



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

клиническая практика

2022

Том 13 №2

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК



JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE

Volume 13 Issue 2

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 | Матушевская Е.В. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-4583-0617 |
| Алтынник Н.А. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Scopus Author ID: 57192084869 | Медведев М.В. , д.м.н. (Москва, Россия)
Scopus Author ID: 57192084583 |
| Белопасов В.В. , д.м.н., проф. (Астрахань, Россия)
ORCID: 0000-0003-0458-0703 | Мураков С.В. , д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-4330-2570 |
| Бойко А.Н. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2975-4151 | Олесов Е.Е. , д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-9165-2554 |
| Васильев В.Н. , к.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2853-4528 | Олесова В.Н. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-3461-9317 |
| Владимирова Е.В. , к.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2853-4528 | Орехов П.Ю. , к.м.н. (Москва, Россия)
Scopus Author ID 400834 |
| Войтенков В.Б. , к.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0003-0448-7402 | Павлова Г.В. , д.б.н., проф. РАН (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-6885-6601 |
| Гурина О.И. , чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-1066-5423 | Панченков Д.Н. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-8539-4392 |
| Даминов В.Д. , д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-7141-6052 | Писарев В.М. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-5729-9846 |
| Дундуа Д.П. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-7345-0385 | Полунина Е.Г. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-8551-0661 |
| Екушева Е.В. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-3638-6094 | Решетов И.В. , академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-0909-6278 |
| Забозлаев Ф.Г. , д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-7445-8319 | Савина М.И. , д.б.н., проф. (Москва, Россия)
Scopus Author ID: 0000000000049 |
| Затейщиков Д.А. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-7065-2045 | Скворцов Д.В. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2794-4912 |
| Зотов А.С. , к.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-2385-7456 | Соодаева С.К. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-6453-0017 |
| Зыков К.А. , д.м.н., проф. РАН (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-3385-2632 | Сорокина Е.В. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-1188-6578 |
| Иванов Ю.В. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-6209-4194 | Трубиллин В.Н. , д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-9123-909X |
| Ищенко Р.В. , д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-7999-8955 | Туруспекова С.Т. , д.м.н. (Алматы, Казахстан)
ORCID: 0000-0002-4593-3053 |
| Кедрова А.Г. , д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-1031-9376 | Хабазов Р.И. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-6801-6568 |
| Клыпа Т.В. , д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2732-967X | Чернова А.А. , д.м.н., доцент (Красноярск, Россия)
ORCID: 0000-0003-2977-1792 |
| Ковалык В.П. , к.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-0453-2771 | Чупин А.В. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-5216-9970 |
| Конопляников М.А. , к.б.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-1180-2343 | Ширшова Е.В. , д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-9193-0534 |
| Кочубей А.В. , д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-7438-7477 | Mally Ju. , Dr. Habilis, PhD, Professor (Sopron, Венгрия)
ORCID: 0000-0001-7299-2692 |
| Лесняк В.Н. , к.м.н., доцент (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2739-0649 | Wang Guowen , PhD, MD (Тяньжин, Китай)
ORCID: 0000-0001-6549-1144 |
| Луцкий Д.Л. , д.м.н., доцент (Астрахань, Россия)
ORCID: 0000-0002-1412-3322 | Xin Wang , PhD (Тяньжин, Китай)
ORCID: 0000-0001-9325-3194 |
| Мартынов М.Ю. , чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-2797-7877 | Zhang Chao , PhD, MD (Тяньжин, Китай)
ORCID: 0000-0001-7096-8488 |

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

Журнал включен в перечень ВАК

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

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

Фото на обложке: зав. кардиохирургического отделения ФГБУ ФНКЦ ФМБА России А.В. Зотов во время операции на открытом сердце

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

Д.П. Дундуа, Р.Р. Хабазов, Н.А. Хрычева УКОРОЧЕНИЕ ИНТЕРВАЛА PQ ПРИ ПЕРИКАРДИТЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ	5
Д.С. Карташов, А.М. Бабунашвили, Д.В. Шумаков, А.В. Коротких, А.Л. Каледин, В.В. Деркач, Р.М. Портнов, Р.В. Ахрамович, А.Б. Зулькарнаев ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ АНАЛИЗ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТРАДИЦИОННОГО И ДИСТАЛЬНОГО РАДИАЛЬНОГО ДОСТУПА В ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ КАРДИОЛОГИИ	12
М.В. Шершнева, М.В. Ильин, А.В. Сандугей, А.С. Зотов ПОКАЗАТЕЛИ ИНДУЦИРОВАННОГО ОКИСЛЕНИЯ КРОВИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА	20
А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин АССОЦИАЦИИ ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ	29
Г.Ж. Махмудова, Н.И. Николас Веллович, Е.В. Ширшова АФФЕКТИВНЫЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ НА РАННИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА	37
Е.А. Креницына, Я.О. Груша БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РОГОВИЦЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ГИПЕРРАСТЯЖИМЫХ ВЕК (FLOPPY EYELID SYNDROME)	45
Е.А. Беляк, Д.Л. Пасхин, Ф.Л. Лазко, А.П. Призов, М.Ф. Лазко, Н.В. Загородний, С.А. Асратян ОПЫТ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДЕКОМПРЕССИИ НАДЛОПАТОЧНОГО НЕРВА	51
О.Ю. Стукалова, А.А. Поликарпов, Р.В. Ищенко, З.Х. Шугушев РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ	59
ОБЗОРЫ	
С.Г. Щербак, Д.А. Вологжанин, А.С. Голота, Т.А. Камилова, С.В. Макаренко КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ У БОЛЬНЫХ COVID-19: МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ	66
В.В. Крылов, Е.Я. Колчина ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ	88
А.М. Чаулин ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	98
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
С.В. Очкал, В.А. Сороковиков, П.В. Селиверстов, С.Н. Ларионов, В.Э. Потапов, А.П. Животенко ПРОБЛЕМЫ ОПЕРИРОВАННОГО ПОЗВОНОЧНИКА. ЛЕЧЕНИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЕДИКУЛЯРНОЙ ФИКСАЦИИ И ПАТОЛОГИИ СМЕЖНОГО УРОВНЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	108
А.В. Старостина, М.Р. Хабазова, К.С. Бурлаков, А.А. Арисов ПОВТОРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ДРЕНАЖНОГО КЛАПАННОГО УСТРОЙСТВА ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ ГЛАУКОМЕ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	114

journal of clinical practice

Vol 13, N 2 (2022)

multidisciplinary peer-review medical journal

ISSN 2618-8627 (Online)

ISSN 2220-3095 (Print)

Vol 13, N 2 (2022)

Published since 2009 Issued quarterly

Editor-in-Chief: Troitsky A.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-2143-8696

Deputy Editor-in-Chief: Baklaushev V.P., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-1039-4245

Editorial Board:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Circulation in print 1300 copies

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

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- D.P. Dundua, R.R. Khabazov, N.A. Hricheva**
SHORTENING OF THE PR INTERVAL IN PERICARDITIS AFTER CORONARY BYPASS SURGERY 5
- D.S. Kartashov, A.M. Babunashvili, D.V. Shumakov, A.V. Korotkikh, A.L. Kaledin, V.V. Derkach, R.M. Portnov, R.V. Akhramovich, A.B. Zulkarnaev**
A PRELIMINARY ANALYSIS OF A PROSPECTIVE MULTICENTER RANDOMIZED CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY ON TRADITIONAL AND DISTAL RADIAL ACCESS IN INTERVENTIONAL CARDIOLOGY 12
- M.V. Shereshneva, M.V. Ilyin, A.V. Sandugei, A.S. Zotov**
INDUCED BLOOD OXIDATION IN MYOCARDIAL REVASCLARIZATION 20
- A.S. Ankudinov, A.N. Kalyagin**
ASSOCIATION OF THE QUALITY OF LIFE PARAMETERS WITH THE INDICATORS OF CHRONIC HEART FAILURE SEVERITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS 29
- G.Zh. Makhmudova, N.I. Nicholas Vellovich, E.V. Shirshova**
AFFECTIVE DISORDERS AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN THE EARLY STAGES OF PARKINSON'S DISEASE 37
- E.A. Krinitsyna, Ya.O. Grusha**
BIOMECHANICAL PROPERTIES OF THE CORNEA IN FLOPPY EYELID SYNDROME 45
- E.A. Belyak, D.L. Pashkin, F.L. Lazko, A.P. Prizov, M.F. Lazko, N.V. Zagorodniy, S.A. Asratyan**
EXPERIENCE OF ENDOSCOPIC DECOMPRESSION OF THE SUPRASCAPULAR NERVE..... 51
- O.Yu. Stukalova, A.A. Polikarpov, R.V. Ishchenko, Z.Kh. Shugushev**
X-RAY-ENDOVASCULAR INTERVENTIONS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LIVER METASTASES OF COLORECTAL CANCER AFTER THE TERMINATION OF SYSTEMIC CHEMOTHERAPY..... 59

REVIEWS

- S.G. Scherbak, D.A. Vologzhanin, A.S. Golota, T.A. Kamilova, S.V. Makarenko**
CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH COVID-19: MOLECULAR BIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, AND CLINICAL IMPLICATIONS 66
- V.V. Krylov, E.Ya. Kolchina**
POSSIBILITIES OF USING HYPERBARIC OXYGEN THERAPY AT DIFFERENT STAGES OF CARDIAC SURGERY 88
- A.M. Chaulin**
THE MAIN SIDE EFFECTS OF STATINS IN CLINICAL PRACTICE 98

CLINICAL CASE

- S.V. Ochkal, V.A. Sorokovikov, P.V. Seliverstov, S.N. Larionov, V.E. Potapov, A.P. Zhivotenko**
THE PROBLEMS OF THE OPERATED SPINE. TREATMENT OF TRANSPEDICULAR FIXATION FAILURE AND THE ADJACENT LEVEL PATHOLOGY: A CLINICAL CASE 108
- A.V. Starostina, M.R. Khabazova, K.S. Burlakov, A.A. Arisov**
REIMPLANTATION OF A DRAINAGE VALVE DEVICE IN REFRACTORY GLAUCOMA. A CLINICAL CASE 114

УКОРОЧЕНИЕ ИНТЕРВАЛА PQ ПРИ ПЕРИКАРДИТЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

© Д.П. Дундуа¹, Р.Р. Хабазов², Н.А. Хрычева³

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

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

³ Многофункциональный медицинский центр МЕДСИ, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Воспаление перикарда после операции на сердце — хорошо известное состояние. Диагноз постперикардитомного перикардита выставляют на основании изменений электрокардиограммы (ЭКГ) — элевации сегмента ST в сочетании с депрессией интервала PQ, однако в ряде случаев изменения на ЭКГ трудно отличить от изменений при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST. В таких случаях диагноз перикардита ставится методом исключения острого коронарного синдрома, для чего проводят дополнительные дорогостоящие диагностические тесты. **Цель исследования** — выявить закономерности в изменении интервала PQ у больных острым перикардитом, перенесших перикардитомию во время операции коронарного шунтирования. **Методы.** В наблюдательное исследование было включено 47 пациентов после коронарного шунтирования. Мы сравнили ЭКГ 25 больных после коронарного шунтирования, у которых обнаружили ЭКГ-признаки острого перикардита, с группой из 22 больных с коронарным шунтированием и без признаков постперикардитомного перикардита. **Результаты.** Выяснилось, что у большинства больных с постперикардитомным перикардитом после операции коронарного шунтирования наряду с характерными ЭКГ-признаками острого перикардита отмечается преходящее укорочение интервала PQ на 0,04 сек. **Заключение.** У больных после коронарного шунтирования с постперикардитомным перикардитом отмечается укорочение интервала PQ. Отсутствие подобной динамики интервала PQ у больных без ЭКГ-признаков перикардита может свидетельствовать о том, что преходящее укорочение интервала PQ может быть дополнительным доступным диагностическим ЭКГ-признаком острого постперикардитомного перикардита.

Ключевые слова: острый перикардит; постперикардитомный перикардит; электрокардиография; ЭКГ при перикардите; укорочение интервала PQ; ЭКГ-признаки перикардита.

Для цитирования: Дундуа Д.П., Хабазов Р.Р., Хрычева Н.А. Укорочение интервала PQ при перикардите после операции коронарного шунтирования. *Клиническая практика*. 2022;13(2):5–11. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract108032>

Поступила 18.05.2022

Принята 30.05.2022

Опубликована 18.06.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Перикардит — воспаление листков перикарда вследствие инфицирования, травмы или повреждения, известный и детально описанный клинический синдром [1–3]. Воспалительная реакция висцерального перикарда на хирургическое вмешательство — постперикардитомный перикардит (ПП) — также хорошо известный феномен [1, 3]. Проявляется он болью в грудной клетке, которая, в отличие от ангинозной боли, более локализована в области сердца, усиливается при дыхании или движении, порой неотличима от ангинозной боли при ишемической болезни сердца. Аускультация сердца также позволяет заподозрить острый перикардит. Считается,

что появление трехчленного шума, так называемого шума трения перикарда, позволяет подтвердить диагноз сухого, неэкссудативного перикардита [4]. Аускультативные данные при ПП малоинформативны, так как наличие дренажей в перикардиальной полости создает дополнительные шумовые артефакты, среди которых часто невозможно расслышать шум трения перикарда.

Основная роль в диагностике острого ПП отводится электрокардиографии (ЭКГ) [5, 6]. Для острого ПП характерна типичная динамика ЭКГ в виде конкордантных подъемов сегмента ST в нескольких отведениях, а для острой ишемии миокарда — дискордантные изменения, когда подъемы сегмен-

SHORTENING OF THE PR INTERVAL IN PERICARDITIS AFTER CORONARY BYPASS SURGERY

© D.P. Dundua¹, R.R. Khabazov², N.A. Hricheva³

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

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

³ Multifunctional medical center MEDSI, Moscow, Russian Federation

Background: Pericarditis, following pericardiotomy, is a well-known complication of cardiac surgery. The diagnosis of postpericardiotomy pericarditis (PP) is based on the electrocardiography (ECG) changes — the ST segment elevation in combination with a depression of the PR interval. However, in some cases, the ECG changes are difficult to distinguish from the changes associated with ST segment elevation acute coronary syndrome. In such cases, the diagnosis of pericarditis is made by excluding acute coronary syndrome, for which additional expensive diagnostic tests are performed. **Aims:** the purpose of the study is to identify a pattern in the change in the PR interval, which is detected in patients with acute pericarditis who underwent pericardiotomy during coronary bypass surgery. **Methods:** The observational study included 47 patients after coronary bypass surgery. We compared ECG of two groups of patients after coronary artery bypass grafting — 25 patients who demonstrated the ECG signs of acute pericarditis and 22 patients without those. **Results:** In most patients with PP after coronary bypass surgery, the characteristic ECG signs of acute pericarditis were accompanied by a transient shortening of the PR interval by 0.04 sec. **Conclusion:** The absence of such dynamics in patients after coronary artery bypass grafting without the ECG signs of pericarditis may indicate that a transient shortening of the PR interval may be an additional easily available ECG sign of acute PP.

Keywords: acute pericarditis; postpericardiotomy pericarditis; electrocardiography; electrocardiography in pericarditis; shortening of the PR interval; electrocardiography signs of pericarditis.

For citation: Dundua DP, Khabazov RR, Hricheva NA. Shortening of the PR Interval in Pericarditis After Coronary Bypass Surgery. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(2):5–11. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract108032>

Submitted 18.05.2022

Revised 30.05.2022

Published 18.06.2022

та ST в зоне ишемии сочетаются с депрессиями ST-сегмента в зоне, противоположной ишемии миокарда. Тем не менее дифференциальная диагностика острого перикардита и острого ишемического повреждения миокарда по ЭКГ-критериям нередко затруднена, так как ЭКГ-признаки острого ПП и острой трансмуральной ишемии миокарда порой весьма схожи. Дифференциальная диагностика острого коронарного синдрома и острого перикардита у больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство, крайне важна.

Нельзя «пропустить» постоперационный инфаркт миокарда — опасное для жизни больного состояние [7, 8]. Окончательный диагноз острого перикардита ставится методом исключения острого ишемического повреждения. Для этого необходимо выполнение визуализации сердца — эхокардиографии (эхоКГ), радиоизотопной сцинтиграфии миокарда и анализа активности кардиоспецифиче-

ских ферментов (высокочувствительных тропонинов) в динамике [9–11]. Отметим, что эти диагностические методики значительно повышают стоимость лечения больного и нередко затягивают пребывание больного в палате интенсивной терапии.

Важным дополнительным и специфическим ЭКГ-критерием острого перикардита считается сочетание элевации ST-сегмента с депрессией сегмента PQ в стандартных и левых грудных отведениях [5], так как эти критерии патогномичны для острого перикардита. Однако наблюдение за пациентами после коронарного шунтирования (КШ) показало, что депрессия интервала PQ при ПП отмечается далеко не у всех пациентов с конкордантным подъемом сегмента ST, а оценка интервала PQ у больных с ПП нередко затруднена, т.к. отмечается его заметное укорочение.

Мы задались целью выяснить, не является ли укорочение интервала PQ дополнительным ха-

рактрным признаком ПП. Если это так, то обнаруженный ЭКГ-феномен может иметь клиническое значение. Наличие доступного и достоверного дополнительного ЭКГ-критерия при остром перикардите после КШ позволит дифференцировать острый перикардит от острой ишемии миокарда, позволив избежать дополнительных дорогостоящих исследований.

Цель исследования — выявить закономерность в изменении интервала PQ у больных острым перикардитом, перенесших перикардотомию во время операции КШ.

Для выполнения поставленной цели мы сравнили динамику интервалов PQ у больных после операции КШ с ЭКГ-признаками острого ПП и больных, перенесших операцию КШ и не имеющих ЭКГ-признаков острого ПП.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное.

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование включили 60 последовательно прооперированных больных хронической ишемической болезнью сердца, которым проводили операцию КШ и у которых имелись качественные для анализа ЭКГ в 12 отведениях.

Критерии исключения: пациенты с острым постоперационным инфарктом миокарда (2 больных), протезированием митрального клапана (3 больных), пароксизмами фибрилляции предсердий до, во время или после операции КШ (5 больных), с острой полной блокадой левой ножки пучка Гиса (2 пациента) и больные с электрокардиостимуляцией (1 пациент).

Критерии невключения: пациенты с исходными изменениями ЭКГ в виде атриовентрикулярной блокады 2-й и 3-й степени, полной блокадой левой ножки пучка Гиса, элевацией сегмента ST до операции, с исходно укороченным интервалом PQ , электрокардиостимуляцией. В исследование также не включались пациенты, нуждающиеся в инфузии симпатомиметических аминов на 2-е сутки после КШ, амиодарона, бета-адреноблокаторов, недигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов.

Описание медицинского вмешательства

Всем больным до и после КШ выполнялись следующие исследования: ЭКГ в 12 стандартных отведениях; двухмерная эхоКГ; общеклинические анализы, включая определение концентрации тро-

понина Т в плазме крови до и после операции КШ, электролитного состава и кислотно-щелочного равновесия крови. Диагностическими критериями острого коронарного синдрома считали наличие типичного болевого синдрома, характерную динамику ЭКГ, появление новых зон нарушений локальной сократимости миокарда при эхоКГ и повышение уровня высокочувствительного тропонина Т в плазме крови, превышающего в 20 раз верхнюю границу нормальных значений (условная граница, принятая в клинике).

