST. A cost-minimization analysis comparing immediate sequential cataract surgery and delayed sequential cataract surgery from the payer, patient, and societal perspectives in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1282–1288. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2074
32. Amsden LB, Shorstein NH, Fevrier H, et al. Immediate sequential bilateral cataract surgery: surgeon preferences and concerns. *Can J Ophthalmol*. 2018;53(4):337–341. doi: 10.1016/j.jcjo.2017.10.034
33. Rush SW, Gerald AE, Smith JC, et al. Prospective analysis of outcomes and economic factors of same-day bilateral cataract surgery in the United States. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(4):732–739. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.07.034
34. Gradin D, Mundia D. Simultaneous bilateral cataract surgery with IOL implantation in children in Kenya. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012;49(3):139–144. doi: 10.3928/01913913-20110726-01
35. O'Brien JJ, Gonder J, Botz C, et al. Immediately sequential bilateral cataract surgery versus delayed sequential bilateral cataract surgery: potential hospital cost savings. *Can J Ophthalmol*. 2010;45(6):596–601. doi: 10.3129/i10-094
36. Leivo T, Sarikkola AU, Uusitalo RJ, et al. Simultaneous bilateral cataract surgery: economic analysis; Helsinki Simultaneous Bilateral Cataract Surgery Study Report 2. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(6):1003–1008. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.12.050

ОБ АВТОРЕ

Покровский Дмитрий Федорович, к.м.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 117997,
Москва, ул. Островитянова, д. 1;
e-mail: dfpokrovskiy@gmail.com; eLibrary SPIN: 6487-5793;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6153-2463>

AUTHOR'S INFO

Dmitry F. Pokrovsky, M.D., Ph.D.;
Assistant Professor;
address: 1, Ostrovityanova street, Moscow, 117997, Russia;
e-mail: dfpokrovskiy@gmail.com; eLibrary SPIN: 6487-5793;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6153-2463>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТСКОГО СЕРОЗНОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

© А.И. Беришвили, Ю.В. Иванов, Д.П. Лебедев, Ф.Г. Забозлаев, Э.В. Кравченко, Т.В. Клыпа, А.Г. Кедрова

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

Обоснование. Гигантские опухоли брюшной полости возникают, как правило, у возрастных пациентов с характерологическими особенностями и представляют серьезную проблему в плане выбора радикального метода терапии. Особую сложность составляют случаи гигантского серозного рака эндометрия, требующие дифференциальной диагностики с раком яичников. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай гигантского серозного рака эндометрия, имитирующего рак яичников у женщины в возрасте 55 лет. Пациентка обратилась в онкологическое отделение с жалобами на увеличение живота, затруднение дыхания и кровянистые выделения из половых путей. При обследовании были выявлены гигантское образование (40×65 см), занимающее весь малый таз и всю брюшную полость, асцит, поражение забрюшинных лимфатических узлов и большого сальника, пупочная грыжа, при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки — множественные метастазы до 3–13 мм, накапливающие контраст. По решению консилиума, после предварительной химиоэмболизации обеих маточных и яичниковых артерий были выполнены надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника, удаление пупочной грыжи с пластикой сетчатым имплантатом и иссечением избыточного кожного лоскута. При морфологическом исследовании операционного материала верифицирована серозная карцинома эндометрия с субтотальным некрозом опухоли, инвазией миометрия более 1/2 толщины, участками опухолевого роста в периметрии, метастатическим поражением обоих яичников, большого сальника, передней брюшной стенки. Стадия T3b (FIGO IIIB). В послеоперационном периоде проведено 6 курсов химиотерапии комбинацией паклитаксела/карбоплатина (AUC4-5) с хорошим клиническим эффектом. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. После 6-го курса химиотерапии при контрольной позитронно-эмиссионной томографии с одновременной КТ патологии в грудной клетке не обнаружено, в брюшной полости — без признаков прогрессирования процесса. В настоящий момент ремиссия заболевания составляет 9 мес. **Заключение.** Представлен алгоритм диагностических мероприятий, направленных на постановку правильного диагноза, описана тактика успешного лечения больной с гигантским серозным раком эндометрия.

Ключевые слова: серозный рак эндометрия; гигантская опухоль; хирургия; химиотерапия.

Для цитирования: Беришвили А.И., Иванов Ю.В., Лебедев Д.П., Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Клыпа Т.В., Кедрова А.Г. Клинический случай успешного лечения гигантского серозного рака эндометрия. *Клиническая практика.* 2021;12(4):80–85. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract90662>

Поступила 10.12.2021

Принята 19.12.2021

Опубликована 24.12.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Серозный рак эндометрия (СРЭ) является агрессивной, не до конца изученной формой рака: составляя менее 10% рака эндометрия, он обуславливает до 80% смертей от рака эндометрия [1, 2]. Современное лечение СРЭ начинается с хирургии, дополненной химио- или лучевой терапией. Комбинация ТКарбо (паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин АUC 6) доказала свое преимущество в исследовании III фазы NRG Oncology GOG 0209 при сравнении со схемой TAP (доксорубин 45 мг/м²,

цисплатин 50 мг/м², паклитаксел 160 мг/м² + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) и более 8 лет остается золотым стандартом терапии метастатического рака тела матки первой линии [3]. Однако молекулярно-генетический анализ рака тела матки позволил выделить ряд генетических маркеров, влияющих на лечение, таких как HER2, PI3K3CA, p53, MSS или MSI-H. В зависимости от молекулярного портрета опухоли подбирается вторая линия терапии: например, ингибиторы рецептора PD-1 (пембролизумаб) в монорежиме или

A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF A GIANT SEROUS ENDOMETRIAL CARCINOMA IMITATING OVARIAN CANCER

© A.I. Berishvili, Yu.V. Ivanov, D.P. Lebedev, F.G. Zabozaev, E.V. Kravchenko, T.V. Klypa, A.G. Kedrova

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

Background: Giant tumors of the abdominal cavity, as a rule, occur in elderly patients with characteristic features and represent a serious problem in terms of choosing a radical method of therapy. Of particular difficulty are cases of giant serous endometrial cancer, requiring a differential diagnosis with ovarian cancer. **Clinical case description:** A clinical case of giant serous endometrial cancer mimicking ovarian cancer in a 55-year-old woman is presented. The patient came to the oncology department with complaints of abdominal enlargement, difficulty breathing and bloody discharge from the genital tract. The examination revealed the following: a giant formation (40×65 cm), occupying the entire pelvic and the entire abdominal cavities, ascites, lesions of the retroperitoneal lymph nodes, and the greater omentum, an umbilical hernia. A chest CT showed multiple contrast-accumulating circular shadows of 3–13 mm (metastases). By the decision of the council, after the preliminary chemoembolization of both the uterine and ovarian arteries, a supravaginal amputation of the uterus with appendages was performed, along with the resection of the greater omentum, removal of the umbilical hernia with positioning a plastic mesh implant and excision of an excess skin flap. The histological examination of the intraoperative material made it possible to verify the diagnosis of a serous endometrial carcinoma with subtotal tumor necrosis, the myometrium invasion of more than a half of its thickness, with the egress to the perimetrium, metastatic lesions of both ovaries, the greater omentum, anterior abdominal wall. Stage T3b (FIGO IIIB). In the postoperative period, 6 courses of Paclitaxel / Carboplatin (AUC4-5) chemotherapy were carried out with a pronounced clinical effect. The patient was discharged in a satisfactory condition. The control PET-CT scan after the 6th chemotherapy course showed no pathology in the thoracic cavity, and no process progress in the abdominal cavity. Currently, the remission of the disease is 9 months. **Conclusion:** An algorithm for the diagnostic measures aimed at making the correct diagnosis is presented, and the tactics of treating a patient with giant serous endometrial cancer is described.

Keywords: serous endometrial cancer; giant tumor; surgery; chemotherapy.

For citation: Berishvili AI, Ivanov YuV, Lebedev DP, Zabozaev FG, Kravchenko EV, Klypa TV, Kedrova AG. A Clinical Case of Successful Treatment of a Giant Serous Endometrial Carcinoma Imitating Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(4):80–85. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract90662>

Submitted 10.12.2021

Revised 19.12.2021

Published 24.12.2021

в комбинации с пероральным ингибитором тирозинкиназы (ленватинибом).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка Г., 55 лет, обратилась в отделение онкологии ФНКЦ ФМБА России с жалобами на увеличение живота в объеме, затруднение дыхания и снижение мобильности, а также кровяные выделения из половых путей на фоне менопаузы в течение 6 лет.

Анамнез жизни: беременностей 5, из них родов — 1, аборт — 4. Рост 155 см, масса тела 109 кг, индекс массы тела 45,4 кг/м². Самостоятельно больная передвигаться не могла из-за огромного объема опухоли.



Рис. 1. Общий вид пациентки при поступлении.

Fig. 1. A patient's photograph before the surgical intervention.

При осмотре и бимануальном исследовании: живот резко увеличен в размерах за счет гигантского образования, заполняющего всю брюшную полость и умеренно смещаемого при пальпации (рис. 1). В области пупочного кольца — пупочная грыжа 10×12 см с измененной гиперемированной кожей (метастаз). Наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу. Влагалище емкое, своды укорочены за счет нависания образования брюшной полости. Шейка матки бочкообразной формы, до 10 см в диаметре, «вколочена» в малый таз. Весь малый таз и всю брюшную полость занимает гигантское образование (40×65 см), исходящее, вероятно, из придатков матки. Матка и придатки отдельно не определяются.

Инструментальная и лабораторная диагностика

По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением: в проекции шейки и тела матки определяется объемное очаговое образование, гипervasкулярное, с бугристым контуром, размерами 35,2×26,4×11,4 см. Цервикальный канал, М-эхо, полость матки не дифференцируются

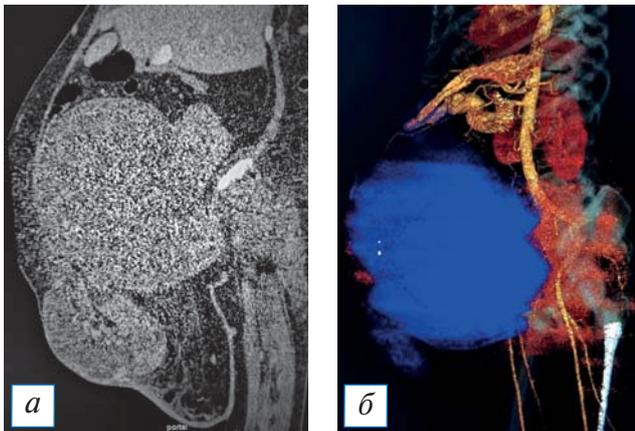


Рис. 2. Результаты инструментального обследования: а — компьютерная томография органов брюшной полости; б — 3D-реконструкция по данным компьютерной томографии, в результате которой было оценено расположение опухоли по отношению к крупным сосудам брюшной полости.

Fig. 2. Results of instrumental examination: а — computed tomography of abdominal organs; б — 3D reconstruction according to computed tomography, as a result of which the location of the tumor in relation to large vessels of the abdominal cavity was estimated.

(рис. 2). Яичники не визуализируются, в их проекции определяется образование кистозно-солидной структуры с множественными перегородками и отчетливой васкуляризацией по перегородкам, заполняющее всю брюшную полость (С-г яичников?). Асцит преимущественно в верхних отделах брюшной полости. Большой сальник утолщен, изменен в виде множественных гипоехогенных мелкозернистых образований, максимальный размер узлов 7,5×6,4 см. Увеличены лимфатические узлы: парааортально — до 17 мм, по ходу общих подвздошных сосудов слева — 40×51 мм, справа — 28×31 мм. Определяется пупочная грыжа до 13,0 см в диаметре, в грыжевом мешке визуализируются измененный большой сальник, свободная жидкость.

Заключение: Объемное образование малого таза, брюшной полости (из яичников?). Асцит. Поражение забрюшинных лимфатических узлов и большого сальника. Пупочная грыжа.

Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастным усилением: в обоих легких множественные округлые тени размером 3–13 мм, накапливающие контраст (метастазы).

При гастроскопии: рефлюкс-эзофагит, поверхностный гастрит.

При колоноскопии: хронический геморрой, стадия ремиссии.

В биохимическом исследовании крови обращает на себя внимание показатель онкомаркера рака яичников и его метастазов (СА 125) — 725 мЕд/мл.

В биопсийном материале из полости матки получены клетки, подозрительные в отношении карциносаркомы.

Лечение

С учетом функционального статуса пациентки 3–4 балла по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), под руководством реаниматологов проведены подготовка больной к операции и корректирующая симптоматическая терапия, нормализующая электролитные нарушения. С целью остановки маточного кровотечения и снижения риска интраоперационной кровопотери за неделю до основного хирургического этапа пациентке выполнена химиоэмболизация обеих маточных и яичниковых артерий с помощью микроэмболов Contour 355–500 и лекарственно насыщаемых микросфер HepaSphere 50 (насыщенных 100 мг ири-

нотекана). Маточное кровотечение остановлено, гемоглобин скорректирован до 117 г/л.

Больной выполнено хирургическое вмешательство в объеме надвлагалищной ампутации матки с придатками, резекции большого сальника, удаления пупочной грыжи с пластикой сетчатым имплантатом и иссечением избыточного кожного лоскута. С учетом обширного объема опухоли, частичным вращением опухоли в шейку матки, параметров, мочевого пузыря и клетчатку прямой кишки, интраоперационно было решено не расширять объем операции до экзентерации, а максимально резецировать участки опухоли с распадом и крупные очаги в верхних отделах брюшной полости.

При макроскопическом исследовании операционного материала тело матки размерами 15×12×13 см. Эндометрий субтотально замещён опухолевой тканью сероватого цвета с некрозами, кровоизлияниями, инвазией в миометрий более 1/2 толщины. Участки опухолевого роста в периметрии. Левый яичник размером 25×28×11 см. Наружная поверхность крупнобугристая. На разрезе — множественные полости с зонами разрастания опухолевой ткани в виде «цветной капусты». Правый яичник размером 18×12×15 см с опухолевым ростом аналогичного вида. Большой сальник размером 21×16×8 см с множественными очагами метастатического поражения. Ромбовидный лоскут кожи размером 24×20×9 см, в подлежащей подкожной жировой клетчатке — инфильтративный рост опухоли, некрозы, кровоизлияния.