ЭКГ регистрировали со скоростью развертки 25 мм/сек и стандартной калибровкой 1 мВ = 10 мм до проведения операции, в день операции, к концу первых суток после операции и спустя 7–12 сут после проведения операции КШ.

Анализ сегмента ST и интервала PQ проводился путем ручного измерения. Их смещение от изолинии рассчитывалось в милливольтгах (мВ). Положение сегмента ST оценивалось в интервале от конца предыдущего зубца Т до начала следующего зубца Р.

Критерии диагностики постоперационного перикардита: изменения ЭКГ в виде элеваций сегмента $ST \geq 1$ мВ в двух и более отведениях, депрессия интервала $PQ \geq 1$ мВ в стандартных отведениях, кроме отведения aVR (в котором элевация интервала PQ эквивалентна депрессии в других отведениях).

Диагноз острого инфаркта миокарда исключали на основании клинической картины, динамики ЭКГ (отсутствие реципрокных изменений, появление новых патологических зубцов Q), отсутствия повышения активности высокочувствительного тропонина Т в плазме, более чем в 20 раз превышающего верхнюю границу нормальных значений, и отсутствия новых зон нарушения сократимости при эхоКГ.

Этическая экспертиза

Перед проведением исследования все пациенты дали информированное согласие на обработку персональных данных.

Статистический анализ

Мы исследовали предикторы на различие по группам с/без подъема сегмента ST . Критический уровень значимости (p) для исследования составлял 0,05. Качественные переменные (предикторы), такие как пол, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, перенесенный инфаркт, исследовались при помощи критерия хи-квадрат

Пирсона с поправкой на непрерывность и отношения шансов. Количественные переменные, такие как возраст, частота сердечных сокращений (ЧСС) до/после операции и при выписке, PQ до/после операции и при выписке, исследовали при помощи критерия Манна–Уитни для несвязанных выборок. Для сравнения предикторов в динамике (связанные выборки) использован критерий Вилкоксона. Статистические расчеты проводили в программе IBM SPSS Statistics v26.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Для окончательного анализа из 60 включенных больных хронической ишемической болезнью сердца отобрано 47 пациентов: 1-ю группу составили 25 больных с признаками постоперационного перикардита, группу сравнения (группа 2) — 22 пациента без признаков постоперационного перикардита. Возраст больных — от 50 до 70 лет (в среднем 64 года).

Подавляющее большинство больных обеих групп страдали артериальной гипертензией, менее 1/3 — сахарным диабетом 2-го типа (табл. 1).

Группы были сопоставимы по возрасту, наличию инфаркта миокарда в анамнезе. В группе 1 было больше мужчин, однако статистически по гендерному составу группы не различались.

Основные результаты исследования

Согласно критерию хи-квадрат, по всем исследованным предикторам, таким как перенесенный инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сахарный диабет, статистически значимых различий между группами не выявлено.

Зависимость подъема сегмента ST от пола пациента также не доказана (табл. 1).

Элевация сегмента ST более чем на 1 мВ в точке J (максимально до 3 мВ; рис. 1) отмечалась более чем в двух отведениях у всех больных группы 1.

У 23/25 (92%) больных с признаками острого перикардита на ЭКГ после операции КШ выявлено достоверное укорочение интервала PQ на 2-е сутки после операции, которое в среднем составило 0,04 сек от исходного (медиана значений до операции 0,18 сек, на 2-е сутки — 0,14 сек).

Таблица 1 / Table 1

Основные характеристики больных в сравниваемых группах /
Main characteristics of patients in the compared groups

Показатели		Подъем ST		Без подъема ST	
		Количество	%	Количество	%
Пол	ж	4	16,0	7	31,8
	м	21	84,0	15	68,2
Артериальная гипертензия		23	92,0	21	95,5
Сахарный диабет		8	32,0	4	18,2
Перенесенный инфаркт миокарда		12	48,0	9	40,9

Таблица 2 / Table 2

Частота сердечных сокращений и длительность интервала PQ в сравниваемых группах /
Heart rate and duration of the PR interval in the compared groups

Показатель	Подъем ST			Без подъема ST		
	Медиана	Q ₁	Q ₃	Медиана	Q ₁	Q ₃
Возраст, лет	64	60	70	63	55	67
ЧСС до операции	63	58	71	68	63	75
PQ до операции	0,18	0,16*	0,20	0,16	0,16	0,18
ЧСС после операции	76	68	86	81	75	88
PQ после операции	0,14	0,12	0,16	0,16	0,14	0,18
ЧСС при выписке	77	72	85	80	74	89
PQ при выписке	0,16	0,14	0,18	0,16	0,15	0,16

Примечание. * $p=0,046$. Q₁; Q₃ — интерквартильные интервалы. ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note: * $p=0,046$. Q₁; Q₃ — interquartile interval. ЧСС — heart rate.

В группе 2 изменений продолжительности интервала *PQ* не наблюдалось (табл. 2). Укорочение интервала *PQ* в группе 1 носило преходящий характер. Практически у всех пациентов перед выпиской из стационара длительность интервала *PQ* возвращалась к исходной. Укорочение интервала *PQ* в группе 1 порой было настолько выражено, что часто не позволяло интерпретировать положение сегмента *PQ* относительно изолинии (рис. 2). Количественные переменные, такие как возраст, ЧСС до/после операции и при выписке, *PQ* до/после операции и при выписке, зависимости не демонстрировали.

Как видно из табл. 2, единственным и достоверным изменением интервала *PQ* оказалось его укорочение по сравнению с исходным значением у больных с ЭКГ-признаками ПП на 2-е сутки после операции КШ. В группе 2 (без признаков перикардита) достоверной динамики длительности интервала *PQ* по сравнению с исходной не выявлено. Медиана значений интервала *PQ* до, на 2-е сутки после операции КШ и перед выпиской не менялась и составляла 0,16 сек. Как видно из табл. 2, группы не различались по продолжительности интервала *PQ* на ЭКГ перед операцией (медиана значений интервала *PQ* 0,18 сек в группе 1 и 0,16 сек в группе 2, разница недостоверна). На момент выписки медиана значений интервала *PQ* составляла 0,16 сек в обеих группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЭКГ-признаки острого перикардита хорошо изучены и описаны. Известны также дифферен-

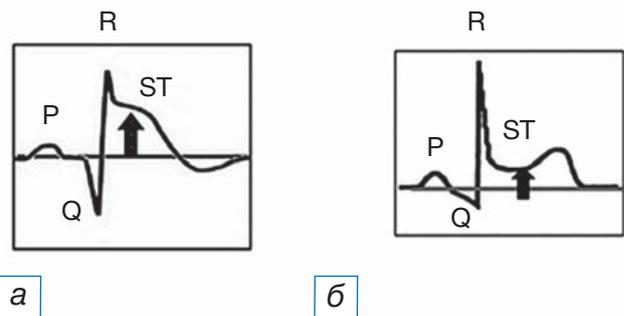


Рис. 1. Типичная электрокардиограмма с подъемом сегмента *ST* при остром коронарном синдроме (а) и остром перикардите (б): а — для острого коронарного синдрома более характерна выгнутая, монофазная элевация сегмента *ST*, интервал *PQ* на изолинии; б — при остром перикардите элевация сегмента *ST* имеет седловидную форму, степень ее менее выражена, при этом отмечается депрессия интервала *PQ*.

Fig. 1. Typical electrocardiogram in acute coronary syndrome with *ST* segment elevation (а) and acute pericarditis (б): а — for acute coronary syndrome, the curved, monophasic elevation of the *ST* segment, the *PR* interval on the isoline is more characteristic; б — in acute pericarditis, the elevation of the *ST* segment has a saddle-shaped shape, its degree is less pronounced, while depression of the *PR* interval is noted.

циально-диагностические критерии, по которым можно отличить ЭКГ при остром коронарном синдроме с подъемом *ST* и перикардите [1, 3, 5]. Обычно при перикардите подъемы сегмента *ST* не столь выражены, как при остром коронарном синдроме, а элевация часто отмечается в стандартных от-

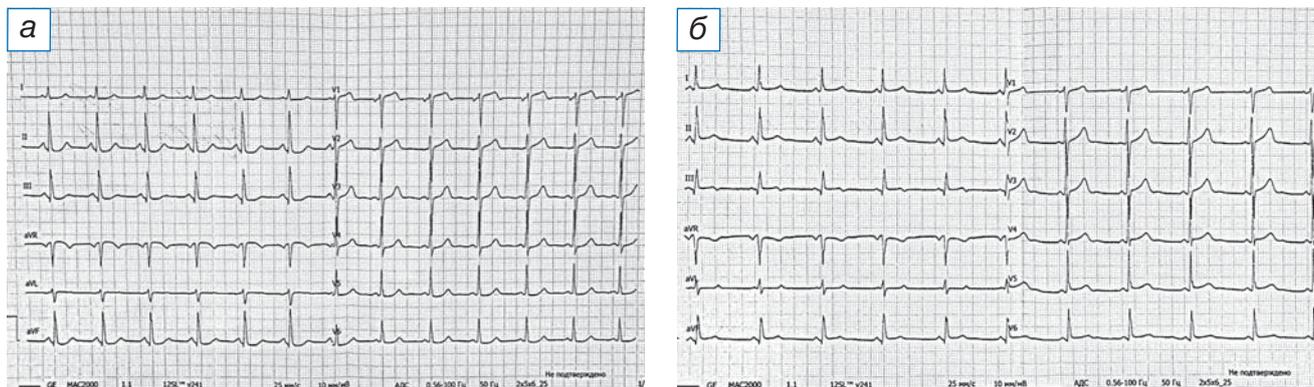


Рис. 2. Электрокардиограмма больного: а — в день проведения операции коронарного шунтирования: сегмент *ST* и интервал *PQ* на изолинии; продолжительность интервала *PQ* 0,134 сек; б — на 2-е сутки после операции: кроме элеваций сегмента *ST* в отведениях V_2 – V_3 , обращает на себя внимание укорочение интервала *PQ* до 0,116 сек, не позволяющее оценить его положение относительно изолинии.

Fig. 2. Electrocardiogram of the patient: а — on the day of coronary bypass surgery: *ST* and *PR* segments on the isoline; the duration of the *PR* interval is 0.134 seconds; б — on the 2nd day after surgery: in addition to the elevations of the *ST* segment in leads V_2 – V_3 , attention is drawn to the shortening of the *PR* interval to 0.116 seconds, which does not allow to assess its position relative to the isoline.

ведениях. В отличие от больных острой ишемией миокарда, подъем сегмента *ST* имеет однонаправленный (конкордантный) характер, не сопровождается реципрокными изменениями в виде депрессии *ST* в других отведениях. Боль при перикардите отличается от ангинозной боли характером, возникает или исчезает при перемене положения тела, связана с дыханием. Но больные после операции на сердце представляют особую группу, у которых «классические» признаки ПП, такие как шум трения перикарда или боль, связанная с дыханием, могут отсутствовать. Вследствие анальгезии и общего обезболивания могут быть невыраженными и ангинозные симптомы [7, 8]. Именно поэтому дифференциальная диагностика послеоперационного острого коронарного синдрома и ПП порой затруднительна. Грамотная интерпретация изменений на ЭКГ очень важна, а дополнительные ЭКГ-признаки острого ПП помогают в дифференциальной диагностике. Считается, что очень специфичным, но малочувствительным симптомом перикардита является депрессия сегмента *PQ* в отведениях, в которых отмечаются подъемы сегментов *ST* [5]. Но мы заметили, что у больных после перикардитомии в связи с операцией КШ часто отмечается также укорочение *PQ*-сегмента в среднем на 0,04 сек. В доступной нам литературе мы не нашли описания подобного ЭКГ-признака. Наши наблюдения могут указывать на наличие связи острого воспаления перикарда и изменения предсердно-желудочкового проведения.

Интервал *PQ* — это суммарное время проведения импульса по предсердиям, АВ-узлу и пучку Гиса. Его укорочение может быть результатом миграции водителя ритма от синусового узла к предсердиям [5, 11]. Но в этом случае меняется конфигурация и продолжительности зубца Р. В наших наблюдениях конфигурация зубца Р не менялась. Интервал *PQ* также зависит от ЧСС, блокады атрио-вентрикулярной проводимости. По ЧСС различий между группами мы не обнаружили исходно, на 2-е сутки и перед выпиской из стационара. Различия могло быть случайным, если в группе больных перикардитом исходно интервал *PQ* был бы укорочен, однако показатель был в пределах нормы (медиана 0,18 сек) и достоверно не отличался от значений контрольной группы.

Мы предполагаем, что если продолжительность и ось зубца Р неизменны, то укорочение интервала *PQ*, вероятно, связано с ускорением проведения по атриоventрикулярному узлу, а это может

быть следствием локальных, т.е. перикардиальных воспалительных причин. Если причина в атрио-вентрикулярном узле, то это должны быть либо нервные влияния (раздражение перикардиальных ганглиев), либо гуморальные, поскольку атриоventрикулярный узел находится достаточно удаленно от перикарда.

По нашим наблюдениям, укорочение сегмента *PQ* отмечается на фоне признаков острого ПП и проходит после разрешения перикардита. Это может означать, что отмеченный нами ЭКГ-феномен характерен для острого перикардита. В группе больных ПП уровень системного воспаления ожидаемо должен быть повышен. Однако мы не изучали уровень воспалительных маркеров в сравниваемых группах.

Ограничения исследования

К недостаткам нашего исследования можно отнести то, что мы опирались только на ЭКГ-признаки ПП, а другие исследования, например магнитно-резонансную томографию сердца, не проводили. Это не позволяет исключить и другие причины изменения ЭКГ.

Очевидным ограничением нашего исследования является также то, что мы оценивали ЭКГ только у больных ПП и не сравнивали эту группу с ЭКГ у больных перикардитами другого происхождения (идиопатическим или вирусным). Представляется интересным проведение многоцентрового исследования с включением большого количества пациентов с ПП и перикардитами иного происхождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно констатировать, что у большинства больных ПП после операций коронарного шунтирования наряду с характерными ЭКГ-признаками острого перикардита отмечается преходящее укорочение интервала *PQ* в среднем на 0,04 сек. Отсутствие подобной динамики у больных после коронарного шунтирования и без ЭКГ-признаков перикардита может свидетельствовать о том, что преходящее укорочение интервала *PQ* может быть дополнительным диагностическим ЭКГ-признаком острого ПП наряду с другими специфическими ЭКГ-признаками острого перикардита. Укорочение интервала *PQ* может быть дополнительным ЭКГ-феноменом, позволяющим проводить дифференциальную диагностику между воспалением перикарда и острой ишемией миокарда у больных ПП после коронарного шунтирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *Д.П. Дундуа* — дизайн исследования, набор клинических данных, поиск и обработка литературы, написание текста статьи; *Р.Р. Хабазов* — обсуждение результатов исследования, набор и обработка клинических данных, коррекция статьи; *Н.А. Хрычева* — набор клинических данных, первичная обработка полученных результатов. 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. *D.P. Dundua* — making the design of the study, collection of clinical data, literature search and analysis, writing of the manuscript; *R.R. Khabazov* — discussion of the study results, collection and processing of clinical data, editing the manuscript; *N.A. Hricheva* — collection of clinical data, preliminary analysis. 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.

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:
Хабазов Роберт Робертович, студент;
адрес: Россия, 119991, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
e-mail: roba.khabazov@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7855-6354>

Соавторы:
Дундуа Давид Петрович, д.м.н., профессор;
e-mail: david.doundoua@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7345-0385>

Хрычева Наталья Александровна, врач-кардиолог;
e-mail: hricheva@icloud.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1489-9670>

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: a systematic review. *JAMA*. 2015;314(14):1498–506. doi: 10.1001/jama.2015.12763
2. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(1):76–92. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.021
3. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation*. 2014;130(18):1601–1606. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010376
4. Spodick DH. Pericardial rub. Prospective, Multiple observer investigation of pericardial friction in 100 patients. *Am J Cardiol*. 1975;35(3):357–362. doi: 10.1016/0002-9149(75)90027-2
5. Chou TC. Electrocardiography in clinical practice. WB Saunders Company, Philadelphia; 1996. 729 p.
6. Spodick DH. Differential characteristics of the electrocardiogram in early repolarization and acute pericarditis. *N Engl J Med*. 1976;295(10):523–526. doi: 10.1056/NEJM197609022951002
7. Chen JC, Kaul P, Levy JH, et al. Myocardial infarction following coronary artery bypass graft surgery increases healthcare resource utilization. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1296–1301. doi: 10.1097/01.CCM.0000262403.08546.A2
8. Nalysnik L, Fahrbach K, Reynolds MW, et al. Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: a systematic review and analysis. *Heart*. 2003;89(7):767–772. doi: 10.1136/heart.89.7.767
9. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) *Circulation*. 2003;108(9):1146–1162. doi: 10.1161/01.CIR.0000073597.57414.A9
10. Permanyer-Miralda G, Sagristá-Sauleda J, Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231 consecutive patients. *Am J Cardiol*. 1985;56(10):623–630. doi: 10.1016/0002-9149(85)91023-9
11. Imazio M, Demichelis B, Cecchi E, et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(12):2144–2148. doi: 10.1016/j.jacc.2003.02.001

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:
Robert R. Khabazov, Student;
address: 8/2, Trubetskaya, Moscow,
119991, Russia;
e-mail: roba.khabazov@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7855-6354>

Co-authors:
David P. Dundua, MD, PhD, Professor;
e-mail: david.doundoua@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7345-0385>

Nataly A. Hricheva, MD;
e-mail: hricheva@icloud.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1489-9670>

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ АНАЛИЗ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТРАДИЦИОННОГО И ДИСТАЛЬНОГО РАДИАЛЬНОГО ДОСТУПА В ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ КАРДИОЛОГИИ

© Д.С. Карташов^{1, 2}, А.М. Бабунашвили^{1, 3}, Д.В. Шумаков², А.В. Коротких⁴, А.Л. Каледин⁵, В.В. Деркач⁶, Р.М. Портнов⁶, Р.В. Ахрамович⁷, А.Б. Зилькарнаев²

¹ Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва, Российская Федерация

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

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

⁴ Клиника кардиохирургии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия», Благовещенск, Российская Федерация

⁵ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ Клиника инновационной хирургии, Клин, Российская Федерация

⁷ Центр интервенционной кардиоангиологии, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Несмотря на очевидные преимущества трансрадиального доступа и его широкое клиническое применение, имеются технические проблемы, заставляющие интервенционных хирургов совершенствовать методики эндоваскулярных вмешательств. **Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность дистального и традиционного радиального доступа для эндоваскулярных вмешательств.

Методы. В исследование включено 282 пациента, которым было выполнено эндоваскулярное вмешательство дистальным радиальным (ДРД, 139 пациентов) или традиционным радиальным (ТРД, 143 пациента) доступом. Исследование зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov под номером NCT04211584.

Результаты. Медиана диаметра лучевой артерии в проксимальной ее части, т.е. в месте ТРД, составила 2,5 мм [Q1; Q3: 2,27; 2,8], в группе ДРД — 2,28 мм [Q1; Q3: 2,06; 3,56], $p < 0,0001$. Отмечены статистически значимые различия по времени пункции ($p=0,0215$), но не по времени установки интродьюсера, катетеризации устья коронарной артерии, времени флюороскопии, общему времени вмешательства, поглощенной дозе ионизирующего излучения. Всего развилось 28 осложнений в течение первого года после операции (9,9% от 282), по 14 в каждой из групп: у 2 (0,7% от 282) пациентов развилось кровотечение [1 (0,7% от 139) — ДРД, 1 (0,7% от 143) — ТРД], у 5 (1,8% от 282) — диссекция лучевой артерии [2 (1,4% от 139) — ДРД, 3 (2,1% от 143) — ТРД], у 9 (3,2% от 282) отмечена неудача пункции [7 (5% от 139) — ДРД, 2 (1,4% от 143) — ТРД], у 4 (1,4% от 282) — перфорация лучевой артерии [2 (1,4% от 139) — ДРД, 2 (1,4% от 143) — ТРД], у 7 (2,5% от 282) — гематома более 5 см [2 (1,4% от 139) — ДРД, 5 (3,5% от 143) — ТРД], у 1 (0,4% от 282) — тромбоз лучевой артерии [(0,7% от 143) — ТРД]. Риск развития осложнений не зависел от типа доступа (ДРД/ТРД). **Заключение.** Дистальный и традиционный радиальный доступ не различаются по эффективности и безопасности. Вместе с тем мы отметили тенденцию к увеличению продолжительности пункции лучевой артерии при дистальном радиальном доступе по сравнению с традиционным, что, возможно, обусловлено меньшим диаметром дистального отдела лучевой артерии.

Ключевые слова: сосудистый доступ; дистальный радиальный доступ; эндоваскулярное вмешательство.

Для цитирования: Карташов Д.С., Бабунашвили А.М., Шумаков Д.В., Коротких А.В., Каледин А.Л., Деркач В.В., Портнов Р.М., Ахрамович Р.В., Зилькарнаев А.Б. Промежуточный анализ проспективного многоцентрового контролируемого рандомизированного исследования эффективности и безопасности традиционного и дистального радиального доступа в интервенционной кардиологии. *Клиническая практика*. 2022;13(2):12–19. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract106447>

Поступила 19.04.2022

Принята 31.05.2022

Опубликована 17.06.2022

A PRELIMINARY ANALYSIS OF A PROSPECTIVE MULTICENTER RANDOMIZED CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY ON TRADITIONAL AND DISTAL RADIAL ACCESS IN INTERVENTIONAL CARDIOLOGY

© D.S. Kartashov^{1,2}, A.M. Babunashvili^{1,3}, D.V. Shumakov², A.V. Korotkikh⁴, A.L. Kaledin⁵, V.V. Derkach⁶, R.M. Portnov⁶, R.V. Akhramovich⁷, A.B. Zulkarnaev²

¹ Center of Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

³ The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Surgery Clinic of the Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russian Federation

⁵ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Clinic of Innovative Surgery, Klin, Russian Federation

⁷ Center for Interventional Cardioangiology, Moscow, Russian Federation

Background: Despite the obvious advantages of transradial access and its widespread use, there are technical problems that force interventional surgeons to improve the methods of endovascular interventions. **Aims:** to analyze the effectiveness and safety of distal and traditional radial access for endovascular interventions. **Methods:** The study included 282 patients who underwent an endovascular intervention with distal radial access (DRA, 139 patients) or traditional radial access (TRA, 143 patients). The study is registered at www.clinicaltrials.gov, NCT04211584. **Results:** The median diameter of the radial artery in its proximal part, i.e. at the site of TRA, was 2.5 mm [Q1; Q3: 2.27; 2.8], in the DRA group the median was 2.28 mm [Q1; Q3: 2.06; 3.56], $p < 0.0001$. We noted statistically significant differences in the duration of puncture ($p=0.0215$), but not in the duration of the introducer insertion, catheterization of the coronary artery, fluoroscopy, the total time of intervention, the dose of ionizing radiation. In total, 28 complications developed (9.9% of 282): 14 in each of the groups in one year after the intervention. Two (0.7% of 282) patients developed bleeding [1 (0.7% of 139) — DRA, 1 (0.7% of 143) — TRA], 5 (1.8% of 282) — radial artery dissection [2 (1.4% of 139) — DRA, 3 (2.1% of 143) — TRA], 9 (3.2% of 282) — puncture failure [7 (5% of 139) — DRA, 2 (1.4% of 143) — TRA], 4 (1.4% of 282) — radial artery perforation [2 (1.4% of 139) — DRA, 2 (1.4% of 143) — TRA], 7 (2.5% of 282) — hematoma more than 5 cm [2 (1.4% of 139) — DRA, 5 (3.5% of 143) — TRA], 1 (0.4% of 282) — radial artery thrombosis [(0.7% of 143) TRA]. The risk of complications did not depend on the type of access. **Conclusions:** Distal and traditional radial access do not differ in their efficiency and safety. At the same time, we noted a certain tendency to a longer puncture of the radial artery with distal radial access compared to the traditional one, which is due to the smaller diameter of the radial artery.

Keywords: vascular access; distal radial access; endovascular intervention.

For citation: Kartashov DS, Babunashvili AM, Shumakov DV, Korotkikh AV, Kaledin AL, Derkach VV, Portnov RM, Akhramovich RV, Zulkarnaev AB. A Preliminary Analysis of A Prospective Multicenter Randomized Controlled Study of the Efficacy and Safety on Traditional and Distal Radial Access in Interventional Cardiology. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(2):12–19. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract106447>

Submitted 19.04.2022

Revised 31.05.2022

Published 17.06.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на очевидные преимущества трансрадиального доступа и его широкую распространенность, имеются технические проблемы, заставляющие интервенционных хирургов совершенствовать методики эндоваскулярных вмешательств [1, 2].

С 2015–2016 гг. интервенционные кардиологи стали применять дистальный радиальный доступ, при котором риск развития гематом и нарушения функции верхней конечности теоретически менее вероятен. В настоящее время имеются свидетельства, что дистальный радиальный доступ также безопасен,

как и традиционный, и при этом обладает некоторыми потенциальными преимуществами. Наиболее важным из них является сохранение проходимости лучевой артерии проксимальнее дистального доступа. Это позволяет использовать лучевую артерию для доступа при последующих эндоваскулярных вмешательствах [2–4]. Однако в литературе встречаются в основном описания отдельных случаев или небольших сравнительных исследований [4–6]. Заслуживает внимания метаанализ [7], по результатам которого авторы делают вывод, что дистальный радиальный доступ является безопасной и эффективной альтернативой проксимальному (традиционному) лучевому доступу. Вместе с тем авторы анализируют лишь общую частоту осложнений, но не приводят их подробного анализа ввиду большой гетерогенности работ по этой теме. Кроме этого, авторы не анализируют отдаленные результаты использования дистального радиального доступа, а также параметры операции — общее время вмешательства, время пункции, поглощенную дозу ионизирующего излучения и т.д.

Таким образом, настоящее исследование направлено на устранение пробелов в представлении об эффективности и безопасности дистального радиального доступа.

Цель исследования — проанализировать эффективность и безопасность дистального и традиционного радиального доступа для эндоваскулярных вмешательств.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Всего в инициативное проспективное рандомизированное контролируемое интервенционное когортное исследование планируется включить 850 пациентов. В этом исследовании предпринята попытка предварительного анализа данных 282 пациентов.

Критерии соответствия

В соответствии с критериями включения все пациенты не получали ранее эндоваскулярных вмешательств. В исследование включали больных старше 18 лет с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST* или нестабильной стенокардией.

Продолжительность исследования

Максимальный срок наблюдения за пациентами был определен как 12 мес после вмешательства.

Описание медицинского вмешательства

В результате рандомизации (с использованием генератора псевдослучайных чисел) пациенты были отнесены к одной из двух групп: у пациентов основной группы был применен дистальный радиальный доступ (ДРД, $n=139$), у пациентов контрольной группы — трансрадиальный доступ (ТРД, $n=143$).

Использовались методики пункции радиальной артерии. При дистальном радиальном доступе пункция лучевой артерии осуществлялась в области анатомической табакерки или дистальнее — в виртуальном треугольнике, образованном I и II пястными костями, дистальнее устья *r. palmaris superficialis*.

Время пункции исчислялось от момента касания иглы кожи до устойчивого проведения проводника и удаления пункционной иглы. Время установки интродьюсера исчислялось с момента касания иглы кожи до полной установки интродьюсера в артерию. Поглощенная доза ионизирующего излучения, время флюороскопии и общее время вмешательства исчислялись согласно протоколу, имеющемуся в ангиографических аппаратах.

Исходы исследования

Первичная конечная точка: непосредственный (госпитальный) или поздний тромбоз лучевой артерии.

Вторичные конечные точки: композитная точка, осложнение со стороны артерии-доступа: гематома более 5 см, кровотечение по критериям BARC 2–5, образование артериовенозных фистул и ложных аневризм.

Параметры пункции: необходимое время, доза радиации, общее время процедуры, наличие/отсутствие спазма.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен независимым комитетом по этике от 29 ноября 2019 года (прокол № 318) и зарегистрирован на сайте www.clinicaltrials.gov под номером NCT04211584.

Статистический анализ

Размер выборки: объем выборки в 850 пациентов (соотношение групп 1:1) был определен при пороговом уровне значимости 5% и мощности исследования 80%.

Методы статистического анализа данных. Для количественных признаков рассчитывали медиану

времени и интерквартильный размах (Q1; Q3 — первый и третий квартили). Сравнение количественных показателей проводили при помощи критерия Манна–Уитни. Различия по качественным признакам оценивали с использованием точного критерия Фишера (для таблиц сопряженности 2×2) и критерия χ^2 (для иных таблиц сопряженности). Расчеты проводились в программе GraphPad v.8. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 282 пациента. В основную группу (ДРД) вошли 139 пациентов, в контрольную (ТРД) — 143. Средний возраст пациентов составил от 30 до 83 (60,9±9,9) лет. Рандомизация позволила сформировать однородные группы, не отличающиеся по указанным параметрам (табл. 1).

Основные результаты исследования

Медиана диаметра лучевой артерии в проксимальной ее части, т.е. в месте ТРД, составила 2,5 мм [Q1; Q3: 2,27; 2,8] (от 1,58 до 4,05), в группе ДРД медиана радиальной артерии в месте дистальной пункции составила 2,28 мм [Q1; Q3: 2,06; 3,56] (от 1,29 до 3,56), $p < 0,0001$. Сравнение групп по раз-

личным параметрам вмешательств представлено в табл. 2.

Таким образом, нами были отмечены статистически значимые различия между группами ДРД и ТРД только по времени пункции. Несмотря на то, что различия были статистически значимы, разница медиан между группами составила всего 3 сек [95% доверительный интервал (95% ДИ: 0; 4)]. Несмотря на небольшие различия во времени обеспечения доступа, медиана количества попыток в группах не различалась, при этом диапазон общего количества был от 1 до 12 в обеих группах, медиана в группе ДРД составила 2 [Q1; Q3: 1; 3] против 1 [Q1; Q3: 1; 3] в группе ТРД, $p=0,152$.

Сторона пункции и пол не имели статистически значимой связи со временем пункции: слева медиана времени пункции составила 8 сек [Q1; Q3: 5; 29] (от 2 до 583) против 10 сек [Q1; Q3: 6; 20] (от 2 до 341), $p=0,9183$, и 10 сек [Q1; Q3: 5; 27] (от 2 до 583) у мужчин против 9 сек [Q1; Q3: 6; 19] (от 3 до 112), $p=0,78$, у женщин соответственно.

Диаметр лучевой артерии в обеих точках доступа у мужчин статистически значимо был больше, чем у женщин: диаметр лучевой артерии в точке ТРД — 2,57 мм [Q1; Q3: 2,37; 2,88] (от 1,58 до 4,05) против 2,3 мм [Q1; Q3: 2,11; 2,59] (от 1,58 до 3,87), $p < 0,0001$, соответственно, диаметр лучевой артерии в точке ДРД — 2,36 мм [Q1; Q3: 2,16; 2,57]

Таблица 1 / Table 1

Основные характеристики пациентов двух групп /
Main characteristics of patients of two groups

Параметр	Группа		p
	Основная (ДРД) $n=139$	Контрольная (ТРД) $n=143$	
Возраст, лет	60,7±10,4 ¹	61±9,7 ¹	0,8313
Пол, мужчины	94 (67,6%)	106 (74,1%)	0,2295
Индекс массы тела, кг/м ²	29,08 [26,06; 31,81] ²	28,96 [26,19; 32,28] ²	0,6301
Вмешательство по поводу инфаркта миокарда без подъема сегмента ST	24 (17,3%)	26 (18,2%)	0,8405
Нарушение функции почек	78 (56,5%)	79 (55,6%)	0,9046
Креатинин плазмы, мкмоль/л	88,1 [80; 101,1] ²	88,75 [77,5; 102,7] ²	0,8449
Нарушение липидного обмена	87 (64,9%)	84 (60,4%)	0,4556
Холестерин плазмы, ммоль/л	4,89 [3,77; 5,9] ²	4,92 [4,02; 6,38] ²	0,1782
Артериальная гипертензия	112 (81,2%)	112 (78,3%)	0,5543
Сахарный диабет	34 (24,6%)	30 (21%)	0,4647
Курение	33 (23,7%)	46 (32,2%)	0,1152

Примечание. ¹ Среднее и стандартное отклонение; ² медиана, 1-й и 3-й квартили. ДРД — дистальный радиальный доступ; ТРД — традиционный радиальный доступ.

Note: ¹ Mean and standard deviation; ² median, 1st and 3rd quartiles. ДРД — distal radial access; ТРД — traditional radial access.

Таблица 2 / Table 2

Основные параметры вмешательств в группах /
The main parameters of interventions in groups

Показатель	ДРД (n=139)	ТРД (n=143)	p
Время пункции, сек	11 [6; 35], от 2 до 583	8 [5; 18], 2 до 320	0,0215
Время установки интродьюсера, сек	28 [19; 53], от 2 до 603	26 [19; 39], от 5 до 190	0,2352
Время катетеризации устья коронарной артерии, сек	188 [143; 252], от 61 до 935	135 [135; 220,5], от 94 до 1234	0,1688
Время флюороскопии, мин	6,25 [2,575; 12,25], от 1 до 32	6,3 [2,1; 11], от 0,7 до 46,7	0,554
Время вмешательства, сек	16 [5; 33,5], от 2,5 до 120	15 [5; 31], от 2 до 91	0,5138
Поглощенная доза, mGy	1340 [624,8; 2594], от 49,3 до 7326	1207 [618; 2407], от 132,0 до 11767	0,8048

Примечание. ДРД — дистальный радиальный доступ; ТРД — традиционный радиальный доступ.

Note: ДРД — distal radial access; ТРД — traditional radial access.

(от 1,49 до 3,56) против 2,13 мм [Q1; Q3: 1,83; 2,45] (от 1,29 до 3,53), $p < 0,0001$.

Всего развилось 28 осложнений, по 14 в каждой из групп. Риск развития осложнений не зависел от типа доступа: относительный риск (relative risk, RR) 1,029 [95% ДИ 0,5161; 2,05], отношение шансов (odds ratio, OR) 1,032 [95% ДИ 0,493; 2,16], $p > 0,9999$. У 2 пациентов развилось кровотечение (1 — ДРД, 1 — ТРД), у 5 — диссекция лучевой артерии (2 — ДРД, 3 — ТРД), у 9 отмечена неудача пункции (7 — ДРД, 2 — ТРД), у 4 — перфорация лучевой артерии (2 — ДРД, 2 — ТРД), у 7 — гематома более 5 см (2 — ДРД, 5 — ТРД), у 1 — тромбоз лучевой артерии (ТРД).

Одним из самых частых осложнений была болезненность в области доступа, однако мы не выявили различий между группами (табл. 3).

Тип доступа (дистальный/традиционный радиальный) не был ассоциирован с риском развития

болезненных ощущений после операции (0 баллов против 1–5): RR 0,869 [95% ДИ 0,674; 1,106], OR 0,761 [95% ДИ 0,473; 1,214], $p = 0,2782$. Тип доступа также не имел статистически значимой связи с развитием болевого синдрома в области доступа, который требовал неоднократного обезболивания (0–3 против 4–5 баллов): RR 0,734 [95% ДИ 0,521; 1,643], OR 0,479 [95% ДИ 0,09; 2,087], $p = 0,4424$.

Окклюзия лучевой артерии через 3 мес после вмешательства была отмечена у 3 (3,6%) пациентов группы ДРД и 3 (3,4%) пациентов группы ТРД: RR 1,048 [95% ДИ 0,2474; 4,438], OR 1,05 [95% ДИ 0,2396; 4,6], $p > 0,9999$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, по промежуточным результатам нашего исследования, мы не отметили статистически значимых различий по основной конечной точ-

Таблица 3 / Table 3

Количество пациентов с различной выраженностью болевого синдрома
(в баллах по визуально-аналоговой шкале) /

The number of patients with different severity of pain syndrome (in points on a visual-analog scale)

Болевые ощущения, балл	Всего n=282	ДРД n=139; абс. (%)	ТРД n=143; абс. (%)	p
0	117 (41,5)	53 (38,1)	64 (44,8)	0,3523
1	53 (18,8)	24 (17,3)	29 (20,3)	
2	53 (18,8)	26 (18,7)	27 (18,9)	
3	53 (18,8)	32 (23)	21 (14,7)	
4	6 (2,1)	4 (2,9)	2 (1,4)	
5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Примечание. ДРД — дистальный радиальный доступ; ТРД — традиционный радиальный доступ.

Note: ДРД — distal radial access; ТРД — traditional radial access.

ке — раннему или позднему тромбозу лучевой артерии. Вместе с тем по некоторым показателям мы отметили различия между группами пациентов с дистальным радиальным и традиционным дистальным доступом, что, возможно, обуславливает особенности применения этих подходов.

Некоторые авторы считают, что проведение дистальной пункции требует больше времени. В частности, A.J. Robson и соавт. [8] отмечают, что дистальная пункция может быть более сложной из-за меньшего диаметра артерии в этом месте. В нашем исследовании общее количество попыток в группах не различалось, при этом в группе ДРД требовалось несколько большее время для обеспечения доступа. Несмотря на выявленную статистическую значимость ($p=0,0215$), ее нельзя признать клинически значимой (разность медиан составила 3 сек [95% ДИ: 0; 4]). По всем остальным параметрам эндоваскулярных вмешательств группы не имели статистически значимых различий, в том числе по общему времени вмешательства ($p=0,5158$) и поглощенной дозе ионизирующего излучения ($p=0,8048$). В целом это соответствует и данным других авторов, что свидетельствует о схожей эффективности ТРД и ДРД. В частности, по данным А.Л. Каледина и соавт. [9], общая доза излучения и время флюороскопии при традиционном и дистальном доступах также не отличались. Общая доза радиации на лучевой артерии предплечья составила 1197 мГу, в области анатомической табакерки — 1191 мГу; время флюороскопии на лучевой артерии предплечья составило 8,26 мин, на артерии области анатомической табакерки — 8,33 мин. В работе R.M. Shah с соавт. [10] среднее время флюороскопии оценивалось как 9,7 мин. В исследовании E. Soydan с соавт. [11] общая доза излучения составила 951,6 мГу, время флюороскопии — 9,6 мин. По данным M.R. Amin с соавт. [12], среднее время рентгеноскопии также составило 9,6 мин.