При микроскопическом исследовании: морфологические признаки соответствуют серозной карциноме эндометрия с субтотальным некрозом опухоли, инвазией миометрия более 1/2 толщины участками опухолевого роста в периметрии, метастатическим поражением обоих яичников, большого сальника, передней брюшной стенки. Стадия T3b (FIGO IIIB).

При иммуногистохимическом исследовании: гиперэкспрессия p53, отрицательный статус опухоли по рецепторам эстрогенов и прогестерона, Ki 67 — 78%, HER2neu — 0. Кроме того, в опухоли не обнаружено признаков микросателлитной нестабильности (MSS), что с большой долей вероятности исключает синдром Линча и спорадическую микросателлитную нестабильность.

Послеоперационное наблюдение

Послеоперационный период протекал гладко. Проведен консилиум с участием лучевого и химиотерапевта. Принято решение о проведении химио-

терапии с оценкой эффекта и определением дальнейшей тактики.

Больной проведено 6 курсов химиотерапии паклитакселом/карбоплатином (AUC4-5) с выраженным клиническим эффектом.

При контрольном обследовании после 6-го курса полихимиотерапии, включая одновременные позитронно-эмиссионную и компьютерную томографии, в грудной клетке проявлений болезни нет, забрюшинные парааортальные и подвздошные лимфатические узлы максимальным размером до 5 мм с низкой метаболической активностью, культя шейки матки 45×31 мм без нарушения структурности. Онкомаркер СА 125 в референсных значениях. Данных за прогрессирование заболевания не получено. Состояние больной по шкале ECOG — 0. Работает.

С учетом серозного подтипа опухоли эндометрия и полного ответа на химиотерапию решено воздержаться от проведения лучевой терапии. В настоящий момент ремиссия заболевания 9 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пятилетняя общая выживаемость при СРЭ начальных и запущенных форм не превышает 74 и 33%, при высокой и низкой степени дифференцировки — 89 и 77% соответственно [4]. В отличие от других форм рака эндометрия частота отдаленного метастазирования и рецидивирования при СРЭ не зависит от размеров опухоли и степени ее дифференцировки. Стандарт хирургического лечения не отличается от хирургии рака яичников и включает экстирпацию матки с придатками, тазовую и парааортальную лимфаденэктомию, удаление большого сальника и перитонеальную цитологию [5]. Адьювантная химиотерапия по схеме карбоплатин/паклитаксел является наиболее распространенной как при ранних, так и запущенных стадиях СРЭ [6]. Клинические исследования комбинированной химиотерапии с включением паклитаксела/карбоплатина и доксорубицина/цисплатина/паклитаксела показали обнадеживающие результаты: эти комбинации позволили значительно улучшить общую и безрецидивную выживаемость (NCT00231868, NCT00147680, NCT0052312) [7]. Лучевая терапия в комбинации с химиотерапией также показала свою эффективность. Сегодня применяется как облучение всей брюшной полости с бустом на малый таз, так и влагалищная брахитерапия [8].

Большое внимание сегодня уделяется молекулярно-генетическим характеристикам СРЭ.

В частности, установлено преобладающее повреждение гена *TP53* в 60% СРЭ [9]. Идентифицирован ряд генов, таких как *PPP2R1A*, *PIK3CA*, *PIK3R*, *HER2*, *FBXW7*, *CHD4*, отвечающих за генез опухоли при СРЭ, что открывает новые перспективы для таргетной и иммунотерапии [10]. Терапевтические агенты белок 1 и лиганд 1 программируемой гибели клетки (PD-1, PD-L1), направленные на нормализацию проводящих путей PI3K/AKT/mTOR, цикла клеточной регуляции, активно изучаются при СРЭ [11]. С учетом частой мутации *TP53* при СРЭ большую актуальность приобретает исследование комбинации ингибитора EGFR гефитиниба с паклитакселом и терапия ингибитором полоподобной киназы 1 B12536 [12]. Монотерапия антителом анти-HER2 транстузумабом не показала заметного улучшения результатов при СРЭ, однако ведутся клинические исследования комбинированной терапии по схеме паклитаксел/карбоплатин/транстузумаб [7]. Монотерапия рапалогом (ингибитор активности mTOR) показала умеренную эффективность при редких подтипах рака эндометрия, включая СРЭ [13]. Экспрессия PD-L1 в опухоли инфильтрирующих иммунных клеток зависит от гистотипа опухоли: она значительно выше при неэндометриоидном раке эндометрия. В фазе I исследования KEYNOTE-028 у пациентов с раком эндометрия (с включением больных СРЭ) получено 13% общего ответа при применении пембролизумаба (ингибитор PD-1) в общей группе [14]. Таким образом, диагностика и лечение такой агрессивной формы, какой является СРЭ, привлекает сегодня большое внимание, а появление новых таргетных и иммунных препаратов открывает новые горизонты для персонализированной терапии СРЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на гигантские размеры опухоли в данном клиническом случае, мультидисциплинарный подход и правильно выбранная тактика диагностики и радикального лечения позволили кардинально изменить качество жизни пациентки и добиться продолжительной ремиссии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов ее обследования и лечения в научных целях (дата подписания 10.11.2021).

Consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript (date: 10.11.2021)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.И. Беришвили — сбор и обработка материала; А.И. Беришвили, Ю.В. Иванов, Д.П. Лебедев, Ф.Г. Забозлаев, Э.В. Кравченко, Т.В. Клыпа, А.Г. Кедрова — концепция и дизайн, написание текста, редактирование. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. A.I. Berishvili — collection and processing of the material; A.I. Berishvili, Yu.V. Ivanov, D.P. Lebedev, F.G. Zabozaev, E.V. Kravchenko, T.V. Klypa, A.G. Kedrova — study concept and design; manuscript writing, editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Charo LM, Plaxe SC. Recent advances in endometrial cancer: a review of key clinical trials from 2015 to 2019. *F1000Res*. 2019;8:F1000. Faculty Rev-849. doi: 10.12688/f1000research.17408.1
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34. doi: 10.3322/caac.21551
3. Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Late-breaking abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):771. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.03.034
4. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer*. 2006;94(5):642–646. doi: 10.1038/sj.bjc.6603012

5. Rungruang B, Olawaiye AB. Comprehensive surgical staging for endometrial cancer. *Rev Obstet Gynecol.* 2012; 5(1):28–34.
6. Bestvina CM, Fleming GF. Chemotherapy for endometrial cancer in adjuvant and advanced disease settings. *Oncologist.* 2016;21(10):1250–1259. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0062
7. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J Clin Oncol.* 2018;36(20): 2044–2051. doi: 10.1200/JCO.2017.76.5966
8. Shaeffer DT, Randall ME. Adjuvant radiotherapy in endometrial carcinoma. *Oncologist.* 2005;10(8):623–631. doi: 10.1634/theoncologist.10-8-623
9. Le Gallo M, Bell DW. The emerging genomic landscape of endometrial cancer. *Clin Chem.* 2014;60(1):98–110. doi: 10.1373/clinchem.2013.205740
10. Lokich E, Kole M, Raker C, et al. Molecular markers in uterine serous cancer: Correlation between endometrial biopsy and hysterectomy specimens. *Gynecol Oncol Rep.* 2019;29:98–101. doi: 10.1016/j.gore.2019.04.005
11. Schwab CL, Santin AD. Targeted therapy in the treatment of uterine serous carcinoma. *Pharmacogenomics.* 2015;16(2):97–99. doi: 10.2217/pgs.14.176
12. Meng X, Laidler LL, Kosmacek EA, et al. Induction of mitotic cell death by overriding G2/M checkpoint in endometrial cancer cells with non-functional p53. *Gynecol Oncol.* 2013; 128(3):461–469. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.004
13. Houghton PJ. Everolimus. *Clin Cancer Res.* 2010;16: 1368–1372. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1314
14. Barrington DA, Dilley SE, Smith HJ, Straughn JM. Pembrolizumab in advanced recurrent endometrial cancer: A cost-effectiveness analysis. *Gynecol. Oncol.* 2019;153(2):381–384. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.02.013

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Беришвили Александр Ильич, д.м.н., профессор;
адрес: Российская Федерация,
Москва, Ореховый бульвар, д. 28;
e-mail: aberishvili@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1828-6147

Соавторы:

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

Лебедев Дмитрий Петрович;
e-mail: lebedevdp@gmail.com; eLibrary SPIN: 4770-5722;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1551-3127>

Забозлаев Федор Георгиевич, д.м.н.;
e-mail: fزاب@mail.ru; eLibrary SPIN: 3259-9332

Кравченко Эдуард Васильевич;
e-mail: patan-st@mail.ru

Клыпа Татьяна Валерьевна, д.м.н.;
e-mail: tvklypa@gmail.com; eLibrary SPIN: 2349-8980;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>

Кедрова Анна Генриховна, д.м.н.,
e-mail: kedrova.anna@gmail.com;
eLibrary SPIN: 3184-9760;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

AUTHOR'S INFO

The author responsible for the correspondence:

Aleksander I. Berishvili, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 28, Orechovy boulevard,
Moscow 115682, Russia;
e-mail: aberishvili@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1828-6147

Coauthors:

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

Dmitry P. Lebedev;
e-mail: lebedevdp@gmail.com; eLibrary SPIN: 4770-5722;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1551-3127>

Fedor G. Zabozaev, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.);
e-mail: fزاب@mail.ru; eLibrary SPIN: 3259-9332

Edward V. Kravchenko;
e-mail: patan-st@mail.ru

Tatiana V. Klypa, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.);
e-mail: tvklypa@gmail.com; eLibrary SPIN: 2349-8980;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>

Anna G. Kedrova, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.);
e-mail: kedrova.anna@gmail.com;
eLibrary SPIN: 3184-9760;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

ВЛИЯНИЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗОН НИЗКОАМПЛИТУДНОЙ АКТИВНОСТИ НА МЕХАНИЗМ И ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДСЕРДНЫХ АРИТМИЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Е.В. Дедух, Е.А. Артюхина

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

Обоснование. Лечение левопредсердного трепетания — проблема, требующая глубокого понимания лежащего в основе сложного механизма аритмии. Несмотря на то, что уже описан ряд факторов, обуславливающих трепетание предсердий после абляции или хирургического вмешательства, до сих пор мало что известно об атипичных формах трепетания предсердий у пациентов, ранее не подвергавшихся абляции или иным хирургическим вмешательствам на сердце. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай интервенционного лечения пациента с атипичным трепетанием предсердий без хирургического или интервенционного вмешательства на сердце в анамнезе. Данное клиническое наблюдение демонстрирует роль распространенных зон низкоамплитудной активности на механизм и лечение предсердных аритмий. Распространенные зоны низкоамплитудной активности в левом предсердии могут создавать «барьеры» для распространения возбуждения, что становится причиной развития и поддержания атипичного трепетания предсердий. **Заключение.** При проведении интервенционного вмешательства картирование высокой плотности поможет визуализировать механизм такой аритмии. Понимание механизма атипичного трепетания предсердий позволит минимизировать число радиочастотных воздействий для успешного катетерного лечения.

Ключевые слова: высокоплотное эндокардиальное картирование сердца; атипичное трепетание предсердий; предсердный фиброз; радиочастотная абляция; клинический случай.

Для цитирования: Дедух Е.В., Артюхина Е.А. Влияние распространенных зон низкоамплитудной активности на механизм и лечение предсердных аритмий: клинический случай. *Клиническая практика.* 2021;12(4):86–91. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract83495>

Поступила 20.10.2021

Принята 09.12.2021

Опубликована 17.12.2021

INFLUENCE OF COMMON ZONES OF LOW-AMPLITUDE ACTIVITY ON THE MECHANISM AND TREATMENT OF ATRIAL ARRHYTHMIAS

© E.V. Dedukh, E.A. Artyukhina

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

Background: The treatment of left atrial flutter is a problem that requires a deep understanding of the underlying complex mechanism of arrhythmia. Although a considerable experience exists already in understanding the mechanisms underlying atrial flutter after ablation or surgery, little is known about atypical forms of atrial flutter in patients who have not previously undergone ablation or other cardiac surgery. **Clinical case description:** We present a clinical case of interventional treatment of a patient with atypical atrial flutter who had not previously undergone surgical or interventional heart surgery. This clinical observation demonstrates the role of common zones of low-amplitude activity on the mechanism and treatment of atrial arrhythmias. Widespread areas of low-amplitude activity in the left atrium can create barriers to the propagation of excitation, which can cause atypical atrial flutter. **Conclusion:** When performing a surgical intervention, high-density mapping will help to visualize the mechanism of this arrhythmia. Understanding the mechanism of atypical atrial flutter will help to minimize the RF exposure during the treatment.

Keywords: high-density mapping; atypical atrial flutter; atrial fibrosis; radiofrequency ablation.

For citation: Dedukh EV, Artyukhina EA. Influence of Common Zones of Low-Amplitude Activity on the Mechanism and Treatment of Atrial Arrhythmias. *Journal of Clinical Practice.* 2021;12(4):86–91. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract83495>

Submitted 20.10.2021

Revised 09.12.2021

Published 17.12.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Левопредсердная тахикардия по типу макро-ориентри (macro re-entry) часто обнаруживается у пациентов после операций на сердце. Такие аритмии обычно ассоциированы с послеоперационными рубцами или массивными фиброзными полями после катетерной абляции, что является субстратом для формирования кругов re-entry¹ [1]. Однако есть группа пациентов с левопредсердной тахикардией по типу re-entry, у которых отсутствуют предшествующие хирургические или интервенционные вмешательства на сердце. Пациенты с такими аритмиями крайне редко встречаются в повседневной практике врачей-кардиологов и сердечно-сосудистых хирургов. Распространенные зоны фиброза в миокарде левого предсердия являются предположительной причиной возникновения таких тахикардий.