Наибольший интерес, по нашему мнению, представляют собой факторы, которые могут затруднять обеспечение доступа, особенно в его дистальном варианте. Закономерно ожидать, что средний диаметр лучевой артерии в том месте, где выполнялась пункция, в группах различался ($p < 0,0001$). Частично этим можно объяснить увеличение время пункции при ДРД.

Сторона доступа определяется оператором в пользу комфортной и эргономически приемлемой работы: чем более комфортны условия для

оператора и пациента, тем успешнее и эффективнее эндоваскулярная процедура и меньше риск осложнений. Многие интервенционные хирурги придерживаются точки зрения, что правосторонний подход при традиционном и дистальном лучевом доступе обеспечивает преимущества для оператора. Основная причина — рабочее положение хирурга на правой стороне пациента. Большинство операторов предпочитают правую лучевую артерию, так как они работают на правой стороне пациентов. Поскольку подавляющее большинство интервенционных кардиологов являются правшами, считается, что использование правостороннего радиального доступа эргономически более оправдано. В частности, J.B. Salles с соавт. [13] отмечают, что позиция оперирующего хирурга у левой руки пациента снижает удобство манипуляций. В то же время некоторые авторы, напротив, считают левосторонний доступ более предпочтительным [11, 14, 15], в частности из-за меньшей извитости лучевой артерии слева [15]. При этом не следует забывать, что большая часть пациентов — это правши. При левостороннем доступе операторы имеют возможность использовать левую руку в качестве сайта доступа, не ограничивая правую руку после процедуры, особенно для людей с профессиями, требующими функциональной активности правой руки [8, 13]. В нашем исследовании мы не выявили связи времени успешной пункции со стороной доступа. Это доказывает, что при должном опыте оперирующего хирурга сторона доступа (в отличие от диаметра лучевой артерии) не имеет значения.

Чрезмерные болевые ощущения при низком болевом пороге во время эндоваскулярного вмешательства могут провоцировать вазогальный рефлекс и спазм лучевой артерии, что может стать причиной технических проблем во время эндоваскулярной процедуры. Поскольку размер интродьюсера приближается к размеру радиальной артерии, даже небольшой спазм лучевой артерии может осложнить манипуляцию катетером и вызвать болевые ощущения у пациента. Как показало наше исследование, у подавляющего большинства пациентов были отмечены умеренные болевые ощущения, медикаментозное обезболивание после операции не требовалось (за исключением 6 пациентов: у 4 в группе ДРД и 2 в ТРД).

Мы не отметили различий по частоте развития окклюзии лучевой артерии (первичной конечной

точки в нашем исследовании), что расцениваем как подтверждение тому, что ДРД является настолько же эффективным и безопасным доступом, как и ТРД, но не снижает риска развития окклюзий лучевой артерии в отдаленном периоде — до 3 мес после катетеризации.

В упомянутом метаанализе [7] технический успех составил от 20 до 100%, при этом в среднем частота технического успеха достигла 95%, что в целом согласуется с результатами нашего исследования, где частота технического успеха соответствовала 96,8%. При этом мы более подробно изучили особенности применения ДРД и на данном этапе исследования не выявили различий (по сравнению с ТРД) ни по основным параметрам вмешательства в группах, ни по количеству пациентов с различной выраженностью болевого синдрома. По основной конечной точке (тромбоз лучевой артерии) мы также не выявили статистически значимых различий. Таким образом, на данном этапе мы можем заключить, что ДРД является безопасной и эффективной альтернативой ТРД.

Исследование продолжается для оценки отсроченных результатов.

Ограничения исследования

Главное ограничение данной работы — это предварительный характер анализа. Результаты могут несколько измениться после включения всех запланированных 850 пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показал предварительный анализ, дистальный и традиционный радиальный доступ не различаются по основной конечной точке — частоте окклюзии лучевой артерии, а также по частоте других осложнений.

Таким образом, предварительные результаты исследования можно признать приемлемыми. Мы полагаем, что завершение работы позволит доказать, что дистальный радиальный доступ будет более безопасным по сравнению с традиционным дистальным доступом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Д.С. Карташов — лечение пациентов, подготовка текста рукописи, ведение базы данных; А.М. Бабунашвили — общая концепция исследования, написание протокола, подготовка текста рукописи, контроль за проведением исследования; Д.В. Шумаков — контроль за проведением

исследования, обобщение и анализ результатов, контроль за формированием базы данных; А.В. Коротких, А.Л. Каледин, В.В. Деркач, Р.М. Портнов, Р.В. Ахрамович — лечение пациентов, ведение базы данных; А.Б. Зулькарнаев — статистический анализ, подготовка текста рукописи. 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. D.S. Kartashov — treatment of patients, preparation of the text of the manuscript; A.M. Babunashvili — general concept of the study, writing the protocol, preparation of the text of the manuscript, control the study; D.V. Shumakov, A.V. Korotkikh, A.L. Kaledin, V.V. Derkach, R.M. Portnov, R.V. Akhramovich — treatment of patients. A.B. Zulkarnaev — statistical analysis, preparation of the text of the manuscript. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

Funding source. The study had no sponsorship.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коротких А.В., Бабунашвили А.М. Дистальный лучевой доступ — современные тенденции // *Эндоваскулярная хирургия*. 2021. Т. 8, № 2. С. 135–143. [Korotkikh AV, Babunashvili AM. Distal radial access — current trends. *Endovascular Sur*. 2021; 8(2):135–143. (In Russ).]
2. Liontou C, Kontopodis E, Oikonomidis N, et al. Distal radial access: a review article. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020; 21(3):412–416. doi: 10.1016/j.carrev.2019.06.003
3. Nikolakopoulos I, Vemmou E, Brilakis ES. Distal radial access for cardiac catheterization: when and how. *Hellenic J Cardiol*. 2020;61(2):110–111. doi: 10.1016/j.hjc.2020.06.001
4. Corcos T. Distal radial access for coronary angiography and percutaneous coronary intervention: a state-of-the-art review. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93(4):639–644. doi: 10.1002/ccd.28016
5. Parikh A, Jia KQ, Lall SK, et al. Distal radial and ulnar arteries: the alternative forearm access. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2020;22(1):1. doi: 10.1007/s11936-020-0801-9

6. Nairoukh Z, Jahangir S, Adjepong D, Malik BH. Distal radial artery access: the future of cardiovascular intervention. *Cureus*. 2020;12(3):e7201. doi: 10.7759/cureus.7201
7. Hoffman H, Jalal MS, Masoud HE, et al. Distal transradial access for diagnostic cerebral angiography and neurointervention: systematic review and meta-analysis. *Am J Neuroradiol*. 2021;42(5):888–895. doi: 10.3174/ajnr.A7074
8. Robson AJ, See MS, Ellis H. Applied anatomy of the superficial branch of the radial nerve. *Clin Anat*. 2008;21(1):38–45. doi: 10.1002/ca.20576
9. Каледин А.Л., Кочанов И.Н., Подметин П.С., и др. Дистальный отдел лучевой артерии при эндоваскулярных вмешательствах // *Эндоваскулярная хирургия*. 2017. № 2. С. 125–133. [Kaledin AL, Kochanov IN, Podmetin PS, et al. Distal part of the radial artery in endovascular interventions. *Endovascular Sur*. 2017;(2):125–133 (In Russ).]
10. Shah RM, Patel D, Abbate A, et al. Comparison of transradial coronary procedures via right radial versus left radial artery approach: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016; 88:1027–1033. doi: 10.1002/ccd.26519
11. Soydan E, Akin M. Coronary angiography using the left distal radial approach — an alternative site to conventional radial coronary angiography. *Anatol J Cardiol*. 2018;19(4):243–248. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.59932
12. Amin MR, Banerjee SK, Biswas E, et al. Feasibility and safety of distal transradial access in the anatomical snuffbox for coronary angiography and intervention. *Myensingh Med J*. 2019;28(3):647–654.
13. Salles JB, Cortés L, Costa F, Vieira M. Distal transradial access in the anatomical snuffbox for coronary angiography and aortography. *J Sciaeon*. 2017. Available from: <https://www.sciaeon.org/index.php?/articles/Distal-Transradial-Access-in-the-Anatomical-Snuffbox-for-Coronary-Angiography-and-Aortography.pdf>. Accessed: 15.02.2022.
14. Kiemeneij F, Fraser D, Slagboom T, et al. Hydrophilic coating aids radial sheath withdrawal and reduces patient discomfort following transradial coronary intervention: a randomized double-blind comparison of coated and uncoated sheaths. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;59:161–164. doi: 10.1002/ccd.10444
15. Davies RE, Gilchrist IC. Back hand approach to radial access: the snuff box approach. *Cardiovasc Revasc Med*. 2018;19(3 Pt B): 324–326. doi: 10.1016/j.carrev.2017.08.014

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Карташов Дмитрий Сергеевич;

адрес: Россия, 111123, Москва,

Шоссе Энтузиастов, д. 62/1;

e-mail: dima.kartashov@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9932-4106>

Соавторы:

Бабунашвили Автандил Михайлович, д.м.н.;

e-mail: avtandil.babunashvili@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2269-7059>

Шумаков Дмитрий Валерьевич, д.м.н.,

член-корр. РАН;

e-mail: sdvtranspl@rambler.ru; eLibrary SPIN: 5678-0839;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4204-8865>

Коротких Александр Владимирович;

e-mail: ssemioo@rambler.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9709-1097>

Каледин Александр Леонидович, к.м.н.;

e-mail: alkaledin@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0581-6132>

Деркач Владислав Валерьевич;

e-mail: derkachvlad@rambler.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0367-3628>

Портнов Роман Михайлович;

e-mail: portnov182@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5360-3815>

Ахрамович Руслан Валерьевич;

e-mail: russlann2908@rambler.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0026-6998>

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, д.м.н., доцент;

e-mail: 7059899@gmail.com; eLibrary SPIN: 3752-8070;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Dmitry S. Kartashov, MD;

address: 62/1 Shosse Ehntuziastov,

111123, Moscow, Russia;

e-mail: dima.kartashov@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9932-4106>

Co-authors:

Avtandil M. Babunashvili, MD, PhD;

e-mail: avtandil.babunashvili@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2269-7059>

Dmitry V. Shumakov, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Head of Department;

e-mail: sdvtranspl@rambler.ru; eLibrary SPIN: 5678-0839;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4204-8865>

Alexander V. Korotkikh, MD;

e-mail: ssemioo@rambler.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9709-1097>

Alexander L. Kaledin, MD, PhD;

e-mail: alkaledin@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0581-6132>

Vladislav V. Derkach, MD;

e-mail: derkachvlad@rambler.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0367-3628>

Roman M. Portnov, MD;

e-mail: portnov182@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5360-3815>

Ruslan V. Akhramovich, MD;

e-mail: russlann2908@rambler.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0026-6998>

Alexey B. Zulkarnaev, MD, PhD, Assistant Professor;

e-mail: 7059899@gmail.com; eLibrary SPIN: 3752-8070;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>

ПОКАЗАТЕЛИ ИНДУЦИРОВАННОГО ОКИСЛЕНИЯ КРОВИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

© М.В. Шерешнева¹, М.В. Ильин¹, А.В. Сандугей¹, А.С. Зотов²

¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

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

Обоснование. Применение искусственного кровообращения при проведении хирургической реваскуляризации миокарда является одним из ключевых патогенетических факторов в развитии окислительного стресса и системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде.

Цель исследования — изучение динамики показателей индуцированного окисления крови при шунтировании коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце. **Методы.** В исследование включены 64 пациента, которым было выполнено коронарное шунтирование, из них 31 (48,4%) прооперирован в условиях искусственного кровообращения (on-pump), 33 (51,6%) — с вмешательством на работающем сердце (off-pump). Моделирование окислительного стресса проводилось в условиях *in vitro*. Показатели индуцированного окисления крови изучались с помощью биологического кислородного монитора. **Результаты.** У больных ишемической болезнью сердца вне зависимости от выбора методики реваскуляризации (on-pump / off-pump) наблюдались статистически значимо ($p < 0,05$) более высокие, чем у здоровых добровольцев, показатели инициальной и максимальной скорости окисления крови, коэффициент окислительной активности и более короткий период инициации. При проведении межгруппового сравнительного анализа значимых различий не наблюдалось как через 10 сут, так и через 6 мес после операции. **Заключение.** Показатели индуцированного окисления крови не зависят от метода реваскуляризации — коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце. Изменения показателей, свидетельствующие об активации окислительной и антиоксидантной систем крови, могут носить транзиторный характер и возникать в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: атеросклероз; окислительный стресс; ишемическая болезнь сердца; реваскуляризация.

Для цитирования: Шерешнева М.В., Ильин М.В., Сандугей А.В., Зотов А.С. Показатели индуцированного окисления крови при проведении реваскуляризации миокарда. *Клиническая практика*. 2022;13(2):20–28. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract107847>

Поступила 16.05.2022

Принята 07.06.2022

Опубликована 21.06.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Реваскуляризация миокарда посредством коронарного шунтирования является одной из возможных стратегий лечения ишемической болезни сердца. Принято выделять два основных вида вмешательства: в условиях искусственного кровообращения (on-pump, ONCAB) и на работающем сердце (off-pump, OPCAB) [1]. Длительное время on-pump-реваскуляризация оставалась золотым стандартом оперативного лечения ишемической болезни сердца [2]. При этом искусственное кровообращение является одним из ключевых патогенетических факторов развития окислительного стресса и системного воспалительного ответа, преимущественно иницирующихся за счет контак-

та гепаринизированной крови и контура аппарата искусственного кровообращения.

Феномен ишемии-реперфузии, наблюдаемый после прекращения кардиоплегии, при проведении чрескожного коронарного вмешательства, тромболитика и протезирования клапанов [3] вносит дополнительный вклад в повреждение миокарда за счет высвобождения активных форм кислорода [4] и провоспалительных цитокинов [5–7]. Сразу после прекращения искусственного кровообращения в миокарде наблюдаются процессы апоптоза и аутофагии, активируемые медиаторами воспаления. Тяжесть реперфузионного повреждения в основном зависит от времени ишемии миокарда и эндогенной защиты организма [7].

INDUCED BLOOD OXIDATION IN MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

© M.V. Shereshneva¹, M.V. Ilyin¹, A.V. Sandugei¹, A.S. Zotov²

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

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

Background: The use of artificial circulation in surgical myocardial revascularization is one of the key pathogenetic factors in the development of the oxidative stress and systemic inflammatory response in the postoperative period. **Aims:** the purpose of the study was to describe the dynamics of the induced blood oxidation parameters during coronary artery bypass surgery in the conditions of artificial circulation and on the working heart. **Methods:** The study included 64 patients who underwent coronary bypass surgery, with 31 (48.4%) on-pump patients and 33 (51.6%) off-pump patients. The oxidative stress simulations were conducted under the *in vitro* conditions. The blood oxidation-induced values were studied using a biological oxygen monitor. **Results:** In patients with coronary heart disease, regardless of the choice of the revascularization method (on-pump / off-pump), we observed statistically significantly ($p < 0.05$) higher initial and maximum blood oxidation rates, the oxidative activity factor, and a shorter initiation period than those in healthy volunteers. No significant differences were found by the inter-group comparison analysis both 10 days and 6 months post-surgery. **Conclusion:** The indicators of induced blood oxidation do not depend on the method of revascularization during coronary bypass grafting (artificial circulation or a working heart). The changes in the parameters indicating activation of the oxidative and antioxidant blood systems may be transient by their nature and occur in the early postoperative period.

Keywords: atherosclerosis; oxidative stress; coronary heart disease; revascularization.

For citation: Shereshneva MV, Ilyin MV, Sandugei AV, Zotov AS. Induced Blood Oxidation in Myocardial Revascularization. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(2):20–28. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract107847>

Submitted 16.05.2022

Revised 07.06.2022

Published 21.06.2022

В феномене ишемии-реперфузии можно условно выделить две фазы. Ишемическая фаза характеризуется преобладанием анаэробного метаболизма, ацидозом, истощением пула аденозинтрифосфата (АТФ) и накоплением восстановленных кофакторов в электронно-транспортной цепи митохондрий. Дефицит АТФ приводит к снижению функции ионных насосов клеточных мембран, что обуславливает перегрузку клеток кальцием и их гибель. Фаза реперфузии характеризуется как «окислительный взрыв»: происходит высвобождение АТФ, накопленных продуктов окисления и воспалительных цитокинов, обуславливающих дальнейшее распространение тканевого повреждения [8].

Высвобождающийся из клеток АТФ связывается с P2X-рецепторами, что сопровождается выделением медиаторов воспаления и активацией Toll-подобных рецепторов. Действуя на пуриnergические рецепторы P2X7, АТФ способствует формированию инфламмосомы — многобелково-

го олигомерного комплекса. Инфламмосома активирует каспазу-1, катализирующую трансформацию про-ИЛ-1 β в активную форму, которая рекрутирует нейтрофилы, направляя их в очаг повреждения [9]. Вмешательство в условиях работающего сердца лишено недостатков, связанных с использованием аппарата искусственного кровообращения, но при этом не позволяет полностью избежать окислительного стресса, вызванного реваскуляризацией [4].

Цель исследования — сравнительная оценка динамики показателей индуцированного окисления крови при проведении хирургической реваскуляризации миокарда на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое одноцентровое наблюдательное нерандомизированное проспективное исследование в параллельных группах.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 35 до 80 лет; наличие информированного согласия пациента на проведение исследования; наличие по крайней мере двух из учитываемых факторов риска (возраст, курение, семейный анамнез ранней сердечно-сосудистой патологии, избыточная масса тела или ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия); наличие клинически выраженного атеросклероза коронарных артерий, подтвержденного результатами коронароангиографии.

Критерии исключения: наличие острого инфекционного заболевания; острый коронарный синдром; обострение хронического заболевания; наличие онкологического процесса; злоупотребление алкоголем; заболевание почек и/или печени в терминальной стадии.

Условия проведения

Работа включена в программу научных исследований ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России и проведена на базе ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (Ярославль). Исследование состояло из стационарного и амбулаторного этапов.

Исследование выполнено на кафедре терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова (заведующий кафедрой — доктор медицинских наук, доцент М.В. Ильин) ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России при консультативной поддержке ФНКЦ ФМБА России (заведующий отделением кардиохирургии — кандидат медицинских наук А.С. Зотов), на базе отделения кардиохирургии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» г. Ярославля (заведующий отделением — И.Н. Староверов).

Достижение конечных точек исследования оценивалось путем телефонного опроса пациентов.

Продолжительность исследования

Период наблюдения составил 12 мес. Анализ показателей индуцированного окисления крови осуществлялся трехкратно: при поступлении в стационар, через 10 сут после оперативного вмешательства и спустя 6 мес.

Описание медицинского вмешательства

Для изучения показателей индуцированного окисления крови использовался биологический кислородный монитор YSI 5300A Biological Oxygen Monitor (YSI, США). Взятие крови для про-

ведения исследования осуществляли при поступлении (Визит 1, В1), через 10 сут после операции (Визит 2, В2) и через 6 мес после хирургического вмешательства (Визит 3, В3). Моделирование окислительного стресса осуществлялось в условиях *in vitro*. Свободнорадикальное окисление компонентов крови инициировалось водорастворимым индуктором ААРН (2,2'-азобис (2-амидино-пропан) дигидрохлорид).

Взятие крови для исследования проводилось после 12-часового голодания: 9,0 мл венозной крови вносили в стеклянную вакуумную пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) в концентрации 1 мг/мл. Плазму получали путем центрифугирования в течение 15 мин при 1500 g и использовали для исследования в течение суток.

Для приготовления водного раствора инициатора окисления ААРН использовалась сухая навеска 10 мМ ААРН, которую растворяли в готовом фосфатном буферном растворе (рН 7,4), состоящем из 50 мМ растворов дигидрофосфата натрия (NaH_2PO_4) и гидрофосфата натрия (Na_2HPO_4). Для проведения исследования плазма смешивалась с забуференным азоинициатором в соотношении 1:5 и помещалась в кюветы прибора. Общий объем раствора пробы составлял 3 мл. Инкубация проб крови проводилась в течение 40 мин в условиях, близким к физиологической температуре тела ($37,0^\circ\text{C}$), при постоянном перемешивании на магнитной мешалке.

Пробы помещались в биологический кислородный монитор. Под напряжением сети происходили поляризация катода и диффузия молекулярного кислорода из плазмы в проводящий раствор электролита через полупроницаемую мембрану. На катоде кислород восстанавливался, а величина возникавшего диффузного тока зависела от концентрации кислорода в пробе. Индуктор ААРН распадался на молекулярный азот и два углерод-центрированных радикала, вступавших в реакцию с кислородом плазмы с формированием пероксильного и алкоксильного радикалов [10].

Экспериментально было установлено, что процесс поглощения кислорода происходит нелинейно. Инициальная скорость окисления (V_{init}) определялась по наклону кривой поглощения кислорода после завершения периода инициации (T_{init}) — времени с момента внесения индуктора до начала диффузии кислорода через полупроницаемую мембрану; конечная скорость окисления (V_{term}) оценивалась на

40-й минуте исследования; максимальная скорость окисления крови (V_{max}) определялась как наибольшее значение скорости поглощения кислорода с момента начала исследования; скорость окисления крови (V_{ox}) определялась как аппроксимированное значение скоростных характеристик индуцированного окисления крови. Коэффициент окислительной активности (K_A) отражает общую тенденцию к развитию проокислительного состояния крови и представлен отношением $(V_{init} - V_{40}) / V_{init} \times 100\%$.

Проводилось шунтирование коронарных артерий (аортокоронарное и/или маммарокоронарное) в условиях искусственного кровообращения с применением кристаллоидной/кровяной кардиоплегии или на работающем сердце с использованием стабилизатора тканей миокарда Octopus (Medtronic, США). Показания к реваскуляризации миокарда определялись при наличии у пациентов стенокардии III–IV функционального класса или стенокардии, рефрактерной к медикаментозной терапии (стеноз ствола левой коронарной артерии >50,0%; любое проксимальное поражение передней межжелудочковой артерии; многососудистое поражение с нарушением функции левого желудочка; стеноз >50,0% просвета единственного функционирующего сосуда; доказанная обширная область ишемии миокарда).

Исходы исследования

Первичная конечная точка: общая летальность, смертность от сердечно-сосудистых причин, повторная госпитализация в срок менее 12 мес после выписки из стационара.

Методы регистрации исходов

На каждом из этапов проводилось обследование: анализ крови клинический, анализ крови биохимический, электрокардиография, эхокардиоскопия, исследование показателей индуцированного окисления крови. Полученные результаты регистрировались в индивидуальной карте, фиксировалось достижение конечных точек исследования.

Этическая экспертиза

Исследование прошло этическую экспертизу и было утверждено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России на заседании от 22 октября 2020 г., протокол № 41. До проведения исследования пациентам были подробно разъяснены его цели и задачи, было получено добровольное информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Ввиду логнормального распределения признаков приводимые данные имеют представление в виде медианы и процентилей (25,0% и 75,0%). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку применяли U-критерий Манна–Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5,0%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Группу наблюдения составили 64 пациента, которым выполнено коронарное шунтирование: 31 (48,4%) больной был прооперирован в условиях искусственного кровообращения, 33 (51,6%) — на работающем сердце. Группа контроля — 24 здоровых добровольца, сопоставимых по полу и возрасту с группой наблюдения.

Коронарное шунтирование с использованием аппарата искусственного кровообращения выполнено 31 пациенту, в том числе 27 мужчинам в возрасте $57,8 \pm 8,0$ лет и 4 женщинам в возрасте $62,3 \pm 10,2$ лет. Операция на работающем сердце проведена 33 больным, в том числе 24 мужчинам в возрасте $56,1 \pm 8,8$ лет и 9 женщинам в возрасте $67,2 \pm 5,9$ лет.

Основные результаты исследования

В обеих группах (on-pump и off-pump) наблюдались статистически значимо ($p < 0,05$) более высокие, чем у здоровых добровольцев, показатели инициальной (V_{init}) и максимальной (V_{max}) скорости окисления крови; более высокий коэффициент окислительной активности (K_A) и более короткий период инициации (Т).

У пациентов, хирургическое вмешательство которым было выполнено в условиях искусственного кровообращения, спустя 6 мес наблюдалось увеличение времени инициации ($p=0,008$) и уменьшение максимальной скорости окисления ($p=0,048$). В группе off-pump спустя 10 сут после операции (В2) наблюдались уменьшение времени периода инициации ($p=0,007$), повышение V_{init} ($p=0,001$), V_{max} ($p=0,002$) и K_A ($p=0,007$). Через 6 мес (В3) по сравнению с точкой В2 наблюдались более высо-

кие показатели T ($p=0,04$), снижение V_{init} ($p=0,029$), V_{max} ($p=0,02$) и K_A ($p=0,02$). Указанные показатели были сопоставимы с таковыми до операции (B1).

Проведен сравнительный анализ показателей индуцированного окисления крови до оперативно-го вмешательства и в послеоперационном периоде.

На момент поступления статистически значимые различия между группами наблюдались в отношении времени периода инициации T ($p=0,02$); по остальным показателям группы не различались. При проведении статистического анализа с использованием U -критерия Манна-Уитни значимых различий в группах не наблюдалось ни через 10 сут после операции (B2), ни через 6 мес (B3) (табл. 1).

На основании полученных данных можно предположить, что значимые изменения показателей индуцированного окисления крови при реваскуляризации на работающем сердце носят кратковременный транзиторный характер, а показатели индуцированного окисления крови не ассоциированы с выбором методики реваскуляризации (on-pump или off-pump).

Нежелательные явления

В группе пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, был зарегистрирован 21 (67,7%) случай послеоперационных осложнений: у 21 (67,7%) больного был зафиксирован гидроторакс, неврологические нарушения (делирий, энцефалопатия) наблюдались у 2 (6,4%),

гнойные осложнения — у 2 (6,4%), наджелудочковая экстрасистолия — у 15 (48,4%), желудочковая — у 20 (64,5%), фибрилляция предсердий — у 10 (32,3%). Острый инфаркт миокарда развился у 1 (3,2%) пациента; летальный исход наступил в 3 (9,7%) случаях. В повторной госпитализации в течение 12 мес нуждалось 12 (38,7%) больных. В группе больных, оперированных на работающем сердце, послеоперационные осложнения зафиксированы в 21 случае. У 23 (69,7%) пациентов отмечен гидроторакс, наджелудочковая экстрасистолия — у 24 (72,7%), желудочковая экстрасистолия — у 22 (66,7%), фибрилляция предсердий — у 5 (15,2%). Зафиксирован 1 (3,0%) случай летального исхода. Повторно госпитализированы в срок менее 12 мес с момента выписки 6 (18,2%) пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В результате проведенного исследования в параллельных группах с оценкой конечных точек через 12 мес не обнаружено статистически значимых различий ($p < 0,05$) в показателях индуцированного окисления крови при применении методов шунтирования коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце. В группе on-pump спустя 6 мес после операции наблюдалось увеличение времени инициации и уменьшение максимальной скорости окисления.

Таблица 1 / Table 1

Динамика показателей индуцированного окисления крови при проведении хирургической реваскуляризации миокарда / Dynamics of indicators of induced blood oxidation during surgical myocardial revascularization

Показатель	Контроль (n=24)	On-pump (n=31)			Off-pump (n=33)		
		B1	B2	B3	B1	B2	B3
T, мин	1,91 (1,3; 2,5)	0,83 ^{1*} (0,63; 1,04)	1,04 (0,67; 1,5)	1,17 ² (0,9; 1,7)	1,14 ¹ (0,79; 1,38)	0,75 ³ (0,57; 1,16)	1,17 ⁴ (0,99; 1,44)
V_{init} , 10^{-8} моль/л·с	2,11 (1,6; 2,9)	3,73 ¹ (3,07; 4,5)	3,5 (2,3; 4,46)	3,08 (2,16; 3,56)	2,9 ¹ (2,3; 4,06)	3,93 ³ (2,8; 5,49)	2,91 ⁴ (2,41; 3,46)
V_{term} , 10^{-8} моль/л·с	1,86 (1,6; 2,2)	1,9 (1,6; 2,23)	2,03 (1,76; 2,36)	1,99 (1,76; 2,35)	2,01 (1,76; 2,43)	1,96 (1,76; 2,16)	1,85 (1,76; 2,21)
V_{max} , 10^{-8} моль/л·с	2,54 (2,1; 3,1)	3,8 ¹ (3,1; 4,5)	3,73 (2,63; 5,03)	3,1 ² (2,3; 3,56)	3,03 ¹ (2,68; 4,28)	4,13 ³ (3,03; 5,49)	2,96 ⁴ (2,6; 3,53)
K_A , %	5,89 (-11,0; 22,7)	46,15 ¹ (21,8; 56,8)	39,4 (17,2; 61,95)	28,72 (9,24; 45,7)	27,6 ¹ (9,26; 48,72)	38,68 ³ (32,14; 68,0)	30,98 ⁴ (20,23; 36,56)
V_{ox} , 10^{-8} моль/л·с	1,90 (1,7; 2,2)	1,87 (1,73; 2,2)	1,97 (1,8; 2,2)	2,03 (1,79; 2,3)	1,93 (1,77; 2,3)	1,97 (1,17; 2,17)	1,97 (1,77; 2,37)

Примечание. ¹ $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля; ² on-pump B1–B3: $p < 0,05$; ³ off-pump B1–B2: $p < 0,05$; ⁴ off-pump B2–B3: $p < 0,05$; * on-pump и off-pump: $p < 0,05$.

Note: ¹ $p < 0,05$ compared to group control; ² on-pump B1–B3: $p < 0,05$; ³ off-pump B1–B2: $p < 0,05$; ⁴ off-pump B2–B3: $p < 0,05$; * on-off and off-pump: $p < 0,05$.

В группе off-pump спустя 10 сут после операции наблюдалось уменьшение времени периода инициации, повышение инициальной и максимальной скорости окисления крови и коэффициента окислительной активности. В динамике через 6 мес (B3) по сравнению с точкой B2 наблюдались более высокие показатели времени периода инициации, снижение инициальной и максимальной скорости окисления крови, а также коэффициента окислительной активности, сопоставимые с таковыми до операции. Вероятно, изменения оксидативного статуса у пациентов при хирургической реваскуляризации миокарда носят транзиторный характер.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты клинических исследований и метаанализов демонстрируют некоторое преимущество OPCAB в отношении раннего прогноза и равноценность методик в контексте выживаемости и сердечно-сосудистых событий у пациентов в долгосрочной перспективе. Согласно исследованию P. Magro и соавт. [11], различий в отношении смертности и частоты инсультов в группах пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце, не наблюдалось. У пациентов, прооперированных по методике OPCAB, фиксировались более низкие концентрации маркеров некроза миокарда в послеоперационном периоде, и им реже требовались повторные вмешательства по поводу кровотечения или использования внутриаортальной баллонной контрпульсации.

По результатам исследования MASS III [12], 10-летняя выживаемость при проведении OPCAB или ONCAB не зависит от вида операции. Различий в отношении послеоперационных осложнений и сердечно-сосудистых событий авторами также не отмечено, однако частота развития фибрилляции предсердий в группе OPCAB была выше. Иные результаты наблюдались в исследовании B. Kirmani и соавт. [13], где OPCAB продемонстрировала лучшую 10-летнюю выживаемость. Согласно M.A. Deutsch и соавт. [14], достоверных различий в отношении риска смерти, повторной реваскуляризации или инфаркта миокарда в долгосрочном прогнозе между методиками ONCAB и OPCAB нет. OPCAB ассоциировано с более низким риском инсульта и смерти в течение первого года после операции.

В метаанализе J. Van den Eynde и соавт. [15] при проведении OPCAB наблюдалась тенденция к снижению ранней смертности и инсультов, однако раз-

личия не достигали статистической значимости. Проведенный сетевой метаанализ продемонстрировал снижение риска раннего инфаркта миокарда у пациентов, оперированных на работающем сердце. При этом после моделирования Байесовской сети было обнаружено, что именно ONCAB ассоциировано с более низкой вероятностью поздней смертности. Согласно результатам исследования, проведенного в Японии, внутрибольничная летальность и частота ранних инсультов были ниже при проведении OPCAB. Статистически значимых различий в отношении 7-летней общей выживаемости между группами не наблюдалось. Однако в группе пациентов старше 75 лет OPCAB ассоциировалось с более неблагоприятным долгосрочным прогнозом [16].

По данным метаанализа R. Machado и соавт. [17], реваскуляризация по методу OPCAB ассоциировалась с большей частотой ранней повторной реваскуляризации в популяции пациентов старше 65 лет. Значимых различий в отношении 30-дневной летальности, частоты инфаркта миокарда, инсультов и острого повреждения почек между ONCAB и OPCAB не наблюдалось. Метаанализ исследований, проведенных у пациентов с хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м², продемонстрировал ассоциацию реваскуляризации методом OPCAB с более низкой ранней летальностью, частотой гемотрансфузий, длительной искусственной вентиляцией легких, меньшим риском развития фибрилляции предсердий, инсульта, пневмонии и более коротким пребыванием в стационаре по сравнению с ONCAB. Долгосрочная выживаемость и частота инфаркта миокарда в группах были сопоставимы [18].

Подобные результаты были получены R.V. Rocha и соавт. [19]. У пациентов с СКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73 м², оперированных на работающем сердце, наблюдалась меньшая частота инсультов и острого почечного повреждения с необходимостью проведения заместительной почечной терапии в рамках госпитализации. Различий в отношении периоперационной смертности между группами не было. Восемилетняя вероятность выживания в группах, как и частота перехода на программный гемодиализ, не различались. Реваскуляризация в условиях искусственного кровообращения продемонстрировала меньшую частоту серьезных осложнений в течение 30 дней у пациентов, которым требовалось наложение ≥ 4 сосудистых анастомозов, согласно исследованию A. Zubarevich и соавт. [20]. Метаанализ исследований, прове-

денных у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 40\%$), продемонстрировал преимущество OPCAB в отношении 30-дневной выживаемости и частоты послеоперационных осложнений [21].

Окислительный стресс, являющийся одним из ключевых звеньев патогенеза сердечно-сосудистых событий, представляет научный интерес в кардиохирургической практике. По данным D. Plisner и соавт. [22], у пациентов в раннем послеоперационном периоде наблюдается повышение сывороточных концентраций маркеров окислительного стресса (8-изо-простагландин F₂ α и асимметричного диметиларгинина) с постепенным (в течение 5–7 дней) снижением этих показателей после вмешательства независимо от того, проводилось шунтирование в условиях аппарата искусственного кровообращения или на работающем сердце. M. Yamamoto и соавт. [23] оценили содержание биопиррина (продукт метаболизма билирубина и маркер окислительного стресса [24]) в моче пациентов в течение 2 сут при проведении коронарного шунтирования на работающем сердце. Наблюдаемая концентрация биопиррина носила двухфазный характер с кратковременным повышением до максимальных значений через 4–12 ч и через 24–32 ч после операции и снижением к первоначальным значениям через 48 ч после вмешательства.

Согласно исследованию P. Vukicevic и соавт. [25], пациенты, вмешательство которым проводилось в условиях искусственного кровообращения, демонстрировали более высокие показатели маломолекулярного диальдегида через 96 ч после операции, более низкие показатели антиоксидантного статуса (TAS) сразу после вмешательства и через 6 ч, а также более низкую активность супероксиддисмутазы в раннем послеоперационном периоде. Окислительная активность (TOS) была выше в группе OPCAB в течение первых 2 сут и сопоставимой с таковой в группе искусственного кровообращения через 96 ч. Авторы также исследовали показатели параоксаназы-1 при проведении коронарного шунтирования. Сывороточная параоксаназа 1 (PON1) является кальцийзависимым белком, связанным с аполипопротеинами Apo-AI и Apo-J липопротеидов высокой плотности и обеспечивающим их антиоксидантную способность. Ее активность существенно снижена при воспалительных заболеваниях, в том числе при атеросклеротическом поражении [26]. Более низкая активность PON1

после операции наблюдалась в группе пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения [4].

H. Gorki и соавт. [27] сопоставили три хирургических методики — коронарное шунтирование в условиях минимизированного экстракорпорального контура (MECC), OPCAB и ONCAB — с целью проследить их взаимосвязь с воспалительными маркерами и параметрами коагулограммы в пери- и послеоперационном периодах. В течение первых 12 ч после операции в группе ONCAB наблюдалась более выраженная активация свертывающей системы крови и концентрация фактора некроза опухоли альфа, в динамике различий между группами не отмечалось. Достоверных различий между группами в частоте развития сердечно-сосудистых событий после операции также не выявлено. Результаты исследования параметров свертывания крови авторы объясняют тем, что происходит активация внешнего пути свертывания, что характерно только для технологии ONCAB [27].