Последние достижения в области систем трехмерного картирования позволяют создавать активационные и вольтажные карты высокой плотности, что дает возможность наиболее точно оценить механизм аритмии, а также определить цели абляции.

Представлен клинический случай интервенционного лечения пациента с атипичным трепетанием предсердий, которому ранее не выполнялось хирургического или интервенционного вмешательства на сердце. В представленном клиническом случае мы применяли методику картирования высокой плотности, что позволило детально изучить механизм тахикардии, а также оценить степень распространенности низкоамплитудной активности в левом предсердии (ЛП).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент М., 50 лет, поступил с жалобами на слабость, ощущение перебоев в работе сердца.

Из анамнеза известно, что при плановом медицинском осмотре после перенесенной вирусной инфекции на электрокардиограмме (ЭКГ) зафиксирован пароксизм фибрилляции предсердий неизвестной давности. Неоднократно госпитализировался в стационары с целью восстановления синусового ритма, однако попытки медикаментозной и электрической кардиоверсии были безуспешными. Пациенту была назначена пульсурежающая и антикоагулянтная терапия. Через год по результатам суточного мониторинга ЭКГ наблюдались спонтанное восстановление синусо-

вого ритма, эпизоды частой наджелудочковой экстрасистолии. Спустя 2 года на ЭКГ зафиксировано трепетание предсердий. Пациент госпитализирован в клинику для катетерного лечения аритмии.

Инструментальная и лабораторная диагностика

По данным эхокардиографии: увеличены размеры обоих предсердий: ЛП — 47×57 мм, 97 мл, правое предсердие — 41×56 мм, 68 мл; митральная регургитация 1-й степени, трикуспидальная регургитация 1-й степени; толщина миокарда левого желудочка в норме; локальных нарушений сократимости нет; фракция выброса 67%; сбоев крови нет.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии легочных вен и ЛП: объем ушка ЛП — 6,9 см³ (мл), тромботические массы не визуализируются; объем ЛП с учетом ушка и устьев легочных вен — 117 см³ (мл); индекс ЛП (объем ЛП/S, где S — площадь поверхности тела) 53 мл/м².

Диагноз

Предварительный диагноз. Нарушения ритма сердца: частая одиночная наджелудочковая экстрасистолия, по типу би-, три-, квадригеминии; персистирующая форма фибрилляции предсердий, атипичного трепетания предсердий. Оценка риска по шкале тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий (CHA2DS2-VASc) 0 баллов. Оценка риска по шкале развития кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий (HAS-BLED) 0 баллов.

Клинический диагноз. Нарушения ритма сердца: частая одиночная наджелудочковая экстрасистолия, атипичное трепетание предсердий. Состояние после радиочастотной абляции субстрата атипичного трепетания предсердий от 05.2021. CHA2DS2-VASc 0 баллов. HAS-BLED 0 баллов.

Динамика и исходы

Пациент доставлен в рентгеноперационную. Под комбинированной анестезией ему пунктирована правая бедренная вена и левая подключичная вена. Через интродьюсер, позиционированный в подключичной вене, проведен 10-полюсный диагностический электрод в коронарный синус сердца. По электрофизиологическим данным: на электроде, позиционированном в коронарном синусе, левопредсердное трепетание с длиной цикла тахикардии 290 мс с проведением 2:1 (рис. 1).

¹ Механизм re-entry — повторный вход волны возбуждения.



Рис. 1. Интраоперационная электрограмма, где I–III, aVL, aVR, aVF — отведения электрокардиограммы, CS (1–10) — запись электрограмм с электрода, размещенного в коронарном синусе. Регистрируется атипичное трепетание предсердий с длиной цикла 290 мс.

Fig. 1. An intraoperative electrogram, where I–III, aVL, aVR, aVF are electrocardiogram leads, CS (1–10) — is recording of electrograms from an electrode placed in the coronary sinus. Atypical atrial flutter with a cycle length of 290 ms is being registered.

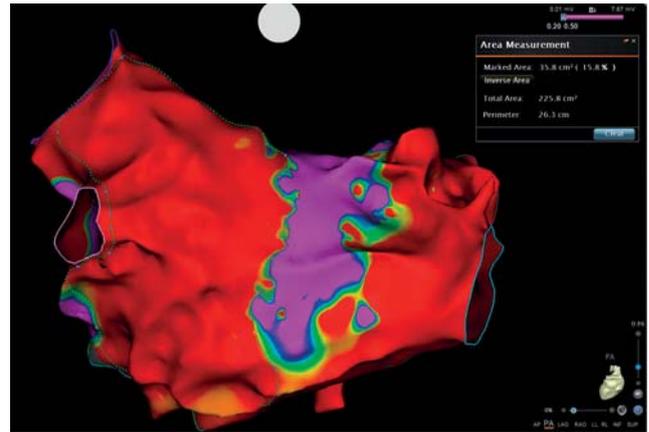


Рис. 2. Высокоплотная вольтажная карта левого предсердия, построенная с помощью системы навигационного картирования Carto 3. Красные области — участки с амплитудой эндокардиального сигнала менее 0,2 мВ, фиолетовые — с амплитудой эндокардиального сигнала более 0,5 мВ.

Fig. 2. A high-density voltage map of the left atrium, built using the Carto 3 navigation mapping system. Red areas correspond to the endocardial signal amplitude lower than 0.2 mV, purple areas — to the amplitude higher than 0.5 mV.

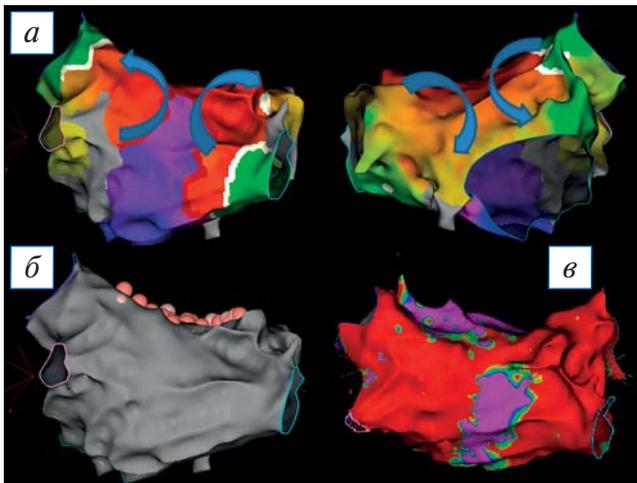


Рис. 3. Трехмерная электроанатомическая карта левого предсердия (ЛП), построенная во время атипичного трепетания предсердий с длиной цикла — 290 мс: а — активационная карта ЛП (синими стрелками обозначен ход распространения возбуждения); б — анатомическая реконструкция ЛП (розовые точки — места радиочастотных аппликаций); в — вольтажная карта ЛП. Визуализация состоятельности линейного повреждения после радиочастотных воздействий.

Fig. 3. A 3D electroanatomical map of the left atrium (LA), built during atypical atrial flutter with a cycle length — of 290 ms: а — activation map of the LA, blue arrows indicate the course of excitation propagation; б — anatomical reconstruction of the LA, pink dots are sites of radiofrequency application; в — LA voltage map. Visualization of the consistency of linear damage after radiofrequency ablation.

Выполнена трансептальная пункция; в левом предсердии позиционирован катетер для высокоплотного картирования PentaRey (Biosense Webster, США); выполнена анатомическая реконструкция ЛП с построением активационной и вольтажной карт. Электроанатомическая карта ЛП содержит 2457 аннотированных точек картирования, расстояние между точками 1–3 мм. При анализе высокоплотной вольтажной карты отмечаются распространенные зоны низкоамплитудной активности, занимающие всю антральную часть ЛП (рис. 2). Выполнен подсчет площади низкоамплитудных зон с использованием инструмента Area Measurement, определен процент от общей площади ЛП. Выявлены 42,1% областей низкоамплитудной активности в ЛП.

При анализе активационной карты визуализируется циркуляция возбуждения вокруг правых и левых легочных вен (рис. 3, а). Выполнена серия линейных воздействий на крыше, соединяющая правую верхнюю и левую верхнюю легочные вены (рис. 3, б). Абляция выполнялась при следующих параметрах: мощность 32 Вт, температура до 44°C, индекс абляции 460 при воздействии по передней стенке, 380 — по задней стенке. После завершения линии отмечается нарастание цикла тахикардии до 360 мс (рис. 4).

Выполнен re-map (повторная карта), построены активационная и вольтажная карта ЛП, отмечается

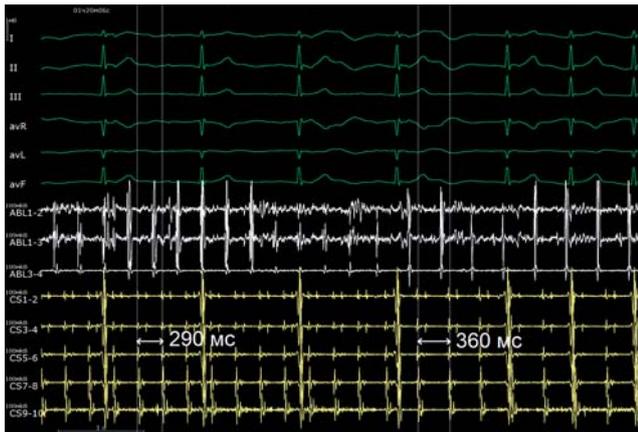


Рис. 4. Интраоперационная электрограмма, где I–III, aVL, aVR, aVF, V1–V6 — отведения электрокардиограммы, ABL (1–4) — запись электрограмм абляционного электрода, CS (1–10) — запись электрограмм с электрода, размещенного в коронарном синусе. Продемонстрировано нарастание длины цикла тахикардии с 290 до 360 мс во время радиочастотного воздействия.

Fig. 4. An intraoperative electrogram, where I–III, aVL, aVR, aVF, V1–V6 are electrocardiogram leads, ABL (1–4) is recording of ablation electrode electrograms, CS (1–10) is recording of electrograms from the electrode placed in the coronary sinus. An increase in the tachycardia cycle length from 290 ms to 360 ms during radiofrequency ablation is seen.

состоятельность линии по крыше ЛП (рис. 3, в). Электроанатомическая высокоплотная карта содержит 1978 EGM точек картирования, расстояние между точками 1–3 мм. При анализе активационной карты визуализируется циркуляция возбуждения вокруг митрального клапана (рис. 5, а). Произведена серия линейных радиочастотных аппликаций от линии на крыше ЛП до митрального клапана и правой верхней легочной вены (рис. 5, б). Абляция выполнялась при следующих параметрах: мощность 32 Вт; температура до 44°C; индекс абляции 460 при воздействии по передней стенке, 380 — по задней стенке. По завершении линии тахикардия купировалась (рис. 5, в).

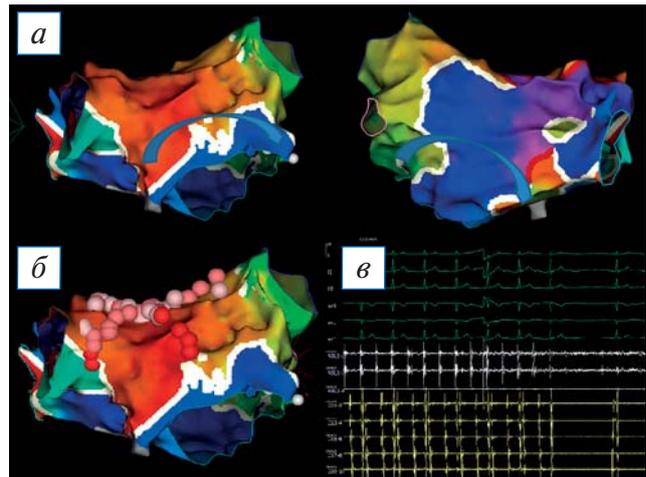


Рис. 5. Трехмерная электроанатомическая карта левого предсердия (ЛП), построенная во время атипичного трепетания предсердий с длиной цикла 360 мс: а — активационная карта ЛП (синими стрелками обозначен ход распространения возбуждения); б — активационная карта ЛП (розовые точки — места радиочастотных аппликаций); в — интраоперационная электрограмма, где I–III, aVL, aVR, aVF, V1–V6 — отведения электрокардиограммы, ABL (1–4) — запись электрограмм абляционного электрода, CS (1–10) — запись электрограмм с электрода, размещенного в коронарном синусе. Восстановление синусового ритма.

Fig. 5. A 3D electroanatomical map of the left atrium (LA), built during atypical atrial flutter with a cycle length of 360 ms: а — activation map of the LA, blue arrows indicate the course of excitation propagation; б — activation map of the LA, pink dots are sites of radiofrequency application; в — an intraoperative electrogram, where I–III, aVL, aVR, aVF, V1–V6 are electrocardiogram leads, ABL (1–4) is recording electrograms of the ablation electrode, CS (1–10) — recording electrograms from the electrode placed in the coronary sinus. See the sinus rhythm restoration.

При учащающейся и программированной стимуляции предсердий аритмия не индуцируется.

Прогноз — благоприятный.

Временная шкала: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациента М.

Timeline: Chronology of the disease development, key events and prognosis for patient M.



Примечание. ЭКГ — электрокардиограмма; ХМ-ЭКГ — суточный мониторинг электрокардиограммы по Холтеру.
Note. ЭКГ — electrocardiogram; ХМ-ЭКГ — daily monitoring of the electrocardiogram.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение левопредсердного трепетания — проблема, требующая глубокого понимания лежащего в основе сложного механизма аритмии. Несмотря на то, что уже имеется значительный опыт в понимании механизмов, лежащих в основе трепетания предсердий после абляции или хирургического вмешательства, мало что известно об атипичных формах трепетания предсердий у пациентов, ранее не подвергавшихся абляции или иным хирургическим вмешательствам на сердце. В нашей работе представлен клинический случай лечения атипичного трепетания предсердий у ранее не подвергавшегося абляции пациента. Мы использовали высокоплотное картирование для изучения механизма трепетания предсердий.

По данным мировой статистики, распространенность левопредсердного трепетания ежегодно увеличивается, что связано с увеличением числа кардиохирургических и интервенционных вмешательств за последние годы [2, 3]. Однако в 2013 г. начато изучение левопредсердного трепетания у пациентов, ранее не подвергавшихся вмешательствам на сердце. В одном из таких исследований [4], проведенном J. Coffey et al., у 10% пациентов среди всех находившихся на лечении с целью абляции атипичного трепетания предсердий не было предшествующих вмешательств на сердце. В исследовании J. Siebermaier и соавт. [5], опубликованном в 2020 году, показано, что 1/3 (16 из 55; 29%) пациентов с левопредсердным трепетанием не подвергалась абляции ЛП в прошлом.

Помимо ятрогенного создания «барьеров» во время абляции или хирургических процедур они часто обнаруживаются в предсердиях людей со структурными заболеваниями сердца, такими как ишемическая или ревматическая болезнь сердца, гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, или даже при отсутствии заболеваний [6]. В исследовании A. Goette и соавт. [7] описан феноменом под названием «предсердная миопатия», который определен как «любой комплекс структурных, архитектурных, сократительных или электрофизиологических изменений, влияющих на предсердия и способных вызвать клинически значимые проявления». В нашем клиническом наблюдении эти предсердные изменения играют важную роль в создании субстрата для формирования круга re-entry.

Важную роль для оценки механизма атипичного трепетания играет высокоплотное картирование. Так, в ранее проведенных исследованиях показано,

что восстановить синусовый ритм при использовании высокоплотного картирования удалось у 96,3% пациентов с левопредсердным трепетанием [5], без применения технологии — лишь в 86% случаев [4, 8]. Исследование S. Sundaram и соавт. [9] демонстрирует, что частота купирования левопредсердного трепетания составляет почти 100% при использовании высокоплотного картирования.

В данном клиническом случае было использовано высокоплотное картирование, что позволило определить механизм и выполнить успешную абляцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обширные зоны низкоамплитудной активности в левом предсердии могут создавать «барьеры» для распространения возбуждения, что может быть причиной атипичного трепетания предсердий. Визуализировать механизм такой аритмии возможно при активационном картировании с использованием катетеров для высокоплотного картирования. Понимание механизма атипичного трепетания предсердий позволит минимизировать количество радиочастотных воздействий для успешного катетерного лечения.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 15.04.2021).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *Е.В. Дедух* — обработка и обсуждение результатов исследования, ассистирование в процессе интервенционного лечения пациента, анализ вольтажных и активационных карт левого предсердия, написание текста статьи; *Е.А. Артюхина* — руководство лечением пациента и выполнение интервенционной процедуры. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. *E.V. Dedukh* — processing and discussion of the results of the study, assistance for operations, analysis of voltage and activation maps of the left atrium, writing the text of the article; *E.A. Artyukhina* — management of patient treatment and performing an interventional procedure. The authors made a substantial contribution to the conception of

the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90045.

Funding source. The reported study was funded by RFBR according to the research project № 20-315-90045.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gucuk IE, Marine J, Yang E, et al. Predictors and incidence of atrial flutter after catheter ablation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2019;124(11):1690–1696. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.08.026
2. Markowitz SM, Thomas G, Liu CF, et al. Atrial tachycardias and atypical atrial flutters: mechanisms and approaches to ablation. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019;8(2):131–137. doi: 10.15420/aer.2019.17.2
3. Cosio FG. Atrial flutter, typical and atypical: a review. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2017;6(2):55–62. doi: 10.15420/aer.2017.5.2
4. Coffey JO, D'Avila A, Dukkupati S, et al. Catheter ablation of scar-related atypical atrial flutter. *Europace.* 2013;15(3):414–419. doi: 10.1093/europace/eus312
5. Siebermair J, Kochhäuser S, Kupusovic J, et al. Impact of previous left atrial ablation procedures on the mechanism of left atrial flutter: a single-centre experience. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(7):1631–1639. doi: 10.1111/jce.14505
6. Frontera A, Takigawa M, Martin R, et al. Electrogram signature of specific activation patterns: analysis of atrial tachycardias at high-density endocardial mapping. *Heart Rhythm.* 2018;15(1):28–37. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.08.001
7. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm.* 2017;14(1):e3–e40. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.05.028
8. Giehm-Reese M, Lukac P, Kristiansen SB, et al. Outcome after catheter ablation for left atrial flutter. *Scand Cardiovasc J.* 2019;53(3):133–140. doi: 10.1080/14017431.2019.1612086
9. Sundaram S, Choe W, Ryan JJ, et al. Catheter ablation of atypical atrial flutter: a novel 3D anatomic mapping approach to quickly localize and terminate atypical atrial flutter. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017;49(3):307–318. doi: 10.1007/s10840-017-0269-z

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Дедух Елизавета Викторовна, аспирант;
адрес: Российская Федерация, 117997,
Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27;
e-mail: dedukh.elizaveta@mail.ru;
eLibrary SPIN: 4433-7258;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4799-7456>

Соавтор:

Артюхина Елена Александровна, д.м.н.;
e-mail: artelena.71@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-0250>

AUTHOR'S INFO

The author responsible for the correspondence:

Elizaveta V. Dedukh, Graduate Student;
address: 27, Bolshaya Serpukhovskaya street,
Moscow, 117997, Russia;
e-mail: dedukh.elizaveta@mail.ru;
eLibrary SPIN: 4433-7258;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4799-7456>

Co-author:

Elena A. Artyukhina, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.);
e-mail: artelena.71@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-0250>

ФАСЕТ-СИНДРОМ. МАЛОИНВАЗИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© В.Э. Потапов¹, В.А. Сороковиков^{1,2}, С.Н. Ларионов¹, А.П. Животенко¹

¹ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российская Федерация

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Иркутск, Российская Федерация

Обоснование. Дегенеративная патология дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника остается значимой медико-социальной проблемой в связи со стойким болевым синдромом, высокой частотой встречаемости и нередкой инвалидизацией пациентов в исходе заболевания. Фасет-синдром — наиболее распространенная нозологическая форма дегенеративно-дистрофического процесса (спондилоартроз), потенциальный источник боли с формированием нестабильности позвоночно-двигательного сегмента и, соответственно, хронического болевого синдрома. **Описание клинического случая.** В нейрохирургическом отделении Иркутского научного центра хирургии и травматологии выполнено оперативное лечение в объеме дерезеции дугоотростчатых суставов L_{II}-L_{III}, L_{III}-L_{IV}, L_{IV}-L_V пациенту с жалобами на интенсивные (ВАШ=8) боли и дискомфорт в пояснично-крестцовом отделе позвоночника справа, возникающие в вертикальном положении и усиливающиеся при наклонах и сгибании-разгибании туловища с периодическим распространением в правую ягодичную область и по задней поверхности бедра. В послеоперационном периоде пациент отметил снижение интенсивности болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника до 3 баллов по визуальной аналоговой шкале и был выписан из отделения на 5-е сут после операции в удовлетворительном состоянии. **Заключение.** Понимание морфологических, клинических и рентгенологических особенностей течения дегенеративного поражения фасеточных суставов позволяет повышать диагностические возможности выявления фасет-синдрома поясничного отдела позвоночника и эффективно применять транскутанные хирургические технологии для лечения хронических болевых синдромов.

Ключевые слова: дугоотростчатый сустав; фасет-синдром; анатомия; болевой синдром в спине; спондилоартроз.

Для цитирования: Потапов В.Э., Сороковиков В.А., Ларионов С.Н., Животенко А.П. Фасет-синдром. Малоинвазивное хирургическое лечение. Клинический случай и обзор литературы. Клиническая практика. 2021;12(4):92–99. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract81435>

Поступила 30.09.2021

Принята 03.11.2021

Опубликована 26.11.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Боли в поясничном отделе — распространенная патология позвоночника, которая достигает 65% от числа всех заболеваний нервной системы и нарастает пропорционально увеличению продолжительности жизни населения и его старению [1, 2]. Одной из основных причин развития боли в поясничном отделе позвоночника является дегенеративная патология дугоотростчатых суставов, приводящая к развитию хронического болевого синдрома [3, 4]. Результаты комплексных клиничко-диагностических исследований выявили, что частота постоянных болей при патологии

дугоотростчатых суставов колеблется от 27 до 40% [3, 5, 6], а при спондилоартрозах достигает 50–70% [7].

Сложное анатомо-функциональное строение позвоночно-двигательного сегмента и возникающие в нем морфологические изменения дегенеративно-дистрофического характера позволяют ряду авторов утверждать, что генез болевого синдрома в значительном количестве случаев является не только полиэтиологичным, но и полипатогенетичным [8–10]. Очевидно, проблема дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника является медико-социальной как по причине высокой

FACET SYNDROME. MINIMALLY INVASIVE SURGICAL TREATMENT. CLINICAL CASE WITH A LITERATURE REVIEW

© V.E. Potapov¹, V.A. Sorokovikov^{1,2}, S.N. Larionov¹, A.P. Zhivotenko¹

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russian Federation

Background: Degenerative pathology of the facet joints of the lumbar spine remains a significant medical and social problem due to persistent pain syndrome, high incidence and disability rate. **Clinical case description:** A patient complaining of pain and discomfort in the lumbosacral spine on the right, arising in the upright position, intensifying with bending and flexion-extension of the trunk, and periodically spreading to the right gluteal region and along the posterior surface of the thigh, was admitted to the neurosurgical department of the Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology. A surgical treatment was performed in the form of dereception of the L_{II}-L_{III}, L_{III}-L_{IV}, L_{IV}-L_V arch-process joints. In the postoperative period, the patient noted a decrease in the intensity of pain in the lumbosacral spine to 3 points by a visual analog scale and was discharged from the department on the 5th day after the surgery in a satisfactory condition. **Conclusion:** Facet joint pathologies represent a most common nosological form of the degenerative-dystrophic process (spondyloarthrosis) and a potential source of pain with the formation of instability of the spinal motion segment and chronic pain syndrome. The complex anatomical and topographic relationships between the facet joints, intervertebral discs, and radicular nerves force clinicians to pay attention to the pathology of facet syndrome. Understanding the morphological, clinical, and radiological features of the course of the facet joint degeneration makes it possible to increase the diagnostic capabilities for detecting facet syndrome of the lumbar spine and effectively apply transcutaneous surgical technologies for the treatment of chronic pain syndromes.

Keywords: facet joint; facet syndrome; anatomy; back pain; spondyloarthrosis.

For citation: Potapov VE, Sorokovikov VA, Larionov SN, Zhivotenko AP. Facet Syndrome. Minimally Invasive Surgical Treatment. Clinical Case with a Literature Review. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(4):92–99. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract81435>

Submitted 30.09.2021

Revised 03.11.2021

Published 26.11.2021

частоты инвалидизации, так и длительной утраты трудоспособности [11, 12].

Известны различные малоинвазивные хирургические перкутанные технологии в лечении фасет-синдрома [1, 5, 6, 11], направленные на денервацию (нейротомию) зигапофизарных суставов, в частности путем воздействия на иннервирующий фасеточные суставы нерв Люшка, различными методами — химическими, механическими, термическими (крио- или термодеструкция). Цель данных методик — уменьшить болевую импульсацию от дугоотростчатых суставов при дегенеративно-дистрофических и патологических изменениях в них.

Полиморфная клиническая симптоматика, сложная дифференциальная диагностика хронического болевого синдрома предъявляют особые требования к методам интроскопии при дегенеративной патологии позвоночника, что находит свое под-

тверждение в ниже представленном клиническом случае.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент О., 1953 года рождения, поступил в нейрохирургическое отделение Иркутского научного центра хирургии и травматологии (ИНЦХТ) 09.06.2021 с жалобами на интенсивные боли и дискомфорт в пояснично-крестцовом отделе позвоночника справа, возникающие в вертикальном положении и усиливающиеся при наклонах и сгибании-разгибании туловища с периодическим распространением в правую ягодичную область и по задней поверхности бедра.

Объективно. Положение вынужденное: в положение стоя отмечается наклон туловища влево; лежит на левом боку, поясничный лордоз сглажен. Интенсивность болевого синдрома уменьшается при

фиксации поясничного отдела позвоночника ортопедическим корсетом. Повороты и наклоны вызывают усиление локальных болей в поясничном отделе позвоночника и ограничивают активные движения.

Локальный статус. Пальпаторно определяется резкая болезненность паравертебрально в проекции дугоотростчатых суставов справа и усиливается при надавливании с распространением болей в область пояснично-крестцового сочленения и правую ягодичную область. Определяются анталгический левосторонний сколиоз с напряжением паравертебральных мышц поясничного отдела позвоночника и сглаженность поясничного лордоза. Симптомы натяжения нижних конечностей не выявлены. Нагрузочные провокационные тесты Асеево и Кемпа положительны [5]. Пациент оценил интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в 8 баллов.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Исследование поясничного отдела позвоночника методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) не

выявило компрессии невральных структур позвоночного канала и признаков фораминального стеноза (рис. 1). Определяются дегенеративно-дистрофические изменения в дугоотростчатых суставах: суставные щели неравномерной ширины, замыкательные пластинки неровные, склерозированы. Спондилоартроз больше выражен справа на уровне L_{III} – L_{IV} .

По результатам исследования поясничного отдела позвоночника методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлены дегенеративно-дистрофические изменения (рис. 2).

Диагноз: Дорсопатия. Спондилез более выраженный на уровне L_{III} – L_{IV} («вакуум-эффект», люмбалгия, люмбоишиалгический и мышечно-тонический синдромы, что соответствует IV степени по классификации D. Weishaupt). Фасет-синдром. Стойкий болевой и мышечно-тонический синдром.