В нашем исследовании регистрация показателей индуцированного окисления крови осуществлялась перед хирургическим вмешательством, через 10 сут и спустя 6 мес после операции. Предположительно, значимые изменения оксидативного статуса могут носить транзиторный характер и, возникая под действием стрессового фактора, возвращаться к первоначальным значениям в течение непродолжительного времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В сравнительном аспекте показатели индуцированного окисления крови, вероятно, не зависят от выбора метода реваскуляризации в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце. Изменения показателей, свидетельствующие об активации окислительной и антиоксидантной систем крови, могут носить транзиторный характер и возникать в раннем послеоперационном периоде, что требует дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *М.В. Шерешнева* — участие в разработке концепции и дизайна, получение, обработка данных, написание рукописи статьи; *М.В. Ильин* — участие в разработке концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных; *А.В. Сандугей* — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *А.С. Зотов* — обоснование рукописи и про-

верка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. *M.V. Shereshneva* — participation in the development of the concept and design, obtaining, processing data, writing the manuscript of the article; *M.V. Ilyin* — participation in concept and design development, analysis and interpretation of data; *A.V. Sandugey* — search and analytical work, discussion of the results of the study, writing the text of the article; *A.S. Zotov* — justification of the manuscript and validation of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

Funding source. The study had no sponsorship.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am College Cardiol.* 2017;24(5):1759–1792. doi: 10.1007/s12350-017-0917-9
- Pillai JB, Suri RM. Coronary artery surgery and extracorporeal circulation: the search for a new standard. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22(4):594–610. doi: 10.1053/j.jvca.2008.02.004
- Zhu H, Xu X, Ding Y, et al. Effects of prostaglandin E1 on reperfusion injury patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2017;96(15):e6591. doi: 10.1097/MD.00000000000006591
- Vukicevic P, Klisic A, Kotur-Stevuljjevic J, et al. Paraoxonase 1 low activity and SYNTAX score may predict postoperative complications after coronary artery surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(3):1511–1521. doi: 10.26355/eurrev_202102_24858
- Alam SR, Stirrat C, Spath N, et al. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2017;12(1):115. doi: 10.1186/s13019-017-0681-6
- Shafiei E, Bahtoei M, Raj P, et al. Effects of N-acetyl cysteine and melatonin on early reperfusion injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized, open-labeled, placebo-controlled trial. *Medicine.* 2018;97(30):e11383. doi: 10.1097/MD.00000000000011383
- Papadakis E, Kanakis M, Katakaki A, Spandidos DA. The spectrum of myocardial homeostasis mechanisms in the settings of cardiac surgery procedures (review). *Mol Med Reports.* 2018;17(2):2089–2099. doi: 10.3892/mmr.2017.8174
- Stevens JL, Feelisch M, Perioperative DS. Oxidative stress: the unseen enemy. *Anesthesia Analgesia.* 2019;129(6):1749–1760. doi: 10.1213/ANE.0000000000004455
- Zhao H, Kilgas S, Alam A, et al. The role of extracellular adenosine triphosphate in ischemic organ injury. *Critical Care Med.* 2016;44(5):1000–1012. doi: 10.1097/CCM.0000000000001603
- Werber J, Wang YJ, Milligan M, et al. Analysis of 2,2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride degradation and hydrolysis in aqueous solutions. *J Pharm Sci.* 2011;100(8):3307–3315. doi: 10.1002/jps.22578
- Magro P, Boshoff S, Calquinha J, et al. CABG: to CBP or not to CBP — a propensity score matched survival. *Rev Port Cir Cardiothorac Vasc.* 2017;24(3-4):102.
- Hueb W, Rezende PC, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up of off-pump and on-pump multivessel coronary artery bypass grafting: MASS III. *Angiology.* 2019;70(4):337–344. doi: 10.1177/0003319718804402
- Kirman BH, Guo H, Ahmadyur O, Bittar MN. Long-term survival following on-pump and off-pump coronary artery bypass graft surgery: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(6):1147–1153. doi: 10.1093/ejcts/ezz250
- Deutsch MA, Zittermann A, Renner A, et al. Risk-adjusted analysis of long-term outcomes after on- versus off-pump coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021;33(6):857–865. doi: 10.1093/icvts/ivab179
- Van den Eynde J, Bomhals K, Noé D, et al. Revascularization strategies in patients with multivessel coronary artery disease: a Bayesian network meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022;34(6):947–957. doi: 10.1093/icvts/ivab376
- Numata S, Kumamaru H, Miyata H, et al. Comparison of long-term outcomes between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting using Japanese nationwide cardiovascular surgery database. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;70(6):531–540. doi: 10.1007/s11748-021-01731-0
- Machado RJ, Saraiva FA, Mancio J, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies comparing off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in the elderly. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2022;63(1):60–68. doi: 10.23736/S0021-9509.21.12012-9
- Wang Y, Zhu S, Gao P, et al. Off-pump versus on-pump coronary surgery in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(1):99–109. doi: 10.1007/s10157-017-1432-7
- Rocha RV, Yanagawa B, Hussain MA, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in moderate renal failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(4):1297–1304.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.03.142
- Zubarevich A, Kadyraliev B, Arutyunyan V, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery for multivessel coronary revascularization. *Journal of thoracic disease.* 2020;12(10):5639–5646. doi: 10.21037/jtd-20-1284
- Guan Z, Guan X, Gu K, et al. Short-term outcomes of on- vs off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):84. doi: 10.1186/s13019-020-01115-0

22. Plicner D, Stoliński J, Wałowicz M, et al. Preoperative values of inflammatory markers predict clinical outcomes in patients after CABG, regardless of the use of cardiopulmonary bypass. *Indian Heart J.* 2016;68:S10–S15. doi: 10.1016/j.ihj.2016.10.002
23. Yamamoto M, Nishimori H, Fukutomi T, et al. Dynamics of oxidative stress evoked by myocardial ischemia reperfusion after off-pump coronary artery bypass grafting elucidated by bilirubin oxidation. *Circ J.* 2017;81(11):1678–1685. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1116
24. Останко В.Л., Калачева Т.П., Калюжина Е.В., и др. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее // *Бюллетень сибирской медицины.* 2018. № 4. С. 264–280. [Ostanko VL, Kalacheva TP, Kalyuzhina EV, et al. Biological markers in the stratification of the risk of development and progression of cardiovascular pathology: present and future. *Bulletin Siberian Med.* 2018;(4):264–280. (In Russ).] doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280
25. Vukicevic P, Klisic A, Neskovic V, et al. Oxidative stress in patients before and after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: relationship with syntax score. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:3315951. doi: 10.1155/2021/3315951
26. Wysocka A, Cybulski M, Berbec H, et al. Dynamic changes of paraoxonase 1 activity towards paroxon and phenyl acetate during coronary artery surgery. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):92. doi: 10.1186/s12872-017-0528-z
27. Gorki H, Hoenicka M, Rupp P, et al. Similarity of coagulation and inflammation despite different surgical revascularization strategies — a prospective randomized trial. *Perfusion.* 2016; 31(8):640–647. doi: 10.1177/0267659116649426

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Шерешнева Марина Владимировна;

адрес: Россия, 150000, Ярославль,

ул. Революционная, д. 5;

e-mail: m.shereshneva@yandex.ru;

eLibrary SPIN: 3521-7810;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5362-8702>

Соавторы:

Ильин Михаил Витальевич, д.м.н., доцент;

e-mail: dekanat-2011@mail.ru; eLibrary SPIN: 2936-4312;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6278-374X>

Сандугей Анна Владимировна, к.м.н., ассистент;

e-mail: sandugey1@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3806-1033;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5219-2145>

Зотов Александр Сергеевич, к.м.н.;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-7456>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Marina V. Shereshneva;

address: 5, Revolutsionnaya street,

Yaroslavl, 150000, Russia;

e-mail: m.shereshneva@yandex.ru;

eLibrary SPIN: 3521-7810;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5362-8702>

Co-authors:

Mikhail V. Ilyin, MD, PhD, Associate Professor;

e-mail: dekanat-2011@mail.ru; eLibrary SPIN: 2936-4312;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6278-374X>

Anna V. Sandugey, MD, PhD, Assistsens;

e-mail: sandugey1@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3806-1033;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5219-2145>

Alexander S. Zotov, MD, PhD;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-7456>

АССОЦИАЦИИ ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

© А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин

Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

Обоснование. Качество жизни пациентов является одним из определяющих факторов, оценивающих эффективность лечения и прогноз. Поиск возможных ассоциаций параметров качества жизни с базовыми клиническими показателями — возможность более детальной и комплексной оценки состояния пациента, коррекции терапии и улучшения прогноза. **Цель исследования** — провести сравнительный анализ параметров качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка на фоне ревматоидного артрита (РА) и без него, а также выявить возможные ассоциации показателей качества жизни с параметрами течения ХСН. **Методы.** Обследовано 134 пациента с ХСН на фоне РА и 122 пациента с ХСН без РА. Функциональный класс ХСН у принявших участие в исследовании пациентов — I–II по NYHA. Диагноз РА выставлен на основании рентгенологических и серологических исследований. Рентгенологическая стадия РА у включенных в исследование пациентов — I–III по Штейнброкеру. Базисный противовоспалительный препарат для лечения РА — метотрексат. Проводился сравнительный анализ симптомов ХСН, морфофункциональных параметров и их возможной ассоциации с показателями качества жизни у пациентов с/без РА. Обработка проводилась с использованием программы Statistica 10.0. **Результаты.** В группе пациентов с ХСН на фоне РА помимо статистически значимых различий в стандартных клинических лабораторных параметрах выявлены статистически значимые различия в выраженности болевого синдрома, ухудшения ролевого, физического и эмоционального функционирования по сравнению с пациентами с ХСН без РА. В группе ХСН на фоне РА выявлены также статистически значимые ассоциации выраженности болевого синдрома с уровнем фракции выброса левого желудочка и индексом массы левого желудочка. **Заключение.** Выраженность болевого синдрома, обусловленная РА, у пациентов с ХСН может негативно влиять на некоторые морфофункциональные параметры миокарда, что необходимо учитывать при ведении данной группы пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; ревматоидный артрит; качество жизни; корреляция.

Для цитирования: Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Ассоциации параметров качества жизни с показателями тяжести течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом. *Клиническая практика*. 2022;13(2):29–36. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract95671>

Поступила 10.01.2022

Принята 01.06.2022

Опубликована 27.06.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Оценка симптомов течения хронической сердечной недостаточности (ХСН), особенно на фоне таких заболеваний, как ревматоидный артрит (РА), сопровождающихся выраженным болевым синдромом и снижением качества жизни пациентов, важна для получения детальной и целостной картины заболевания. У пациентов с ХСН и РА такие первые неспецифические проявления ХСН, как

повышенная утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке, спад повседневной активности, могут маскироваться под симптомы РА [1, 2]. В свою очередь, снижение физической активности, по мнению ряда исследователей, может быть причиной увеличения риска развития декомпенсации ХСН, ввиду ухудшения кровообращения органов и тканей, в том числе миокарда [3, 4]. Боль при РА вызвана воспалением и деструкцией

ASSOCIATION OF THE QUALITY OF LIFE PARAMETERS WITH THE INDICATORS OF CHRONIC HEART FAILURE SEVERITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

© A.S. Ankudinov, A.N. Kalyagin

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Background: The quality of life of patients is one of determining factors in assessing the effectiveness of treatment and prognosis. A search for possible associations of the quality of life parameters with basic clinical indicators provides a possibility of a more detailed and comprehensive assessment of the patient's condition, correction of therapy and an improvement in the prognosis. **Aim:** To carry out a comparative analysis of the quality of life parameters in patients with chronic heart failure (CHF) with preserved and moderately reduced left ventricular ejection fraction against the background of rheumatoid arthritis (RA) and without RA, as well as to identify possible associations of the quality of life indicators with the parameters of the CHF course. **Methods:** 134 CHF patients with an RA diagnosis were examined, as well as 122 CHF patients without RA. The functional class of CHF in patients participated in the study was I-II by NYHA. The diagnosis of RA was made on the basis of radiological and serological studies. The radiological stage of RA in patients included in the study was I-III, according to Steinbrocker. Methotrexate was the basic anti-inflammatory drug for the RA treatment. A comparative analysis of the CHF symptoms, morphofunctional parameters and their possible association with the quality of life indicators in patients with and without RA was performed. The processing was carried out using the Statistica 10.0 program. **Results:** In the group of patients with CHF and RA, in addition to the statistically significant differences in the standard clinical laboratory parameters, statistically significant differences were also revealed in the severity of pain syndrome, deterioration of role, physical and emotional functioning as compared to the CHF patients without RA. Besides, in the CHF/RA group, statistically significant associations were revealed between the severity of pain syndrome and the level of the left ventricular ejection fraction and left ventricular mass index. **Conclusion:** The severity of pain syndrome caused by RA in patients with CHF can negatively affect some morphological and functional parameters of the myocardium, which must be taken into account when managing this group of patients.

Keywords: chronic heart failure; rheumatoid arthritis; quality of life; correlation.

For citation: Ankudinov AS, Kalyagin AN. Association of the Quality of Life Parameters with the Indicators of Chronic Heart Failure Severity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(2):29–36. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract95671>

Submitted 10.01.2022

Revised 01.06.2022

Published 27.06.2022

тканей сустава. Однако, по данным литературных источников, в 60% случаев, пациенты с ХСН могут испытывать болевые ощущения, обусловленные психическими расстройствами и не связанные непосредственно с органическим повреждением сустава [5].

В связи с разнообразием клинических проявлений оценка симптоматики ХСН на фоне РА не должна ограничиваться стандартным опросом пациента. Необходимо также выявление изменений в показателях качества жизни с помощью дополнительных анкет-опросников. Одним из опросников, нашедших широкое применение в оценке

параметров качества жизни пациентов в странах Европы и в США, — стандартизированный The Short Form-36 (SF-36). Ключевой особенностью SF-36 является наличие не связанных между собой блоков, отвечающих за различные аспекты качества жизни пациентов.

В литературе описаны примеры использования данного опросника у пациентов с ХСН [6, 7], однако данных о применении у пациентов с ХСН при РА нами не обнаружено.

Цель исследования — провести сравнительный анализ параметров качества жизни у пациентов с ХСН на фоне РА и без него, а также выявить

возможные ассоциации показателей качества жизни с параметрами течения ХСН.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование когортное, поперечное.

Критерии соответствия

Критерии включения: женщины в возрасте от 50 до 70 лет; наличие верифицированной ХСН I–II функционального класса по NYHA на основании анамнестических, клинических данных и современных критериев диагностики [8, 9]; ХСН, развившаяся в результате ишемической болезни сердца и/или гипертонической болезни (табл. 1). Уровень фракции выброса левого желудочка у обследуемых пациентов >40%; наличие РА, верифицированного на основании анамнестических, клинических данных и современных критериев диагностики [10].

Критерии исключения: возраст пациентов младше 50 и старше 70 лет; III и IV функциональный класс ХСН по NYHA; ХСН, развившаяся в результате других причин; лечение РА с помощью иммунобиологических препаратов; пациенты с РА, не имеющие на момент исследования подобранной

оптимальной базисной терапии; уровень скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин (chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI); тяжелые нарушения сердечного ритма; сахарный диабет; сочетанная ревматологическая патология; онкологические заболевания на момент исследования; другие тяжелые хронические заболевания; курение.

Преобладающее число пациентов в обеих группах имели сочетание ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии. Статистически значимых различий в частоте проявления причин ХСН между группами не выявлено. Клиническая характеристика РА представлена в табл. 2.

Условия проведения

Пациенты, включенные в данное исследование, проходили амбулаторное наблюдение у профильных специалистов на базе ОАГУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», Поликлиника № 1, в период с 09.2018 по 08.2020.

Методика исследования

Проведено анкетирование пациентов, включающее данные анамнеза, качества жизни, объектив-

Таблица 1 / Table 1

**Структура причин хронической сердечной недостаточности в обследуемых группах /
The structure of the causes of chronic heart failure in the examined groups**

Причина	ХСН с РА (n=134)	ХСН без РА (n=122)	p
	n (%)	n (%)	
Ишемическая болезнь сердца	11 (8,1)	11 (9,4)	0,1
Артериальная гипертония	8 (5,6)	8 (6,5)	0,08
Артериальная гипертония + ишемическая болезнь сердца	115 (86,3)	103 (84,1)	0,3

Примечание. ХСН с/без РА — группы с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита или без него.

Note: ХСН с/без РА — a group with or without chronic heart failure on the background of rheumatoid arthritis.

Таблица 2 / Table 2

**Клиническая характеристика ревматоидного артрита /
Clinical characteristics of rheumatoid arthritis**

n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Серологический вариант			
104 (78) — серопозитивный	26 (19) — серонегативный	4 (3) — вероятный	0 — недифференцированный
Длительность ревматоидного артрита			
35 (26) — <6 мес	8 (6) — от 6 мес до 1 года	8 (6) — >1 года	83 (62) — >2 лет
Активность ревматоидного артрита (DAS28, балл)			
15 (11) — <2,6	32 (24) — 2,6–3,2	46 (34) — 3,2–5,1	41 (31) — >5,1

ного статуса, характера принимаемой терапии. Выполнены следующие лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимические показатели крови. Проведена оценка показателей иммуновоспалительного статуса: С-реактивный белок, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. Морфофункциональные показатели миокарда оценены с помощью трансторакальной эхокардиографии, также проведена оценка уровней N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP), креатинина, скорости клубочковой фильтрации. Инструментальные исследования включали электрокардиографию, эхокардиографию, рентгенографию суставов.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» и ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Предварительно от пациентов получали информированное согласие с учетом этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г.

Статистический анализ

Статистическая обработка материала выполнялась на необходимом объеме наблюдений (Statistica 10.0). Вид распределения данных производился с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Количественные данные, имеющие нормальное (гауссово) распределение, были представлены как среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Уровень статистической значимости оценен с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Данные, имеющие признаки, отличающиеся от нормального, представлены в виде медиан (Me) с указанием первого ($Q1$) и третьего ($Q3$) квартиля на основании критерия Манна–Уитни. Отличия относительных величин производились с помощью z -критерия в программе BioStat (AnalystSoft). Для установления наличия и силы взаимосвязи двух признаков использовали метод Пирсона при условии, что данные имеют нормальное распределение. При ненормальном характере распределения данных использовался метод ранговой корреляции Спирмена [11]. Критический уровень значимости (p) оцениваемых статистических гипотез $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование рекрутировано 256 пациентов женского пола, имеющих ХСН с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Сформировано две группы: 134 пациента, страдающие ХСН и РА, и 122 пациента с ХСН без РА. Большинство пациентов с РА — 78% — имели серопозитивный вариант заболевания, 19% — серонегативный, 3% — вероятный диагноз РА. Средний уровень активности РА по DAS28 в исследуемой группе составил 5,1.

Основным препаратом для лечения РА в исследуемой группе (75%) являлся метотрексат, средняя дозировка — 20 мг/нед. Дополнительно применялась фолиевая кислота в средней дозировке 5 мг/нед. Лефлуноמיד (20 мг/сут) по причине непереносимости метотрексата принимали 33 (25%) пациента.

Основные результаты исследования

Сравнительный анализ базовых клинических лабораторных параметров, помимо повышенного уровня С-реактивного белка, выявил статистически достоверное повышение общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, показателя коэффициента атерогенности, а также снижение липопротеидов высокой плотности у больных с ХСН и РА по сравнению с пациентами без РА (табл. 3).

Сравнительный анализ морфофункциональных параметров миокарда не выявил статистически значимых различий, за исключением уровня NT-proBNP (табл. 4).

Анализ симптомов сердечной недостаточности в исследуемых группах не выявил статистически значимых различий (табл. 5).

При анализе показателей качества жизни на основании опросника SF-36, получены статистически значимые различия в таких показателях, как интенсивность боли (body pain, BP): $39,3 \pm 10,3$ в группе ХСН и РА против $52,5 \pm 15,3$ в группе ХСН без РА ($p=0,001$); ролевое функционирование (role-physical functioning, RP), обусловленное физическим состоянием: $37,8 \pm 10,3$ против $71,1 \pm 10,3$ ($p=0,03$); ролевое функционирование (role-emotional, RE), обусловленное эмоциональным состоянием: 34 ± 1 против $76,7 \pm 15,7$ ($p=0,02$) соответственно (рис. 1).