Оперативное лечение

После подтверждения диагноза пациенту выполнена диагностическая блокада зигапофизарного сустава L_{III} – L_{IV} справа под рентген-контролем

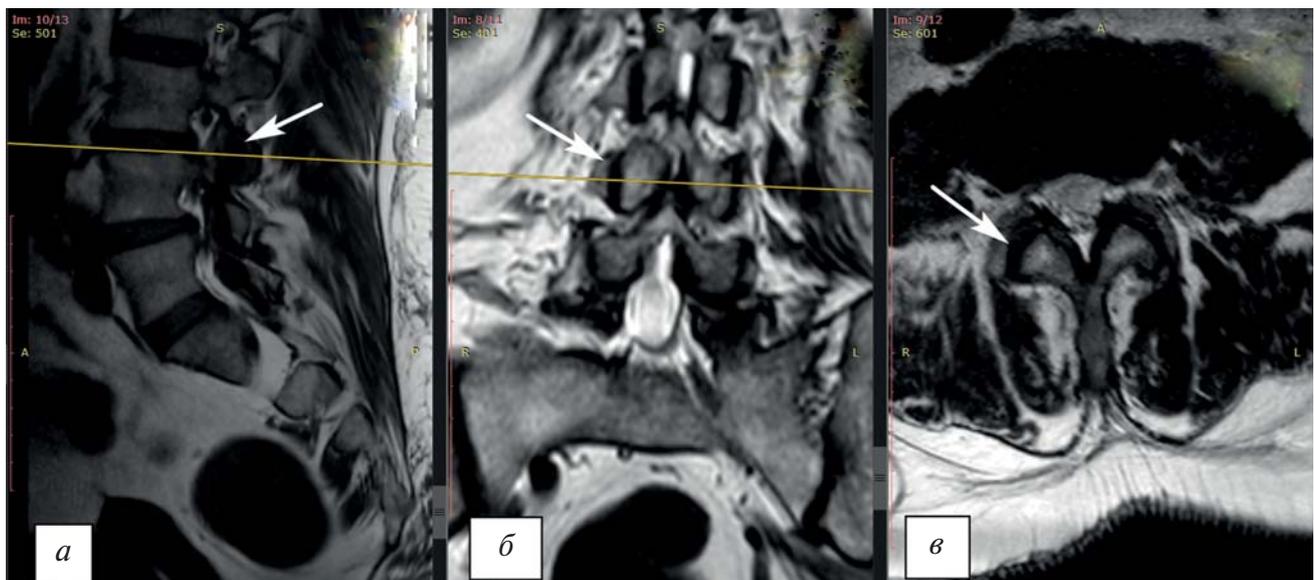


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника: а — T_1 -взвешенное изображение в сагиттальной проекции (гипоинтенсивный сигнал суставной щели гипертрофированных дугоотростчатых суставов L_{III} – L_{IV} , стрелка); б — T_2 -взвешенное изображение во фронтальной проекции (гипоинтенсивный сигнал суставной щели гипертрофированных дугоотростчатых суставов L_{III} – L_{IV} , стрелка); в — T_1 -взвешенное изображение в аксиальной проекции (гипоинтенсивный сигнал суставной щели гипертрофированных дугоотростчатых суставов L_{III} – L_{IV} , стрелка). Тяжесть дегенеративных изменений в зигапофизарном суставе L_{III} – L_{IV} справа соответствует IV степени по классификации A. Fujiwara.

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine: а — a T_1 -weighted image in the sagittal projection (a hypointensive signal of the articular gap of hypertrophied L_{III} – L_{IV} arch-process joints, arrow); б — a T_2 -weighted image in the frontal projection (a hypointensive signal of the articular gap of the hypertrophied L_{III} – L_{IV} arch-process joints, arrow); в — a T_1 -weighted image in the axial projection (hypointensive signal of the articular gap of the hypertrophied L_{III} – L_{IV} arch-process joints, arrow). The severity of degenerative changes in the zygapophyseal L_{III} – L_{IV} joint on the right corresponds to the IV degree according to A. Fujiwara's classification.



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография поясничного отдела позвоночника: а — аксиальная проекция; б — фронтальная проекция; в — сагитальная проекция. Стрелками указан гипертрофированный дугоотростчатый сустав $L_{III}-L_{IV}$ справа с явлением «вакуум-эффекта».

Fig. 2. Multispiral computed tomography of the lumbar spine: а — axial projection; б — frontal projection; в — sagittal projection. The arrows indicate the hypertrophied zygapophyseal $L_{III}-L_{IV}$ joint on the right with the phenomenon of the “vacuum effect”.

с использованием электронно-оптического преобразователя компании Siemens (Германия). Блокада проведена с применением анестетика ропивакаина (5 мг/1 мл, 10 мл) и суспензии для инъекций Кеналог (40 мг/мл, 1 мл). Болевой синдром в поясничном отделе позвоночника был купирован в течение 24 ч; интенсивность боли по ВАШ оценена пациентом в 1 балл. Пальпаторно: паравертебрально в проекции дугоотростчатых суставов справа триггерные точки не определяются.

Рекомендовано оперативное лечение в объеме дерезепции дугоотростчатых суставов $L_{II}-L_{III}$, $L_{III}-L_{IV}$, $L_{IV}-L_{V}$ справа.

Показания:

- 1) боль в поясничном отделе позвоночника или неродичулярная продолжительностью не менее 3 мес;
- 2) отсутствие доказательств дискогенной этиологии боли;
- 3) положительный эффект на диагностические блокады со стандартным критерием снятия боли 75 или 80%.

Абсолютные противопоказания:

- 1) отказ пациента от лазерной нейротомии;
- 2) наркотическая зависимость или психические расстройства пациента;
- 3) инфекционные заболевания кожи в месте манипуляции;

- 4) соматические и системные заболевания в стадии декомпенсации;
- 5) отрицательный ответ на диагностическую блокаду.

Относительные противопоказания:

- 1) возраст пациента старше 75 лет;
- 2) коагулопатия ($MHO > 1,5$ и количество тромбоцитов $< 50 \times 10^3$) у пациентов на фоне антикоагулянтной терапии, при невозможности ее отменить на период до 3–7 дней.

Ход операции (11.06.2021). После обработки операционного поля под местной инфильтрационной анестезией раствором новокаина 0,25% в дозе 20,0 мл, в положении больного на животе, в проекции остистых отростков L_{III} , L_{IV} и L_{V} , отступя на 6,5 см правее и латеральнее средней линии, из заднебокового доступа произведены проколы кожи и подкожной клетчатки в трех точках — до задних структур L_{III} , L_{IV} , L_{V} поясничных позвонков к основанию поперечного отростка в проекции соединения его с верхним суставным отростком. Под контролем электронно-оптического преобразователя проведена установка игл в проекции фасеточных суставов $L_{II}-L_{III}$, $L_{III}-L_{IV}$ и $L_{IV}-L_{V}$, соответствующей точке «scotty dog»*. Фасеточный сустав иннерви-

* Радиологический признак (вид собаки Скотти сбоку) относится к появлению поясничного отдела позвоночника на рентгеновском снимке в косой проекции.

руется медиальной порцией задней ветви спинномозгового нерва, расположенной в дорсальной части корня поперечного отростка нижнего позвонка, и является ключевой точкой для нейротомии при фасет-синдроме [13]. В процедуре применяли диодный лазер «АЛОД-01» с длиной волны 810–1061 нм (сертификат соответствия № РОСС RU.АЮ40.В21418; регистрационное удостоверение № ФСР 2011/10343 от 18.03.2011; изготовитель ООО «АЛКОМ Медика», Россия). После установки игл в контрольные точки в их просвет введено 0,5 мл раствора лидокаина и установлено оптоволоконно на 1 мм глубже среза иглы. Проведена дерезепция дугоотростчатых суставов в импульсном режиме (продолжительность импульса 0,5 сек с 0,3-секундным перерывом; 3 серии импульсов по 10 в серии; мощность 5,0; 5,5; 6,0 Вт). После завершения процедуры иглы с оптическим волокном последовательно удалены. Наложена асептическая повязка.

Динамика и исходы

В послеоперационном периоде пациент отметил снижение интенсивности болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника до 3 баллов по ВАШ. Выписан из отделения в удовлетворительном состоянии на 5-е сут после дерезепции фасеточных суставов L_{II}-L_{III}, L_{III}-L_{IV}, L_{IV}-L_V справа.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время остается открытым вопрос о взаимосвязи локальных структурных изменений в дугоотростчатых суставах и других анатомических единицах позвоночно-двигательного сегмента с клинико-неврологическими проявлениями заболевания [13, 14], что затрудняет и сдерживает возможность раскрытия механизмов патогенеза болевого синдрома при дегенеративных заболеваниях позвоночника [15, 16]. Деформация дугоотростчатых суставов и морфологические изменения в них обуславливают развитие спондилолистеза, нарушения тропизма фасеточных суставов, а в ряде случаев сакрализацию нижнего поясничного сегмента [8]. Рентгенологические исследования у пациентов с поясничным спондилолистезом выявляют «вакуум-феномен» в дугоотростчатых суставах и являются исходом дегидратации и потери эластичности окружающими тканями [8].

Проведенные исследования позволили выявить связь между наличием вакуумного феномена и нестабильностью в позвоночно-двигательном

сегменте поясничного отдела позвоночника у пациентов с дегенеративным поражением дугоотростчатых суставов. Доказано, что наличие газа в полости сустава, выявленного на КТ-изображениях, свидетельствует о сегментарной нестабильности [17–19]. Другими словами, дегенеративные изменения в дугоотростчатых суставах являются потенциальным фактором развития нестабильности в позвоночно-двигательном сегменте, усугубляя болевой синдром и утяжеляя состояние пациента [8, 20]. Слабость связочно-капсулярного аппарата дугоотростчатых суставов нередко сопровождается рефлекторным мышечно-тоническим и болевым синдромом вследствие нестабильности позвоночно-двигательного сегмента. Нестабильность сустава и его перегрузка стимулируют механизмы, которые индуцируют катаболическую фазу деградации и дегенерации суставного хряща [22–24].

Морфологические изменения в дугоотростчатых суставах с перестройкой клеточной микроархитектоники находятся и во взаимосвязи с тяжестью дегенерации межпозвонкового диска. Изменение толщины суставного хряща, склерозирование и нарушение взаимоотношений между хрящевыми и костными структурами фасеточного сустава обуславливают нарушение функции сустава и, как исход, анкилозирование [19, 21]. Все описанные выше морфологические изменения в дугоотростчатых суставах являются одной из частых причин болей в позвоночнике. Болевой синдром может быть вызван асептическим воспалением в спинномозговых корешках и ганглиях вследствие их компрессии в латеральных карманах и фораминальных отверстиях при спондилоартрозах, что нередко и является морфологическим субстратом боли. Компрессия корешка возникает при формировании остеофитов, гипертрофии фасеточных суставов с его капсулой, выпота в суставах с капсулярным отеком или образованием синовиальных кист [19, 21].

В течение последних десятилетий изучены и внедрены в клиническую практику диагностические признаки патологии дугоотростчатых суставов при визуализационных методах исследований (МРТ и МСКТ). Степень тяжести дегенеративных изменений в дугоотростчатых суставах отражена в МРТ-классификации А. Fujiwara [25]:

- I степень: отсутствие гипертрофии дугоотростчатых суставов с гипоинтенсивным сигналом в режимах T₁ и T₂;

- II степень: отсутствие гипертрофии дугоотростчатых суставов с гипоинтенсивным сигналом в режиме T₁ и гиперинтенсивным сигналом в режиме T₂;
- III степень: отсутствие гипертрофии дугоотростчатых суставов с гиперинтенсивным сигналом в режиме T₁ и/или гиперинтенсивным сигналом в режиме T₂;
- IV степень: гипертрофия дугоотростчатых суставов с гипоинтенсивным сигналом в режимах T₁ и T₂.

Для объективизации выраженности артроза дугоотростчатых суставов используется МККТ-классификация D. Weishaupt и соавт. на основе градации артропатии [26]:

- I степень (нормальная): нет сужения суставной щели (2 мм и более); нет остеофитов или возможны мелкие остеофиты; отсутствие гипертрофии фасеточного сустава; нет склероза; нет субхондральных эрозий; нет субхондральных кист; отсутствует «вакуум-эффект»;
- II степень (суставная щель 1–2 мм): наличие мелких остеофитов и/или легкая гипертрофия дугоотростчатого сустава; нет субхондральных эрозий; нет субхондральных кист; нет «вакуум-эффекта»;
- III степень (суставная щель ≤1 мм): умеренные остеофиты; умеренная гипертрофия суставного отростка; умеренные субхондральные эрозии; субхондральные кисты; явление «вакуум-эффекта»;
- IV степень (не определяется суставная щель): крупные остеофиты; выраженная гипертрофия дугоотростчатого сустава; выраженные эрозии суставов; выраженные субхондральные кисты; явление «вакуум-эффекта».

И все же связь между дегенеративными изменениями в дугоотростчатых суставах и болью в поясничном отделе позвоночника остается неясной и является предметом постоянных дискуссий [13, 27–29]. При отборе пациентов для хирургического лечения необходимо учитывать корреляцию клинических и интроскопических признаков, таких как спондилоартроз III–IV степени с «вакуум-эффектом» в дугоотростчатых суставах (последнее будет более эффективно и долговременно при соответствии боли выявленным признакам). Лазерное воздействие обеспечивает смягчение боли за счет неврוליза фасеточных нервов (медиальной ветви заднего корешка) с прерыванием

болевого сигнала, исходящего от дугоотростчатых суставов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание морфологических, клинических и рентгенологических особенностей течения дегенеративного поражения фасеточных суставов позволяет повысить диагностические возможности выявления фасет-синдрома поясничного отдела позвоночника и эффективно применять транскutánные хирургические технологии для лечения хронических болевых синдромов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.Э. Потапов — лечение и обследование пациента, проведение хирургической процедуры; В.А. Сороковиков — научное редактирование и утверждение рукописи для публикации; С.Н. Ларионов — обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; А.П. Животенко — поисково-аналитическая работа, написание текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. V.E. Potapov — examination and treatment of the patient, performing the surgical procedure; V.A. Sorokovikov — scientific editing and approval of the manuscript for publication; S.N. Larionov — discussion of the research results, manuscript writing; A.P. Zhivotenko — literature search and analysis, manuscript writing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

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

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

Информированное согласие. От пациента получено добровольное информированное согласие на публикацию анонимизированных сведений о его заболевании, результатах обследования и лечения (дата подписания 14.06.2021).

Consent for publication. A voluntary informed consent was obtained from the patient to publish anonymized information about his disease, the results of examination and treatment (date of signing 14.06.2021).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шпагин М.В., Яриков А.В., Назмеев И.А., и др. Опыт денервации дугоотростчатых суставов поясничного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника. 2019. Т. 16, № 1. С. 57–62. [Shpagin MV, Yarikov AV, Nazmееv IA, et al. The experience of denervation of facet joints in the lumbar spine. *Spine Surgery*. 2019;16(1):57–62. (In Russ.)] doi: 10.14531/ss2019.1.57-62
2. Parenteau CS, Lau EC, Campbell IC, Courtney A. Prevalence of spine degeneration diagnosis by type, age, gender, and obesity using Medicare data. *Sci Rep*. 2021;11(1):5389. doi: 10.1038/s41598-021-84724-6
3. Спиринов Н.Н., Киселев Д.В. Проблема хронической боли в спине: фасеточный синдром // Русский медицинский журнал. 2015. Т. 23, № 17. С. 1025–1030. [Spirin NN, Kiselev DV. Chronic back pain problems: facet syndrome. *Russian Medical Journal*. 2015;23(17):1025–1030. (In Russ.)]
4. Manchikanti L, Kaye AD, Soin A, et al. Comprehensive evidence-based guidelines for facet joint interventions in the management of chronic spinal pain: American society of interventional pain physicians (ASIPP) guidelines facet joint interventions 2020 guidelines. *Pain Physician*. 2020;23(3S):S1–S127.
5. Каратеев А.Е., Давыдов О.С., Яхно Н.Н., и др. Остеоартрит суставов позвоночника как причина хронической боли в нижней части спины // Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 55, № 2. С. 1–16. [Karateev AE, Davydov OS, Yakhno NN, et al. Spinal osteoarthritis as a cause of chronic low back pain. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2019;55(Suppl. 2):1–16. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2019-1-16
6. Потапов В.Э., Кошкарева З.В., Животенко А.П., и др. Пункционные хирургические технологии в лечении фасет-синдрома при спондилоартрозах в поясничном отделе (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2020. Т. 5, № 2. С. 36–42. [Potapov VE, Koshkareva ZV, Zhihotenko AP, et al. Puncture surgical technologies in the treatment of facet syndrome for spondylarthrosis in the lumbar spine (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(2):36–42. (In Russ.)] doi: 10.29413/ABS.2020-5.2.6
7. Lv B, Yuan J, Ding H, et al. Relationship between endplate defects, modic change, disc degeneration, and facet joint degeneration in patients with low back pain. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9369853. doi: 10.1155/2019/9369853
8. Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M, et al. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol*. 2011;40(1):13–23. doi: 10.1007/s00256-010-0983-4
9. Murena L, Canton G, Giraldo G, Bassini S. Spine pain: clinical features. In: Cova M, Stacul F. (eds). *Pain imaging*. Springer, Cham; 2019. doi: 10.1007/978-3-319-99822-0-7
10. Хорошев Д.В., Ильялов О.Р., Устюжанцев Н.Е., Няшин Ю.И. Биомеханическое моделирование межпозвоночного диска поясничного отдела человека — современное состояние проблемы // Российский журнал биомеханики. 2019. Т. 23, № 3. С. 411–422. [Khoroshev DV, Ilyalov OR, Ustyuzhantsev NE, Nyashin YI. Biomechanical modeling of the intervertebral disc of the human lumbar spine — the current state of the problem. *Russian Journal of Biomechanics*. 2019;23(3):411–422. (In Russ.)] doi: 10.15593/RZhBiomeh/2019.3.07
11. Луцик А.А., Шмидт И.Р., Колотов Е.Б. Спондилоартроз. Новосибирск: Издатель, 2003. 290 с. [Lutsik AA, Schmidt IR, Kolotov EB. Spondyloarthrosis. Novosibirsk: Publisher; 2003. 290 p. (In Russ.)]
12. Митьковский С.В., Кипарисова Е.С., Кочетков А.В., Митьковский В.Г. К вопросу о наиболее частых причинах хронического болевого синдрома пояснично-крестцовой локализации. Современные подходы немедикаментозного лечения // Курортная медицина. 2020. № 4. С. 75–88. [Mitkovskiy SV, Kiparisova ES, Kochetkov AV, Mitkovskiy VG. To the question of the most common causes of chronic pain syndrome of lumbosacral localization. Modern approaches to non-drug treatment. *Spa Medicine*. 2020;(4):75–88. (In Russ.)]
13. Manchikanti L, Schultz DM, Falco FJ, Singh V. Lumbar facet joint interventions. In: Manchikanti L, Kaye A, Falco F, Hirsch J. (eds). *Essentials of interventional techniques in managing chronic pain*. Springer, Cham; 2018. doi: 10.1007/978-3-319-60361-2-19
14. Дедух Н.В., Малышкина С.В., Керн М., Панков Е.Я. Возрастные изменения межклеточного вещества гиалиновой и коллаген-волоконистой хрящевой ткани // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1988. Т. 114, № 4. С. 35–40. [Dedukh NV, Malysheva SV, Kern M, Pankov EY. Age-related changes in the intercellular substance of hyaline and collagen-fibrous cartilage. *Archive of Anatomy, Histology and Embryology*. 1988;114(4):35–40. (In Russ.)]
15. Луцик А.А., Колотов Е.Б. Диагностика и лечение спондилоартроза // Хирургия позвоночника. 2004. № 1. С. 55–59. [Lutsik AA, Kolotov EB. Diagnosis and treatment of spondyloarthrosis. *Spine Surgery*. 2004;(1):55–59. (In Russ.)]
16. Gries NC, Berlemann U, Moore RJ, Vernon-Roberts B. Early histologic changes in lower lumbar discs and facet joints and their correlation. *Eur Spine J*. 2000;9(1):23–29. doi: 10.1007/s005860050004
17. Hofmann UK, Keller RL, Walter C, Mittag F. Predictability of the effects of facet joint infiltration in the degenerate lumbar spine when assessing MRI scans. *J Orthop Surg Res*. 2017;12(1):180. doi: 10.1186/s13018-017-0685-x
18. Lattig F, Fekete TF, Grob D, et al. Lumbar facet joint effusion in MRI: a sign of instability in degenerative spondylolisthesis? *Eur Spine J*. 2012;21(2):276–281. doi: 10.1007/s00586-011-1993-1
19. Beazell JR, Mullins M, Grindstaff TL. Lumbar instability: an evolving and challenging concept. *J Man Manip Ther*. 2010; 18(1):9–14. doi: 10.1179/106698110X12595770849443
20. Конев В.П., Кривошеин А.Е., Колесов С.В., и др. Морфологические изменения в фасеточных суставах при различных степенях дегенерации межпозвоночных дисков // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2. С. 130–136. [Konev VP, Krivosheina AE, Kolesov SV, et al. Morphological changes in facet joints with various degrees of degeneration of intervertebral discs. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;2:130–136. (In Russ.)] doi: 10.17513/spno.29658
21. Kim HJ, Kang KT, Son J, et al. The influence of facet joint orientation and tropism on the stress at the adjacent segment after lumbar fusion surgery: a biomechanical analysis. *Spine J*. 2015;15(8):1841–1847. doi: 10.1016/j.spinee.2015.03.038
22. Ткачев А.М., Епифанов А.В., Акарачкова Е.С., и др. Патфизиологические механизмы дегенерации межпозвоночных дисков // ПМЖ. Медицинское обозрение. 2019. Т. 3, № 4-2. С. 72–77. [Tkachev AM, Epifanov AV, Akarachkova ES, et al. Pathophysiological mechanisms of intervertebral disc degeneration. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(4-2):72–77. (In Russ.)]
23. Gawri R, Rosenzweig DH, Krock E, et al. High mechanical strain of primary intervertebral disc cells promotes secretion of inflammatory factors associated with disc degeneration and pain. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R21. doi: 10.1186/ar4449
24. Ma K, Chen S, Li Z, et al. Mechanisms of endogenous repair failure during intervertebral disc degeneration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(1):41–48. doi: 10.1016/j.joca.2018.08.021
25. Fujiwara A, Lim TH, An HS, et al. The effect of disc degeneration and facet joint osteoarthritis on the segmental flexibility of the

lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(23):3036–3044. doi: 10.1097/00007632-200012010-00011

26. Weishaupt D, Zanetti M, Boos N, Hodler J. MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar facet joints. *Skeletal Radiol*. 1999;28(4):215–219. doi: 10.1007/s002560050503

27. Manchikanti L, Hirsch JA, Falco FJ, Boswell MV. Management of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *World J Orthop*. 2016;7(5):315–337. doi: 10.5312/wjo.v7.i5.315

28. Boswell MV, Manchikanti L, Kaye AD, et al. A best-evidence systematic appraisal of the diagnostic accuracy and utility of facet (zygapophysial) joint injections in chronic spinal pain. *Pain Physician*. 2015;18(4):E497–E533.

29. Saito T, Steinke H, Miyaki T, et al. Analysis of the posterior ramus of the lumbar spinal nerve: the structure of the posterior ramus of the spinal nerve. *Anesthesiology*. 2013;118(1):88–94. doi: 10.1097/ALN.0b013e318272f40a

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Потапов Виталий Энгельсович, к.м.н., в.н.с.;
адрес: Российская Федерация, 664003,
Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1;
е-mail: pva454@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5349-8690;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Соавторы:

Сороковиков Владимир Алексеевич, д.м.н.,
профессор; е-mail: vasorokovikov@mail.ru;
eLibrary SPIN: 8379-4458;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Ларионов Сергей Николаевич, д.м.н., в.н.с.;
е-mail: snlar@mail.ru; eLibrary SPIN: 6720-4117;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

Животенко Александр Петрович, м.н.с.;
е-mail: sivotenko1976@mail.ru; eLibrary SPIN: 8016-5626;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

AUTHOR'S INFO

The author responsible for the correspondence:

Vitaliy E. Potapov, M.D., Ph.D.,
Senior Research As-sociate;
address: 664003, Irkutsk, Bortsov Revolitsii street, 1, Russia;
е-mail: pva454@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5349-8690;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Co-authors:

Vladimir A. Sorokovikov, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.),
Professor; е-mail: vasorokovikov@mail.ru;
eLibrary SPIN: 8379-4458;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Sergey N. Larionov, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Senior
Research Associate; е-mail: snlar@mail.ru; eLibrary SPIN:
6720-4117; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

Alexandr P. Zhivotenko, Junior Research Associate;
е-mail: sivotenko1976@mail.ru; eLibrary SPIN: 8016-5626;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ПОСТИНФАРКТНЫХ АНЕВРИЗМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА

© А.В. Бочаров^{1, 2}, Л.В. Попов³, А.К. Митциев^{2, 4}, М.Д. Лагкуев²

¹ Республиканская клиническая больница, Владикавказ, Российская Федерация

² Костромская областная клиническая больница имени Королева Е.И., Кострома, Российская Федерация

³ Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Российская Федерация

В статье освещены исторические моменты развития представлений о диагностике и лечении постинфарктных аневризм левого желудочка, возможности основных методов диагностики. Как правило, пациенты с хроническими постинфарктными аневризмами левого желудочка имеют тяжелое поражение коронарного русла, требующее инвазивной коррекции (стентирование коронарных артерий или аортокоронарное шунтирование), которую необходимо провести либо до, либо во время вмешательства по устранению аневризмы левого желудочка. Предложена новая классификация хронических постинфарктных аневризм левого желудочка, которая учитывает в большей степени тип кровоснабжения миокарда и тяжесть поражения коронарного русла, а не собственно особенности аневризм; определяет этапность и тактику лечения пациентов с хроническими постинфарктными аневризмами левого желудочка, ставя во главу угла проблему реваскуляризации коронарного русла.

Ключевые слова: постинфарктная аневризма левого желудочка; инфаркт миокарда; аневризма левого желудочка; классификация.

Для цитирования: Бочаров А.В., Попов Л.В., Митциев А.К., Лагкуев М.Д. Новая классификация хронических постинфарктных аневризм левого желудочка у больных с поражением коронарного русла. *Клиническая практика*. 2021;12(4):100–106. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract80168>

Поступила 15.09.2021

Принята 13.12.2021

Опубликована 17.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее опасных и частых осложнений острого инфаркта миокарда является аневризма левого желудочка. С точки зрения патологической анатомии, постинфарктная аневризма левого желудочка (ПАЛЖ) представляет собой фиброзный рубец с характерной гладкой внутренней поверхностью без трабекулярного аппарата. Как правило, толщина стенки аневризматического образования значимо тоньше толщины нормально-го миокарда в данной зоне. Разделяют истинные и ложные ПАЛЖ: первые представляют собой выпячивание стенки левого желудочка с замещением миокардиальной ткани фиброзом и, соответственно, включают все слои; ложные аневризмы фактически являются разрывом стенки левого желудочка и ограничены окружающим перикардом [1, 2]. Классически определение ПАЛЖ подразумевало зону патологического диастолического контура левого желудочка с парадоксальной деформацией или систолической дискинезией, в настоящее время ее рассматривают как обширную зону левого

желудочка с господствующей дискинезией или акинезией, которая приводит к значимому снижению фракции выброса левого желудочка [3, 4].

Наиболее распространенная локализация ПАЛЖ — переднеперегородочная область левого желудочка (до 90% случаев), что соответствует окклюзии передней нисходящей артерии. Гораздо реже встречаются ПАЛЖ по боковой и задней стенке левого желудочка (около 10% случаев), однако именно в этих позициях чаще всего встречаются ложные аневризмы [5, 6].