При проведении корреляционного анализа показателей качества жизни с морфофункциональными параметрами миокарда в группе ХСН на фоне РА выявлены статистически значимые корреляции выраженности болевого синдрома с индексом мас-

Таблица 3 / Table 3

Сравнительный анализ лабораторных показателей /
Comparative analysis of laboratory parameters

Параметры	ХСН с РА (n=134), M±SD	ХСН без РА (n=122), M±SD	p
Гемоглобин (Hb), г/л	113,01±14,06	130,9±14,6	0,03
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,4±0,5	4,8±1,1	0,09
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	285,9±85,5	272,18±82,3	0,7
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	34,7±14,8	9,1±3,3	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,7	6±1,2	0,3
Гликозилированный гемоглобин (HbA1c), %	5,4±0,3	5,6±0,9	0,2
Общий белок, г/л	69,6±11,01	67,6±6,05	0,06
Креатинин, мкмоль/л	72,5±21,1	88,3±18,5	0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	73,1±14,2	80,6±14,5	0,001
С-реактивный белок, мг/л	56,08±14,4	2±0,3	0,001
Калий (K), ммоль/л	3,9±0,4	4,2±1,09	0,09
Натрий (Na), ммоль/л	140,2±29,9	138,5±4,5	0,2
Кальций (Ca), ммоль/л	2,1±0,1	1,8±0,3	0,05
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л	23,1±5,5	20,7±6,9	0,1
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	22,1±3,09	21,7±14,5	0,5
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±2,2	4,4±0,9	0,04
Триглицериды, ммоль/л	4,04±0,9	1,5±0,7	0,001
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,4±1,1	2,5±0,8	0,04
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	2,4±0,1	1,3±0,2	0,03
Коэффициент атерогенности	5,8±1,1	4,4±0,3	0,001

Примечание. ХСН с/без РА — группы с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита или без него.

Note: ХСН с/без РА — a group with or without chronic heart failure on the background of rheumatoid arthritis.

Таблица 4 / Table 4

Сравнительный анализ морфофункциональных параметров миокарда /
Comparative analysis of morphological and functional parameters of the myocardium

Параметры эхокардиографии	ХСН с РА (n=134), M±SD	ХСН без РА (n=122), M±SD	p
Конечный систолический размер левого желудочка, см	4,9±0,4	4,8±0,4	0,4
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	3,5±0,5	3,3±0,6	0,2
Задняя стенка левого желудочка, см	1,1±0,5	1,1±0,09	0,7
Межжелудочковая перегородка, см	1,1±0,1	1,6±0,08	0,4
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	149±16,6	149,5±21,5	0,9
Соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A) (измеряется в числовом значении)	1,2±0,05	1,2±0,06	0,6
Индексированный объем левого предсердия, мл/м	32±2,5	31±4,1	0,09
Фракция выброса левого желудочка, %	44,1±8,5	42,1±6,5	0,06
N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), пг/мл	306,7 (225; 391)	488,7 (355; 638)	0,02

Примечание. ХСН с/без РА — группы с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита или без него.

Note: ХСН с/без РА — a group with or without chronic heart failure on the background of rheumatoid arthritis.

Таблица 5 / Table 5

Сравнительный анализ симптомов хронической сердечной недостаточности /
Comparative analysis of symptoms of chronic heart failure

Симптомы	ХСН с РА, n=134 (%)		ХСН без РА, n=122 (%)		p
Одышка	59	44	50	41	0,9
Утомляемость	55	41	53	44	0,9
Тахикардия	39	29	38	31	0,5
Отеки	25	19	26	21	0,8
Набухание шейных вен	0	0	0	0	-
Гепатомегалия	0	0	0	0	-

Примечание. Оценка статистических различий проведена с помощью z-критерия. ХСН с/без РА — группы с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита или без него.

Note: Statistical differences were assessed using the z-criterion. ХСН с/без РА — a group with or without chronic heart failure on the background of rheumatoid arthritis.

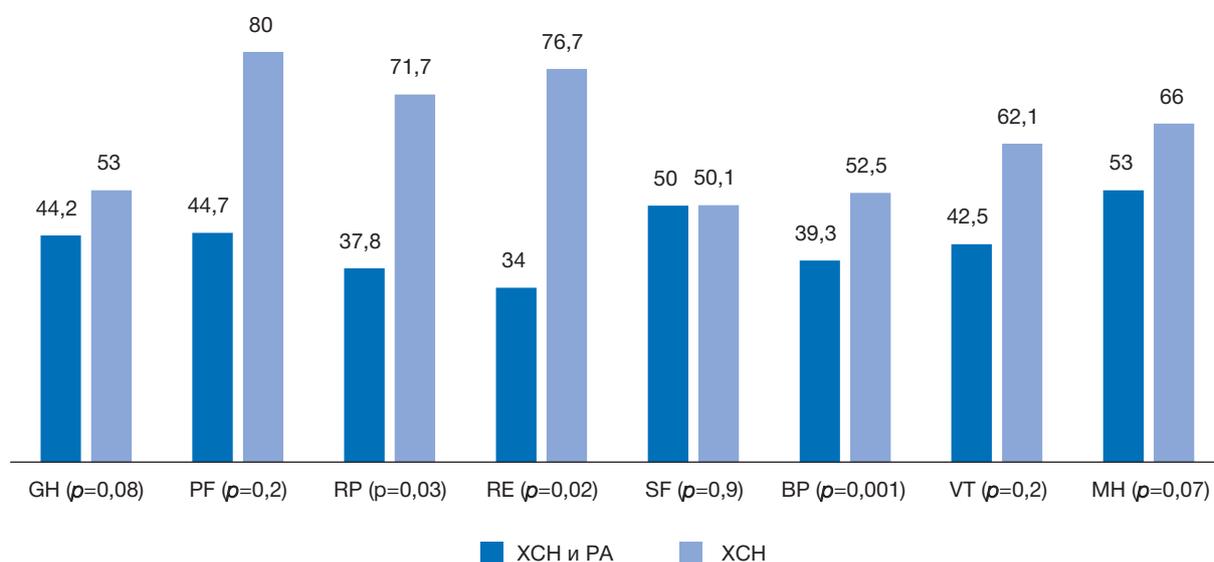


Рис. 1. Сравнительный анализ параметров качества жизни в обследуемых группах, %.

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность, РА — ревматоидный артрит. Параметры шкалы: GH — общее состояние здоровья, PF — физическая функция, RP — физическое функционирование, RE — эмоциональная составляющая, SF — социальное функционирование, BP — боль в теле, VT — жизненная сила, MH — психическое здоровье.

Fig. 1. Comparative analysis of the parameters of the quality of life in the surveyed groups, %.

Note: ХСН — chronic heart failure, РА — rheumatoid arthritis. Scale parameters: GH — general health, PF — physical function, RP — role-physical functioning, RE — role emotional, SF — social functioning, BP — body pain, VT — vitality, MH — mental health.

сы левого желудочка ($r=0,21$; $p=0,02$) и фракцией выброса левого желудочка ($r=-0,1$; $p=0,04$).

В группе ХСН и РА обнаружена также статистически значимая корреляция выраженности болевого синдрома с уровнем NT-proBNP ($r=0,1$; $p=0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Течение заболеваний при наличии коморбидных ассоциаций имеет ряд особенностей. По мнению специалистов, коморбидные ассоциации приводят к появлению новой, неспецифичной симптоматики, а также затруднению прогнозирования и выбора

подходящей тактики терапии. Изучение симптоматики ХСН на фоне системных аутоиммунных заболеваний, в том числе РА, имеет весомое значение, особенно когда речь идет о поиске первичных признаков декомпенсации. По данным авторов, у пациентов с РА наблюдаются проявления тревожных расстройств, сопровождающиеся болевыми ощущениями, в том числе боли в груди, напоминающие признаки стенокардии и/или чувство нехватки воздуха, что может быть причиной обращения к кардиологу или терапевту [12]. С другой стороны, снижение толерантности к физической нагрузке,

уменьшение объема выполнения повседневной активности пациенты могут трактовать как проявления РА, которые, однако, могут быть не распознанными вовремя первыми признаками декомпенсации ХСН [13].

В проведенном исследовании наглядно продемонстрировано, что пациенты с ХСН и РА имеют выраженные различия в определенных лабораторных параметрах, обусловленные наличием хронического системного аутоиммунного процесса. Выявленные статистически значимые различия в уровнях гемоглобина, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка и скорости клубочковой фильтрации демонстрируют наличие системного аутоиммунного процесса и его влияние на течение ХСН.

Наличие анемии может быть вызвано не только воспалением, он и проявлением побочного эффекта метотрексата. В группе пациентов с ХСН и РА обнаружены значимо худшие показатели липидограммы по сравнению с пациентами без РА, что согласуется с выводами других работ по данной теме [14, 15].

Интересно отметить наличие более низких значений NT-proBNP в группе пациентов с ХСН и РА по сравнению с пациентами без РА. Динамика данного биомаркера у пациентов с РА на фоне базисной противовоспалительной терапии активно обсуждается в современной литературе и имеет противоречивые суждения. Так, в проспективном исследовании В.В. Logstrup и соавт. [16] обнаружено значимое снижение уровня NT-proBNP у пациентов с ХСН и РА на фоне лечения РА метотрексатом в комбинации с гидроксихлорохином. В более поздней работе Т.Н. Nguyen и соавт. [17] у 64 пациентов с изолированным РА не выявлено какой-либо динамики на фоне лечения метотрексатом. Стоит заметить, что каких-либо статистически значимых различий в симптоматике ХСН между обследуемыми группами нами не выявлено.

Основной задачей проделанной работы являлся сравнительный анализ параметров качества жизни и их возможной ассоциации с показателями тяжести сердечной недостаточности. Между обследуемыми группами выявлены статистически значимые различия в таких параметрах, как ролевое функционирование, эмоциональное состояние и выраженность болевых ощущений. Обнаружены также статистически значимые ассоциации выраженности болевого синдрома с такими показателями, как индекс массы левого желудочка и фракция выброса левого желудочка, в группе пациентов с ХСН и РА. По мнению Европейского общества

специалистов, новым направлением в понимании роли воспаления при ХСН является оценка измененных морфофункциональных параметров миокарда. Выявленные ассоциации, по нашему мнению, дополняют общепринятые механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСН и РА, связанные с прогрессированием атеросклероза коронарных артерий [18].

Отдельного внимания, по нашему мнению, заслуживает наличие ассоциации выраженности болевого синдрома с уровнем NT-proBNP, что может косвенно свидетельствовать о риске ухудшения течения сердечной недостаточности на фоне усиления болевого синдрома, вызванного РА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ХСН и РА имеют статистически значимые различия в таких показателях качества жизни, как ролевое функционирование, эмоциональное состояние и выраженность болевых ощущений. В данной группе выраженность болевого синдрома имеет прямую корреляцию с индексом массы левого желудочка и фракцией выброса левого желудочка, а также уровнем NT-proBNP. Однако стоит заметить, что описанные результаты получены на основании поперечного одномоментного исследования. Подтверждение данной гипотезы возможно при проведении проспективного исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.С. Анкудинов — разработка дизайна исследования, литературный поиск и анализ по заявленной теме, сбор материала, оценка соответствия критериям включения/исключения, статистическая обработка материала, написание текста статьи; А.Н. Калягин — коррекция дизайна исследования, дополнение по выводам, утверждение окончательного варианта. 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.S. Ankudinov — development of research design, literary search and analysis on the stated topic, collection of material, assessment of compliance with the criteria for inclusion/exclusion, statistical processing of the material, writing the text of the article; A.N. Kalyagin — correction of the study design, additions to the conclusions, approval of the final version. 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. Поисково-аналитическая 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 interest. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shoemaker MJ, Dias KJ, Lefebvre KM, et al. Physical therapist clinical practice guideline for the management of individuals with heart failure. *Physical Therapy*. 2020;100(1):114–143. doi: 10.1093/ptj/pzz127
- Aune D, Schlesinger S, Leitzmann MF, et al. Physical activity and the risk of heart failure: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(4):367–381. doi: 10.1007/s10654-020-00693-6
- Osthoff R, Niedermann K, Braun J, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheumatic Dis*. 2018; 77(9):1251–1260. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213585
- Metsios GS, Kitas GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(5):669–682. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.013
- Haedtke C, Smith M, Buren VJ, et al. The characteristics of pain in patients diagnosed with depression and heart failure. *Pain Management Nursing*. 2017;18(6):353–362. doi: 10.1016/j.pmn.2017.05.005
- Haedtke C, Smith M, Buren VJ, et al. The relationships among pain, depression, and physical activity in patients with heart failure. *J Cardiovascular Nur*. 2017;32(5):21–25. doi: 10.1097/JCN.0000000000000399
- Ueno K, Kamiya K, Hamazaki N, et al. Usefulness of physical function sub-item of SF-36 survey to predict exercise intolerance in patients with heart failure. *Eur J Cardiovascular Nur*. 2021;(29):zvab052. doi: 10.1093/eurjcn/zvab052
- Клинические рекомендации: хроническая сердечная недостаточность. Российское кардиологическое общество. Национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда. 2020. [Clinical recommendations: chronic heart failure. Russian Society of Cardiology. National Society for the Study of Heart Failure and Myocardial Diseases. 2020. (In Russ.) Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/156>. Дата обращения: 17.12.2021.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Насонов ЕЛ. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с. [Nasonov EL. Rheumatology. Clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера, 2002. 312 с. [Rebrova OY. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package. Moscow: MediaSphere; 2002. 312 p. (In Russ.)]
- Абдарахманова А.И., Зарипова Ф.А., Амиров Н.Б. Расстройства тревожно-депрессивного спектра при ревматических заболеваниях // *Вестник современной клинической медицины*. 2020. Т. 13, № 1. С. 61–65. [Abdarahmanova AI, Zaripova FA, Amirov NB. Disorders of the anxiety-depressive spectrum in rheumatic diseases. *Bulletin Modern Clin Med*. 2020;13(1):61–65. (In Russ.)]
- Ефремова Е.Ф., Шутов А.М., Бородулина Е.О. Проблема коморбидности при хронической сердечной недостаточности // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2015. № 4. С. 46–52. [Efremova EF, Shutov AM, Borodulina EO. The problem of comorbidity in chronic heart failure. *Ulyanovsk Med Biol J*. 2015; 4:46–52. (In Russ.)]
- Hollan I, Ronda N, Dessein P, et al. Lipid management in rheumatoid arthritis: a position paper by the cardiovascular pharmacotherapy working group of European society of cardiology. *E Heart J Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2019;(6): 104–114. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz033
- Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheumatic Dis*. 2022; 81(6):768–779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733
- Logstrup BB, Masic D, Laurbjerg TB, et al. Left ventricular function at two-year follow-up in treatment-naive rheumatoid arthritis patients is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody status: a cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(6):432–440. doi: 10.1080/03009742.2016.1249941
- Nguyen TH, Fagerland MW, Deyab G, et al. Antirheumatic therapy is not associated with changes in circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with autoimmune arthritis. *PLoS ONE*. 2021;16(6):e0253793. doi: 10.1371/journal.pone.0253793
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Анкудинов Андрей Сергеевич, к.м.н.;

адрес: Россия, 664035, Иркутск,

ул. Рабочего штаба д. 3/1;

e-mail: andruhin.box@ya.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5188-7997>

Соавтор:

Калягин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор;

e-mail: akalagin@yandex.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Andrey S. Ankudinov, MD, PhD;

address: 3/1 Rabochego shtaba str.,

664035, Irkutsk, Russia;

e-mail: andruhin.box@ya.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5188-7997>

Co-author:

Alexey N. Kalyagin, MD, PhD, Professor;

e-mail: akalagin@yandex.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

АФФЕКТИВНЫЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ НА РАННИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

© Г.Ж. Махмудова¹, Н.И. Николас Веллович¹, Е.В. Ширшова²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

Обоснование. Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по важности возрастным нейродегенеративным заболеванием в развитых обществах после болезни Альцгеймера с распространенностью от 41 на 100 000 в четвертом десятилетии жизни до более 1900 на 100 000 у людей старше 80 лет. Нейродегенерация, связанная с болезнью Паркинсона, вероятно, происходит за несколько десятилетий до появления двигательных симптомов. Аффективные и когнитивные нарушения — одни из наиболее частых немоторных проявлений БП, которые могут привести к целому ряду неблагоприятных исходов. **Цель исследования** — оценить аффективные и когнитивные нарушения у пациентов на ранних стадиях БП. **Методы.** В исследовании принял участие 61 человек с БП. Все участники были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия верифицированного психиатрами диагноза «депрессия»: 1-я группа — основная (n=48), 2 группа — контрольная (n=13). В контрольную группу были включены пациенты без депрессии. Средний возраст участников составил 62,2±9,6 года. В обеих группах проводился анализ стадий БП. В основной группе II стадия БП была диагностирована у 75%, в группе контроля — у 31%. Средняя продолжительность болезни составила 2,5±1,6 года. Клиническое обследование проводили с помощью опросника депрессии Бека, шкалы апатии, опросника тревоги Спилбергера и шкалы оценки тревожности при БП (для оценки эмоциональных нарушений), шкалы оценки когнитивных функций при БП (ШОБП-Ког, Scopa-Cog), теста замены цифрового символа (тест «символы-цифры»), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСА-теста), теста соединения цифр и букв и теста Струпа (для оценки когнитивных функций). **Результаты.** Выявлено, что на ранних стадиях БП высока распространенность депрессии, клинически значимой апатии, личностной и реактивной тревожности. Среди пациентов со II стадией БП были отмечены достоверно более высокие показатели тяжести депрессии, уровня депрессии, уровня апатии и личностной тревожности по сравнению с пациентами с I стадией БП. Отмечена выраженная тенденция к снижению когнитивных функций на I стадии БП, усугубляющаяся на II стадии заболевания, что подтверждалось результатами проведенных тестов: низкий уровень когнитивных функций по Монреальской шкале выявлен у 52%; 70% пациентов независимо от стадии БП показали низкую для их возраста скорость выполнения 1-й и 2-й частей теста Струпа; результаты теста замены цифровых символов были ниже нормы в 75% случаев. **Заключение.** Наиболее частыми аффективными нарушениями на ранних стадиях БП являются депрессия и тревога. Апатия и депрессия оказывают негативное влияние на когнитивные функции пациентов, которые ухудшаются вместе с прогрессированием болезни.

Ключевые слова: аффективные нарушения; когнитивные нарушения; болезнь Паркинсона.

Для цитирования: Махмудова Г.Ж., Николас Веллович Н.И., Ширшова Е.В. Аффективные и когнитивные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона. Клиническая практика. 2022;13(2): 37–44. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract100026>

Поступила 01.02.2022

Принята 18.03.2022

Опубликована 30.03.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Аффективные нарушения — наиболее частые немоторные проявления болезни Паркинсона (БП), имеющие частоту от 7 до 70% [1, 2]. Апатия обычно определяется как дефицит инициативы и усилий для выполнения повседневных действий.