ИЗ ИСТОРИИ ИЗУЧЕНИЯ ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Историю изучения ПАЛЖ можно условно разбить на 3 этапа: описательный, диагностический и хирургический. Описательный этап начался с 1740 г., когда I. Lancini впервые предложил термин «аневризма» левого желудочка сердца. J. Hunter и D. Galeati в 1757 г. выполнили первое анатомическое описание ПАЛЖ. В 1896 г. R. Marie отметил, что возникновению ПАЛЖ всег-

A NEW CLASSIFICATION OF CHRONIC POSTINFARCTION ANEURYSMS OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

© A.V. Bocharov^{1, 2}, L.V. Popov³, A.K. Mittsiev^{2, 4}, M.D. Lagkuev²

¹ Republican Clinical Hospital, Vladikavkaz, Russian Federation

² Kostroma Regional Clinical Hospital named after Korolev E.I., Kostroma, Russian Federation

³ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

⁴ North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

The article highlights the historical moments of how the concepts for the diagnosis and treatment of postinfarction aneurysms of the left ventricle were developed, and the possibilities of the main diagnostic methods. As a rule, patients with chronic postinfarction aneurysms of the left ventricle have severe damage to their coronary bed, requiring invasive correction (coronary artery stenting or coronary artery bypass grafting), which must be performed either before or during the intervention to eliminate the left ventricular aneurysm. A new classification of chronic postinfarction aneurysms of the left ventricle is proposed, which takes into account rather the type of myocardial blood supply and the severity of damage to the coronary bed, than the actual features of aneurysms. It determines the stages and tactics of treatment of patients with chronic postinfarction aneurysms of the left ventricle, focusing on the problem of coronary revascularization.

Keywords: postinfarction left ventricular aneurysm; myocardial infarction; left ventricular aneurysm; classification.

For citation: Bocharov AV, Popov LV, Mittsiev AK, Lagkuev MD. A New Classification of Chronic Postinfarction Aneurysms of the Left Ventricle in Patients with Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(4):100–106. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract80168>

Submitted 15.09.2021

Revised 13.12.2021

Published 17.12.2021

да предшествует тромбоз коронарной артерии. В этом же году P. Remlinger впервые установил прижизненный диагноз аневризмы левого желудочка. Наиболее полно клиническую симптоматику при ПАЛЖ описал в 1926 г. русский терапевт Д.Д. Плетнев: «нарастающая сердечная недостаточность практически не поддающаяся медикаментозному лечению» [7]. В последующем были описаны 3 фазы возникновения аневризмы, а именно: острая окклюзия инфарктзависимой коронарной артерии в зоне возникновения аневризмы; ишемическая дегенерация миокарда; замещение миокардиальной ткани фиброзной и формирование аневризмы [8].

Диагностический этап изучения ПАЛЖ неразрывно связан с развитием медицинской техники — рентгенографии (F. Kraus, 1919), электрокардиографии (Д.М. Гротель, 1929), кардиовентрикулографии (E. Derra, 1959), а также эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии.

Хирургический этап начался в 1912 г., когда ПАЛЖ впервые был прооперирован лигатурным методом [9]. С.С. Вакс в 1944 г. применил в качест-

ве замещающей ткани при лечении ПАЛЖ фасцию [10]. Следующей важной вехой стала удачно выполненная в 1955 г. С.Р. Vaily и W. Likoff операция по резекции аневризмы левого желудочка без использования искусственного кровообращения при помощи специального зажима [11]. Через небольшой промежуток времени, в 1958 г., D.A. Cooley впервые успешно выполнил резекцию ПАЛЖ с применением искусственного кровообращения [12].

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

В клинической картине у больных ПАЛЖ наиболее характерным симптомом является стенокардия, что объясняется прежде всего тяжелым поражением коронарного русла у данной категории пациентов [13]. Другой наиболее распространенный симптом — одышка, которая возникает при поражении более 20% миокарда и свидетельствует о достаточно тяжелой систолической и диастолической дисфункции [14]. Однако наиболее грозным симптомом ПАЛЖ являются нарушения ритма

предсердий и желудочков, а также эмболии тромботическими массами [15].

На современном этапе в первичной диагностике ПАЛЖ наиболее часто используются неинвазивные методы диагностики, такие как электро- и эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография. Прямая коронарорентрокулография остается золотым стандартом диагностики патологии, однако самостоятельно данная методика не применяется и выполняется как заключительный этап селективной коронарографии.

Самым доступным методом диагностики ПАЛЖ является электрокардиография, по результатам которой можно заподозрить наличие болезни, однако отсутствует возможность ее верификации. Для аневризмы левого желудочка характерен застывший подъем сегмента ST на электрокардиограмме.

Наиболее оптимальным и массовым методом неинвазивной визуализации аневризм левого желудочка является эхокардиография. Исследование позволяет не только подтвердить наличие ПАЛЖ, но и определить тяжесть систолической и диастолической дисфункции, наличие тромботических масс в аневризме, предикторы неблагоприятного исхода (конечный диастолический размер левого желудочка более 7,6 см; конечный систолический

размер левого желудочка более 4,5 см; фракция выброса левого желудочка менее 35%; псевдонормальный и рестриктивный трансмитральный кровоток; выраженная митральная недостаточность; легочная гипертензия более 50 мм рт.ст.) [16, 17].

Основным методом лечения ПАЛЖ в настоящее время является хирургическое, цели которого — уменьшение конечно-диастолического объема за счет удаления несокращающейся и парадоксально пульсирующей части левого желудочка [18, 19]; сопутствующая реваскуляризация миокарда [1, 20]; уменьшение нагрузки на сохранную часть миокардиальной ткани [21, 22]; уменьшение степени относительной митральной недостаточности вследствие уменьшения объема полости левого желудочка [5, 18]; устранение аритмических очагов в зоне рубца [23, 24].

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

В настоящее время хронические ПАЛЖ классифицируются в зависимости от анатомической локализации (переднезадние, переднелатеральные, задние), формы (диффузные, шарообразные, мешкообразные), морфологии (фиброзные и фибромышечные) [25]. Как правило, пациенты с храни-

Таблица 1 / Table 1

Классификация постинфарктных аневризм левого желудочка у больных с поражением коронарного русла / Classification of postinfarction left ventricular aneurysms in patients with coronary artery disease



ческими ПАЛЖ имеют тяжелое поражение коронарного русла, что требует инвазивной коррекции (стентирование коронарных артерий или аортокоронарное шунтирование), которую необходимо провести либо до, либо во время вмешательства по устранению аневризмы левого желудочка. Необходимую информацию о состоянии коронарного русла позволяет получить коронароангиография, она же определяет и тип кровоснабжения миокарда.

Среди существующих классификаций ПАЛЖ отсутствует классификация, позволяющая определить совместно с данными других исследований (эхокардиография, сцинтиграфия и др.) оптимальную тактику хирургического лечения; учитывающая не только тяжесть поражения коронарного русла, но и тип кровоснабжения миокарда. Для восполнения существующего пробела предлагаем следующую классификацию ПАЛЖ у больных с поражением коронарного русла (табл. 1).

Тип D1 — ПАЛЖ и множественное гемодинамически значимое поражение крупных коронарных артерий и их ветвей при правом типе кровоснабжения миокарда. Типичная коронарографическая картина представлена на рис. 1.

Тип D2 — ПАЛЖ в сочетании с гемодинамически значимым поражением крупной коронарной

артерии в зоне аневризмы и единичным гемодинамически значимым поражением правой коронарной артерии при правом типе кровоснабжения миокарда (рис. 2).

Тип S1 — ПАЛЖ и множественное гемодинамически значимое поражение крупных коронарных артерий и их ветвей без нарушения функции синусового узла или атриовентрикулярного узла при левом типе кровоснабжения миокарда (рис. 3).

Тип S2 — ПАЛЖ и гемодинамически значимое поражение проксимальной части правой коронарной артерии с нарушением ритма ишемического генеза при левом типе кровоснабжения миокарда (рис. 4).

Приведенная выше классификация ПАЛЖ не только удобна для применения в повседневной клинической практике, но и позволяет определить стратегию лечения рентгенэндоваскулярным хирургам, сердечно-сосудистым хирургам, врачам первичного звена и врачам-кардиологам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предложенная классификация постинфарктных аневризм левого желудочка с учетом типа кровоснабжения и характера поражения коронарного русла позволяет не только широко применять ее в повседневной практической

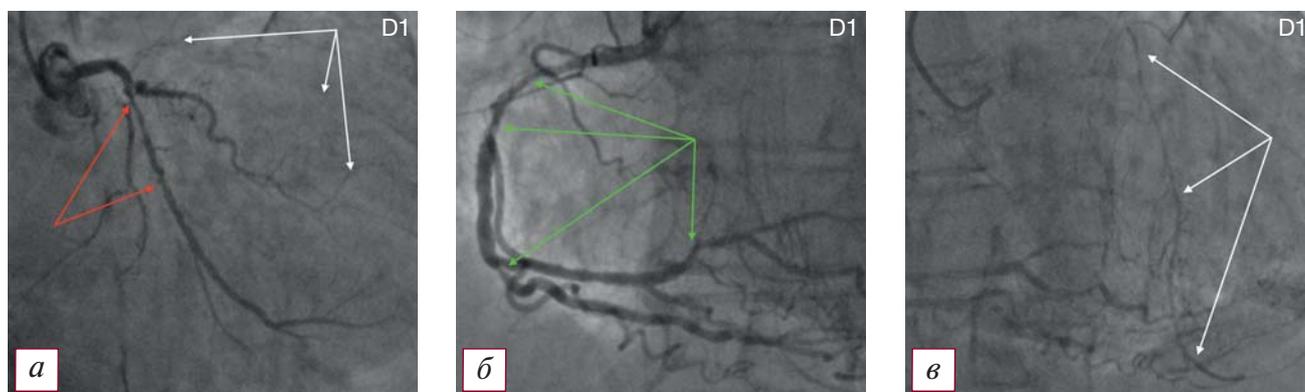


Рис. 1. Коронароангиографическая картина поражения коронарного русла и постинфарктной аневризмы левого желудочка по типу D1: а — коронароангиография левой венечной артерии (белые стрелки — русло передней нисходящей артерии, окклюзированное в проксимальной трети; красные стрелки — гемодинамически значимое поражение огибающей артерии, протяженные эшелонированные стенозы до 75% огибающей артерии); б — протяженные эшелонированные стенозы до 85% проксимальной и средней части правой коронарной артерии, а также ее ветвей (указаны зелеными стрелками); в — ретроградное заполнение дистальной и средней трети передней нисходящей артерии из бассейна правой коронарной артерии, коллатеральный кровоток Rentrop III (указано белыми стрелками).

Fig. 1. Coronary angiographic picture of lesions of the coronary bed and postinfarction aneurysm of the left ventricle according to type D1: а — coronary angiography of the left coronary artery (white arrows — the bed of the anterior descending artery occluded in the proximal third; red arrows — hemodynamically significant lesion of the envelope artery, extended echeloned stenoses up to 75% of the envelope artery); б — extended echeloned stenoses up to 85% of the proximal and middle parts of the right coronary artery, as well as its branches (indicated by green arrows); в — retrograde filling of the distal and middle third of the anterior descending artery from the basin of the right coronary artery, collateral blood flow Rentrop III (indicated by white arrows).

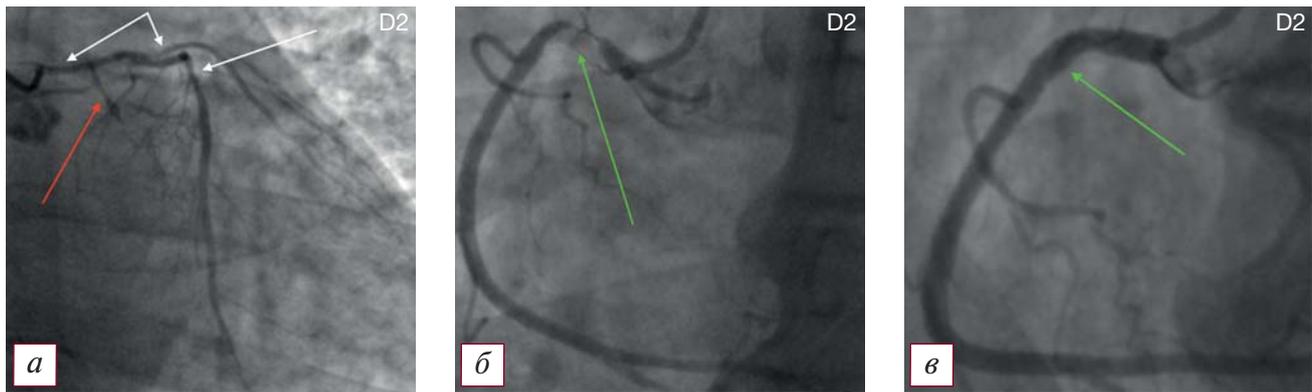


Рис. 2. Коронароангиографическая картина поражения коронарного русла и постинфарктной аневризмы левого желудочка по типу D2: *а* — гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии 70%, эшелонированные стенозы передней нисходящей артерии до 70%, субокклюзия устья 1-й диагональной ветви (указаны белыми стрелками); окклюзия проксимальной половины огибающей артерии (указана красной стрелкой); *б* — дискретная субокклюзия проксимальной трети правой коронарной артерии (указана зеленой стрелкой); *в* — правая коронарная артерия после выполнения первого этапа лечения — стентирования проксимальной трети (зона стентирования указана стрелкой).

Fig. 2. Coronary angiographic picture of the lesion of the coronary bed and postinfarction aneurysm of the left ventricle according to type D2: *a* — hemodynamically significant stenosis of the trunk of the left coronary artery 70%, echeloned stenosis of the anterior descending artery up to 70%, subocclusion of the mouth of the 1st diagonal branch (indicated by white arrows); occlusion of the proximal half of the envelope artery (indicated by red arrow); *б* — discrete subocclusion of the proximal third of the right coronary artery (indicated by the green arrow); *в* — the right coronary artery after performing the first stage of treatment — stenting of the proximal third (the stenting zone is indicated by an arrow).

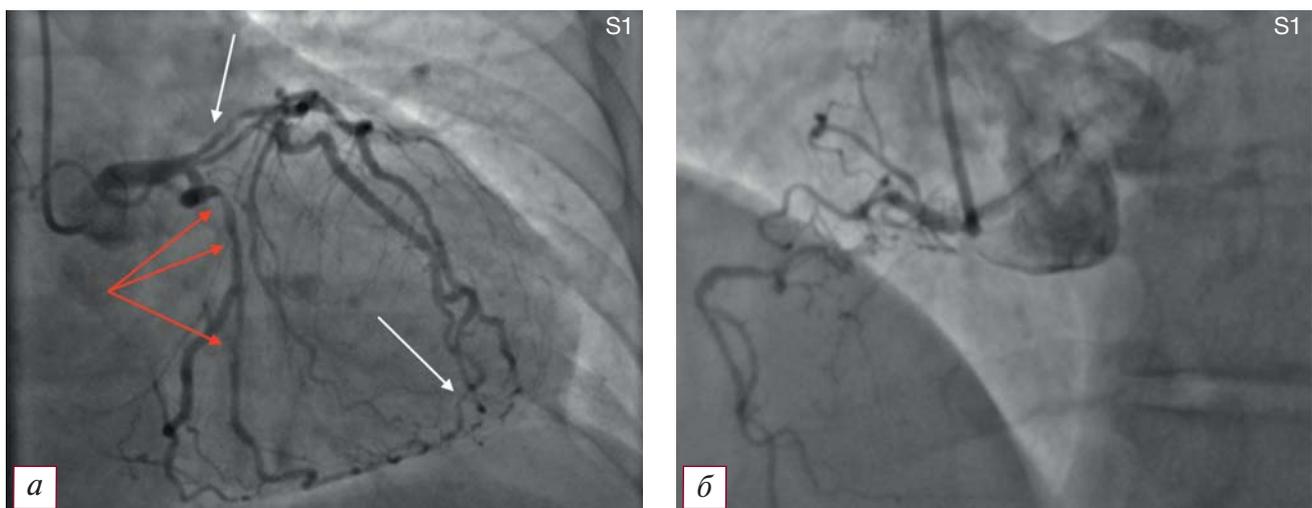


Рис. 3. Коронароангиографическая картина поражения коронарного русла и постинфарктной аневризмы левого желудочка по типу S1: *а* — гемодинамически значимые стенозы проксимального и дистального отделов передней нисходящей артерии, проксимальной части 1-й диагональной артерии (указаны белыми стрелками), проксимальной половины огибающей артерии и ее ветвей (указаны красными стрелками); *б* — правая коронарная артерия.

Fig. 3. Coronary angiographic picture of the lesion of the coronary bed and postinfarction aneurysm of the left ventricle type S1: *a* — hemodynamically significant stenoses of the proximal and distal parts of the anterior descending artery, the proximal part of the 1st diagonal artery (indicated by white arrows), the proximal half of the envelope artery and its branches (indicated by red arrows); *б* — the right coronary artery.

деятельности, но и определять оптимальную стратегию лечения.

Несмотря на то, что представленная классификация касается в большей степени типа кровоснабжения миокарда и тяжести поражения коронарно-

го русла, а не собственно особенностей аневризм, она определяет этапность и тактику лечения пациентов с постинфарктными аневризмами левого желудочка, ставя во главу угла проблему реваскуляризации коронарного русла.

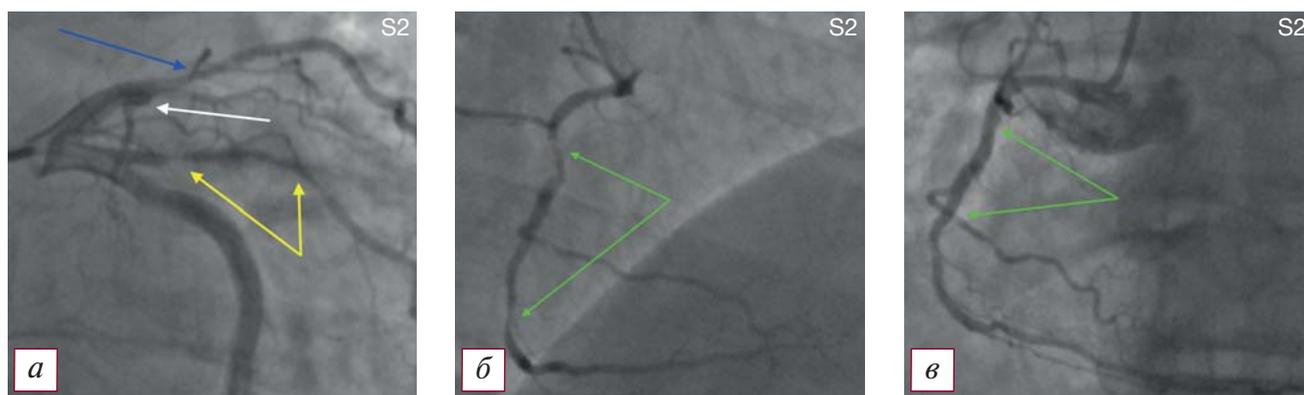


Рис. 4. Коронароангиографическая картина поражения коронарного русла и постинфарктной аневризмы левого желудочка по типу S2: а — окклюзия передней нисходящей артерии в проксимальной трети (белая стрелка), стеноз 1-й диагональной артерии в проксимальном сегменте 70% (синяя стрелка), субокклюзия интермедианной артерии в проксимальном сегменте (желтые стрелки); б — гемодинамически значимые стенозы на границе проксимальной и средней трети (90%), а также средней и дистальной трети (85%) правой коронарной артерии (зеленые стрелки); в — правая коронарная артерия после стентирования (зоны стентирования указаны зелеными стрелками).

Fig. 4. Coronary angiographic picture of the lesion of the coronary bed and postinfarction aneurysm of the left ventricle type S2: a — occlusion of the anterior descending artery in the proximal third (white arrow), stenosis of the 1st diagonal artery in the proximal segment 70% (blue arrow), subocclusion of the intermediate artery in the proximal segment (yellow arrows); б — hemodynamically significant stenoses at the border of the proximal and middle thirds (90%), as well as the middle and distal third (85%) of the right coronary artery (green arrows); в — the right coronary artery after stenting (stenting zones are indicated by green arrows).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.В. Бочаров, Л.В. Попов, А.К. Митциев — концепция и дизайн; А.В. Бочаров, М.Д. Лагкуев, Л.В. Попов, А.К. Митциев — поисково-аналитическая работа, написание текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors contribution. A.V. Bocharov, L.V. Popov, A.K. Mitziev — concept and design; A.V. Bocharov, M.D. Lagkuev, L.V. Popov, A.K. Mitziev — search and analytical work, text writing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа проведена на личные средства авторского коллектива.

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

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алшибая М.М., Коваленко О.А., Дорофеев А.В. и др. Хирургическое ремоделирование левого желудочка при ишемической кардиомиопатии // Вестник РАМН. 2005. № 4. С. 52–58. [Alshibaya MM, Kovalenko OA, Dorofeev AV, et al. Surgical ventricular remodeling in the ICM. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2005;(4):53–58. (In Russ).]
- Белов Ю.В., Вараксин В.А. Современное представление о постинфарктном ремоделировании левого желудочка // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10, № 10. С. 469. [Belov YV, Varaksin VA. The modern concept of post-infarction left ventricular remodeling. *Russian Med J*. 2002;10(10):469. (In Russ).]
- Rutherford JD, Braunwald E, Cohn PE. Chronic ischemic heart disease. In: E. Braunwald, ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1988. 1364 p.
- Buckberg GD. Defining the relationship between akinesia and dyskinesia and the cause of left ventricular failure after anterior infarction and reversal of remodeling to restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(1):47–49. doi: 10.1016/s0022-5223(98)70241-7
- Dor V, Sabatier M, Di Donato M. Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(1):50–59. doi: 10.1016/S0022-5223(98)70242-9
- Di Donato M, Sabatier M, Dor V, et al. Akinetic versus dyskinetic postinfarction scar: relation to surgical outcome in patients undergoing endoventricular circular patch plasty repair. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(7):1569–1575. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00092-2
- Бородулин В.И., Палеев Н.Р., Тополянский А.В. О кардиологической школе Д.Д. Плетнева: пересмотр взглядов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения истории медицины. 2013. № 1. С. 51–56. [Borodulin VI, Paleyev NR, Topoliyan-

skiy AV. About the cardiologic school of D.D. Pletniev: the revision of views. *Problems Social Hygiene, Health Care Medical History*. 2013;(1):51–56. (In Russ).]

8. Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В., Мелкнян А.М., Мамаев Х.К. Ишемическое ремоделирование левого желудочка // Кардиология. 2002. Т. 42, № 10. С. 88–94. [Buziashvili YI, Klyuchnikov IV, Melkonyan AM, Mamaev KK. Ischemic left ventricular remodeling. *Kardiologiya*. 2002;42(10):88–94. (In Russ).]

9. Mills NL, Everson CT, Hockmuth DR. Technical advances in the treatment of left ventricular aneurysm. *Ann Thorac Surg*. 1993;55(3):792–800. doi: 10.1016/0003-4975(93)90304-z

10. Beck CS. Operation for aneurysm of the heart. *Ann Surg*. 1944;120(1):34–40. doi: 10.1097/00000658-194407000-00004

11. Likoff W, Bailey CP. Ventriculoplasty: excision of myocardial aneurism. *JAMA*. 1955;158(11):915–920. doi: 10.1001/jama.1955.02960110021006

12. Cooley DA, Collins HA, Morris GC, et al. Ventricular aneurysm after myocardial infarction: surgical excision with use of temporary cardiopulmonary bypass. *JAMA*. 1958;167(5):557–560. doi: 10.1001/jama.1958.02990220027008

13. Попов Л.В., Вахромеева М.Н., Вахромеева А.Ю., и др. Успешная коррекция постинфарктной аневризмы левого желудочка с большой зоной рубцового поражения // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2019. Т. 14, № 2. С. 118–121. [Popov LV, Vahromeeva MN, Vahromeeva AY, et al. Successful correction of postinfarction left ventricular aneurysm with a large area of cicatricial lesions. *Bulletin Pirogov National Medical Surgical Center*. 2019;14(2):118–121 (In Russ).] doi: 10.25881/BPNMSC.2019.92.19.024

14. Ruzza A, Czer LS, Arabia F, et al. Left ventricular reconstruction for postinfarction left ventricular aneurysm: review of surgical techniques. *Tex Heart Inst J*. 2017;44(5):326–335. doi: 10.14503/THIJ-16-6068

15. Liu C, Su Z, Wang L, et al. Surgical endoepicardial linear ablation for ventricular tachycardia with postinfarction left ventricular aneurysm. *Tex Heart Inst J*. 2020;43(3):194–201. doi: 10.14503/THIJ-18-6615

16. Matsumoto M, Watanabe F, Goto A, et al. Left ventricular aneurysm and the prediction of left ventricular enlargement studied by two-dimensional echocardiography: quantitative assess-

ment of aneurysm size in relation to clinical course. *Circulation*. 1985;72(2):280–286. doi: 10.1161/01.cir.72.2.280

17. Zhang Y, Li Y, Yang Y, et al. Usefulness of contrast echocardiography in the diagnosis of left ventricular pseudoaneurysm. *QJM*. 2020;113(10):741–742. doi: 10.1093/qjmed/hcaa105

18. Чернявский А.М., Хапаев С.А., Марченко А.В. и др. Отдаленные результаты реконструктивных операций при постинфарктных аневризмах левого желудочка. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011; (4): 33–38 [Cherniavsky A.M., Khapaev S.A., Marchenko A.V. et al. Long-term results of postinfarction LV aneurysm plasty. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2011; (4): 33–38]

19. Jiang YS, Chen X, Xu M, et al. Clinical analysis of surgical treatment of postinfarction left ventricular aneurysm: a series of 254 patients. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2020;58(5):369–374. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20200203-00060

20. Sui Y, Teng S, Qian J, et al. Treatment outcomes and therapeutic evaluations of patients with left ventricular aneurysm. *J Int Med Res*. 2019;47(1):244–251. doi: 10.1177/0300060518800127

21. Bokeria LA, Gorodkov AJ, Dorofeev AV, et al. Left ventricular geometric reconstruction in ischemic cardiomyopathy patients with predominantly hypokinetic left ventricle. *Eur Cardiothorac Surg*. 2006;29(1):251–258. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.02.057

22. Zhang Y, Yang Y, Sun HS, et al. Surgical treatment of left ventricular pseudoaneurysm. *Chin Med J*. 2018;131(12):1496–1497. doi: 10.4103/0366-6999.233954

23. Liu C, Wang L, Li B, et al. Surgical linear ablation for ventricular tachycardia with postinfarction ventricular aneurysm. *J Surg Res*. 2018;228:211–220. doi: 10.1016/j.jss.2018.02.031

24. Guo JR, Zheng LH, Wu LM, et al. Aneurysm-related ischemic ventricular tachycardia: safety and efficacy of catheter ablation. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(13):e6442. doi: 10.1097/MD.0000000000006442

25. Павлов А.В., Гордеев М.Л., Терещенко В.И. Виды хирургического лечения постинфарктных аневризм левого желудочка // Альманах клинической медицины. 2015. № 38. С. 105–112. [Pavlov AV, Gordееv ML, Tereshchenko VI. Types of surgical treatment for postinfarction left ventricular aneurysms. *Almanac Clinical Medicine*. 2015;38:105–112. (In Russ).]

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Боcharов Александр Владимирович, д.м.н.;
адрес: Российская Федерация, 362003,
Республика Северная Осетия – Алания,
Владикавказ, ул. Барбашова, д. 39;
e-mail: bocharovav@mail.ru; eLibrary SPIN: 6073-1445;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6027-2898>

Соавторы:

Попов Леонид Валентинович, д.м.н., профессор;
e-mail: popovcardio@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0530-3268>

Митциев Астан Керменович, д.м.н., профессор;
e-mail: 8-an@inbox.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5814-0060>

Лагкуев Магомед Джабраилович;
e-mail: magometlag@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5773-6196>

AUTHOR'S INFO

The author responsible for the correspondence:

Aleksandr V. Bocharov, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.);
address: 39, Barbashova str.,
Vladikavkaz, 362003, Russia;
e-mail: bocharovav@mail.ru;
eLibrary SPIN: 6073-1445;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6027-2898>

Co-authors:

Leonid V. Popov, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor;
e-mail: popovcardio@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0530-3268>

Astan K. Mittsiev, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor;
e-mail: 8-an@inbox.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5814-0060>

Magomet D. Lagkuev;
e-mail: magometlag@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5773-6196>