Кроме того, наблюдаются отсутствие интеллектуального интереса и инициативы в отношении личных или социальных проблем, а также безразличие или сглаживание эмоций [3]. Диагностические критерии, предложенные P. Robert и соавт. [4], определяют аспекты (эмоциональные, пове-

AFFECTIVE DISORDERS AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN THE EARLY STAGES OF PARKINSON'S DISEASE

© G.Zh. Makhmudova¹, N.I. Nicholas Vellovich¹, E.V. Shirshova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Academy of Postgraduate Education under the Federal state budgetary institution "Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency", Moscow, Russian Federation

Background: Parkinson's disease (PD) is an age-related neurodegenerative disease in developed countries. The prevalence of PD ranges from 41 per 100,000 in the fourth decade of life to more than 1,900 per 100,000 in people over 80 years of age. Neurodegeneration associated with Parkinson's disease probably occurs several decades before the onset of motor symptoms. Affective and cognitive impairments are one of the most frequent non-motor manifestations of PD, which can lead to a number of adverse outcomes. **Aim:** to evaluate affective and cognitive impairments in patients at the early stages of PD. **Methods:** 61 patients with PD participated in the study. All the participants were divided into two groups depending on the presence or absence of a diagnosis of depression verified by psychiatrists: Group 1 was the main group (n=48), group 2 was the control group (n=13). The control group included patients without depression. The average age of the participants was 62.2±9.6 years. The analysis of the PD stages was carried out in both groups. In the main group, stage II PD was diagnosed in 75%, in the control group — in 31% of patients. The average duration of the disease was 2.5±1.6 years. A clinical examination was carried out using the Beck depression questionnaire, apathy scale, Spielberger anxiety questionnaire and anxiety assessment scale in PD (to assess emotional disorders), cognitive function assessment scale in PD (SHOBP-Cog, Scopa-Cog), digital symbol replacement test (symbols-numbers test), Montreal assessment Scale cognitive functions (MoCA test), a test for connecting numbers and letters, and a Stroop test (for evaluating cognitive functions). **Results:** It was revealed that in the early stages of PD, the prevalence of depression, clinically significant apathy, personal and reactive anxiety was high. Significantly higher rates of depression severity, depression level, apathy level and personal anxiety were noted among the patients with stage II PD compared to the patients with stage I PD. There was a marked tendency to a decrease in cognitive functions at stage I of PD, aggravated at stage II of the disease, which was confirmed by the results of the tests: a low level of cognitive functions on the Montreal scale was detected in 52%; 70% of patients, regardless of the PD stage, showed a low rate of completion of the 1st and 2nd parts of the Stroop test for their age; the results of the digital character replacement test were below normal in 75% of cases. **Conclusion:** The most common affective disorders in the early stages of PD are depression and anxiety. Apathy and depression have a negative impact on the cognitive functions of patients, which worsen with the progression of the disease.

Keywords: affective disorders; cognitive impairment; Parkinson's disease.

For citation: Makhmudova GZh, Nicholas Vellovich NI, Shirshova EV. Affective Disorders and Cognitive Impairment in the Early Stages of Parkinson's Disease. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(2):37–44. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract100026>

Submitted 01.02.2022

Revised 18.03.2022

Published 30.03.2022

денческие и когнитивные), связанные с возникновением апатии. Согласно R. Levy и B. Dubois [5], апатия — это количественное снижение целенаправленного поведения, несмотря на внешние или физические ограничения пациента. Апатия — это распространенный синдром, который возникает при различных неврологических и психических расстройствах. В основе апатии нарушение мотивации или дефицит целенаправленного поведения, хотя также признается, что потеря мотивации может иметь место в других диссоциативных облас-

тях, например, в социальной или эмоциональной апатии. Этот синдром четко отличается от других симптомов, таких как депрессия [6–13], несмотря на совпадение симптомов [14–18].

S. Thobois и соавт. [19] предложили несколько этиопатогенетических факторов апатии, тревоги и депрессии при БП. Авторы подчеркивают роль анатомических, метаболических и нейротрансмиссионных нарушений в этих трех синдромах, обуславливающих, в частности, дисфункцию лимбической системы. В 2006 г. R. Levy и B. Dubois [5]

предложили конкретную модель, которая различает три разные этиологии апатии при БП, разделенные на три подтипа нарушенной обработки: эмоционально-аффективный, когнитивный и аутоактивация. Эти три аспекта, связанные с истощением дофамина, присутствующие при патологии, могут привести к развитию апатии при БП. Однако отсутствие консенсуса в отношении эмоционально-аффективных коррелятов апатии и недостаточность доказательств, подтверждающих гипотезу о дефиците аутоактивации, явно не подтверждают достоверность модели R. Levy и B. Dubois. Кроме того, необходимо уточнить предполагаемую связь между дофаминергическим истощением и апатией.

Несколько исследований доказали изменение когнитивного функционирования при БП [20–24]. Апатия, как и депрессия, была в значительной степени связана с когнитивным дефицитом. В частности, отмечено, что у апатичных или депрессивных больных наблюдалось значительное снижение памяти по сравнению с неапатичными пациентами [25]. Показано также, что апатия и депрессия являются предиктором снижения когнитивных функций при БП, однако связь между аффективными и когнитивными способностями не столь очевидна. Некоторые исследования не обнаружили связи между аффективными и когнитивными нарушениями при БП [26, 27].

Y. Bogdanova и A. Cronin-Golomb показали, что только алекситимия, но не апатия, коррелирует со снижением нейропсихологических показателей (память, внимание). Эти противоположные результаты можно объяснить разными используемыми методологиями [26].

F. Collette и соавт. отметили, что методы функциональной нейровизуализации могут оказаться более подходящими для выявления специфических взаимосвязей между поведением и мозговой активностью [27]. В этом смысле результатом многих исследований стало утверждение, что активация областей мозга, участвующих в когнитивных функциях, может играть фундаментальную роль в развитии аффективных нарушений. В нескольких исследованиях продемонстрирована значительная корреляция между аффективными нарушениями и низкой плотностью серого вещества в билатеральной прецентральной, теменной и лобной извилинах [28, 29], билатеральной височной доле [30].

Исследования с помощью позитронно-эмиссионной томографии [31] также показали корреляцию аффективных нарушений с активацией правой префронтальной коры и метаболизмом левой дорсолатеральной префронтальной коры.

Имеются сообщения, что истощение дофамина коррелирует с когнитивными нарушениями при БП [32–34]. С. Polito и соавт. [35] отмечают, что уровень дофамина в хвостатом ядре модулирует метаболизм глюкозы в лобно-стриарных цепях, влияя на домены управляющих функций, а нарушение префронтальных дофаминовых сигналов будет играть роль в когнитивной дисфункции [35–40]. Блокада дофаминовых рецепторов петель кортико-базальных ганглиев вызывала когнитивную дисфункцию в исследованиях на животных [41–43], что указывает на фундаментальную роль дофамина в когнитивных процессах.

Перечисленные патофизиологические механизмы обеспечивают облигатность аффективных и когнитивных нарушений при БП.

Цель исследования — оценка аффективных и когнитивных нарушений у пациентов на ранних стадиях БП.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В исследовании принял участие 61 человек с БП. Все участники были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия верифицированного психиатрами диагноза «депрессия»: 1-я группа — основная ($n=48$), 2 группа — контрольная ($n=13$). В контрольную группу были включены пациенты без депрессии. Средний возраст участников составил $62,2 \pm 9,6$ года. В обеих группах проводился анализ стадий БП. В основной группе II стадия БП была диагностирована у 75%, в группе контроля — у 31%. Средняя продолжительность болезни составила $2,5 \pm 1,6$ года.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- наличие информированного согласия на участие в исследовании;
- возраст 45–80 лет;
- соответствие диагноза болезни клиническим диагностическим критериям болезни Паркинсона, разработанных международной Ассоциацией изучения двигательных заболеваний (Movement Disorder Society, 2015):
 - 1–2-я стадия по Hoehn-Yahr;
 - отсутствие тяжелых когнитивных нарушений (Litvan I, Goldman JG, Troster AI, и соавт 2012);
 - отсутствие или прием дофаминергической терапии в стабильной дозе как минимум в течение 30 дней перед включением в исследование;
 - отсутствие приема препаратов с антидепрессивным, седативным действием;

- отсутствие сопутствующей соматической патологии, которая может негативно влиять на нервно-психические функции;
- желание и способность пациентов выполнять нейропсихологические тесты и следовать рекомендуемой тактике терапии.

Критерии исключения:

- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании;
- возраст менее 45 и более 80 лет;
- прием препаратов с антидепрессивным, седативным действием;
- наличие сопутствующей соматической патологии, которая может негативно влиять на нервно-психические функции;
- неспособность пациентов выполнять нейропсихологические тесты и следовать рекомендуемой тактике терапии.

Условия проведения

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Время проведения исследования — 2018–2021 гг.

Описание медицинского вмешательства

Применялись опросник депрессии Бека; шкала апатии; опросник тревоги Спилбергера и шкала оценки тревожности при БП (для оценки эмоциональных нарушений); шкалы оценки когнитивных функций при БП (ШОБП-Ког, *Scopa-Cog*); тест замены цифрового символа (тест «символы-цифры»); Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-теста); тест соединения цифр и букв; теста Струпа (для оценки когнитивных функций).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием языка программирования R. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка, равенство дисперсий — с помощью теста Левена. Для оценки различий средних значений независимых переменных в группах использовали дисперсионный анализ, для оценки различий медиан категориальных переменных — критерий Манна–Уитни–Вилкоксона. Для сравнения частоты распределения признаков в группе использовали точный тест Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для корреляционного анализа использовали коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В рамках исследования были изучены данные 61 пациента с БП. Средний возраст — $62,2 \pm 9,6$ года. Средняя продолжительность болезни составила $2,5 \pm 1,6$ года. I стадия болезни была диагностирована в 34,4% случаев, II стадия — в 65,6%. Распределение по стадиям болезни между группами отличалось статистически значимо ($p=0,006$).

Аффективные нарушения у пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона

На ранних стадиях БП у пациентов основной группы чаще встречалась субдепрессия (33%), а также выраженная депрессия (31%). Среди пациентов с I стадией БП 28,5% имели как субдепрессию, так и умеренную депрессию. При анализе пациентов со II стадией БП субдепрессия была диагностирована в 35% случаев. Практически у половины пациентов с I стадией БП (43%) симптомы депрессии отсутствовали, а на II стадии отмечались только у 10% (табл. 1).

Важно отметить, что на начальных стадиях БП почти у половины пациентов (45%) была зафиксирована клинически значимая апатия. Медиана баллов по шкале апатии в группе пациентов с I стадией БП была достоверно ниже в сравнении с группой пациентов со II стадией БП ($p=0,047$) (табл. 2).

Пациенты с ранними стадиями БП имели наиболее высокий балл по подшкале стойкой тревожности (медиана 11); различия между баллами при I и II стадиях БП не были статистически значимы. Были выявлены достоверно значимые отличия медианных баллов по шкалам стойкой тревожности, эпизодической тревожности и реакций избегания между пациентами с депрессией и пациентами контрольной группы без депрессии. Медианные баллы личностной и реактивной тревожности достоверно отличались между группами и соответствовали высокому уровню в основной группе и среднему уровню в группе контроля. У 24% пациентов с I стадией БП и 27% пациентов со II стадией БП зафиксирован высокий уровень личностной тревожности. Распространенность реактивной тревожности среднего уровня составила 29 и 36% в группах с I и II стадией БП соответственно. Распространенность реактивной тревожности высокого уровня в указанных группах составила 71 и 65%, при этом различия распределения по уровню личностной реактивной тревожности на различных стадиях БП не были статистически достоверными ($p=0,7756$). Однако медиана балла реактивной тревожности по опроснику Спилбергера была достоверно выше в группе пациентов со II стадией БП ($p=0,02706$).

Таблица 1 / Table 1

Результаты оценки тяжести депрессии у пациентов в зависимости от стадии болезни Паркинсона / Results of assessing the severity of depression in patients depending on the stage of Parkinson's disease

Степень тяжести депрессии	Всего n=61 (%)	Стадия I n=21 (%)	Стадия II n=40 (%)	Значимость различий между стадиями
Отсутствует	13 (21)	9 (43)	4 (10)	$p=0,0103$
Субдепрессия	20 (33)	6 (28,5)	14 (35)	-
Умеренная	5 (8)	6 (28,5)	5 (12,5)	-
Выраженная	19 (31)	-	13 (32,5)	-
Тяжелая	4 (7)	-	4 (10)	-
Балл, медиана [Q1; Q3]	14 [10; 23]	12 [0; 21]	17,5 [11,8; 23]	$W=264, p=0,01806$

Таблица 2 / Table 2

Результаты оценки апатии у пациентов в зависимости от стадии болезни Паркинсона / Results of assessment of apathy in patients due to the stage of Parkinson's disease

Уровень апатии	Всего n=61 (%)	Стадия I n=21 (%)	Стадия II n=40 (%)	Значимость различий между стадиями
Отсутствует	33 (54)	13 (62)	20 (50)	$p=0,1365$
Клинически значимая	28 (45)	8 (38)	20 (50)	-
Балл, медиана [Q1; Q3]	13 [8; 17]	11 [5; 11]	13,5 [9; 18]	$W=289, p=0,04728$

Во всех подгруппах более высокие показатели были зафиксированы по подшкале стойкой тревожности. Не выявлено различий между медианными баллами по данной подшкале у пациентов с депрессией и начальными стадиями БП. Наиболее низкий медианный балл по данной шкале был зафиксирован у пациентов с I стадией БП без депрессии; этот показатель достоверно отличался от показателей пациентов обеих стадий БП с депрессией. Медианный балл в подгруппе пациентов со II стадией БП без депрессии был несколько выше, чем у пациентов с I стадией без депрессии, однако эти различия не достигали уровня статистической значимости. Кроме того, медианный балл в подгруппе со II стадией БП без депрессии не отличался значимо от баллов обеих подгрупп с депрессией.

Аналогичная тенденция наблюдалась для подшкалы эпизодической тревожности: медианные баллы пациентов контрольных подгрупп достоверно не отличались между собой; баллы пациентов с I стадией БП были достоверно ниже баллов обеих подгрупп с депрессией. Медианный балл пациентов со II стадией БП не отличался значимо от данного показателя в подгруппе пациентов с I стадией БП и депрессией.

По подшкале реакции избегания минимальный медианный балл был показан в контрольной подгруппе с I стадией БП. Данный балл достоверно отличался от баллов обеих подгрупп с депрессией, но не отличался достоверно от балла в контрольной подгруппе со II стадией БП. Кроме того, выраженность реакций избегания в контрольной подгруппе

со II стадией БП не отличалась достоверно от данного показателя в обеих подгруппах с депрессией.

Когнитивные нарушения у пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона

При анализе результатов исследования, полученных в результате оценки Монреальской шкалы, выявлено снижение когнитивных функций по MoCA-тесту у 56% пациентов основной группы и 38% пациентов группы контроля. Оценка менее 26 баллов по данной шкале выявлена у 33% пациентов с I стадией БП и 62,5% со II стадией БП ($p=0,03562$). Медианный балл был достоверно ниже у пациентов со II стадией БП.

На I стадии БП как у пациентов с депрессией, так и без депрессии наиболее часто диагностировали нормальный уровень когнитивных функций (в 58 и 78% случаев соответственно). На II стадии БП, наоборот, большинство пациентов демонстрировали низкий уровень когнитивных функций (61 и 75% соответственно). Достоверно более высокий медианный балл (28, что соответствует нормальному уровню когнитивных функций) по Монреальской шкале в сравнении с другими подгруппами был зафиксирован у пациентов с I стадией БП без депрессии. Не выявлено достоверных отличий по медианному баллу в остальных подгруппах. В обеих подгруппах со II стадией БП медианный балл соответствовал низкому уровню когнитивных функций.

При оценке пациентов по тесту Струпа было отмечено, что время, необходимое для выполнения

заданий всех частей теста, и индекс интерференции были несколько выше у пациентов со II стадией БП по сравнению с пациентами с I стадией, однако различия не достигали статистически значимого уровня. В среднем, результаты 1-го и 2-го тестов соответствовали нормальным референсным значениям для возраста 80–87 лет, в то время как средний возраст участников исследования составил 62 года. Около 70% пациентов показали низкую для их возрастной группы скорость выполнения 1-й и 2-й частей теста. У 29% пациентов с I стадией БП и 35% пациентов со II стадией БП также было превышено время выполнения 3-й части теста, однако индекс интерференции превысил нормальные значения только у одного пациента (2%).

Пациентам с депрессией в среднем требовалось достоверно больше времени для выполнения 2-й и 3-й частей теста Струпа по сравнению с пациентами без депрессии. Не зафиксировано достоверных отличий между указанными группами по средней скорости выполнения 1-й части теста Струпа и среднему значению индекса интерференции, однако значения индекса интерференции соответствовали норме у абсолютного большинства (93%) пациентов без депрессии и только у 60% пациентов с депрессией.

Показано, что наличие депрессии оказывает достоверно более значимое влияние на скорость выполнения 2-й и 3-й частей теста Струпа, чем стадия БП. Не зафиксировано достоверных отличий по среднему времени выполнения 1-й части теста Струпа, а также индексу интерференции в зависимости от наличия депрессии и стадии БП.

При выполнении теста замены цифровых символов результаты 15% пациентов соответствовали норме (45 и более правильно заполненных клеток), при этом низкие результаты показали 29% пациентов с I стадией БП и 92,5% пациентов со II стадией БП ($p=0,0524$). Медианный балл по данному тесту был достоверно выше у пациентов с I стадией БП ($p=0,002609$).

Результаты выполнения теста замены цифрового символа как в основной группе, так и группе контроля были ниже нормы у 85% пациентов. Медианные баллы в указанных группах не отличались значимо и соответствовали низкой скорости выполнения теста (малому количеству правильно заполненных символов).

При оценке по шкале Scopa были зарегистрированы достоверные отличия между пациентами с I и II стадией БП по подразделам «память и воспроизведение» и «зрительно-пространственные функции». У пациентов с I стадией БП практически

с равной частотой встречались легкие и умеренные нарушения когнитивных функций; у большинства пациентов со II стадией БП (82,5%) выявлены умеренные когнитивные нарушения.

Общий балл по шкале оценки когнитивных функций при БП был достоверно выше в группе контроля в сравнении с основной. Значимые отличия между группами также были выявлены по подразделам «память и воспроизведение», «управляющие функции» и «память и отсроченное воспроизведение». У большинства пациентов с депрессией (80%) выявлены умеренные когнитивные нарушения, в то время как у большинства пациентов без депрессии (85%) когнитивные нарушения были легкими.

Общий балл по Scopa был достоверно выше в подгруппе без депрессии с I стадией БП по сравнению с подгруппами с депрессией и I и II стадиями БП. Балл по подразделу «память и воспроизведение» в подгруппе без депрессии с I стадией БП был достоверно выше по сравнению с остальными подгруппами. Медианный балл по подразделу «память и отсроченное воспроизведение» был достоверно выше в контрольной подгруппе с I стадией БП в сравнении с обоими подгруппами с депрессией, и в контрольной подгруппе со II стадией БП и подгруппе с депрессией и I стадией БП. Не показано значимых различий между подгруппами по подразделам «внимание», «управляющие функции» и «зрительно-пространственные функции». В подгруппах без депрессии наиболее часто выявляли легкие когнитивные нарушения, в подгруппах с депрессией — умеренные.

ОБСУЖДЕНИЕ

Когнитивное расстройство — одна из основных характеристик двигательных нарушений, влияющих на качество жизни пациентов с БП. Таким образом, на основании проведенных тестов выявлена выраженная тенденция к снижению когнитивных функций уже на I стадии БП, усугубляющаяся на II стадии БП. Патологический аспект взаимосвязи между когнитивными и эмоционально-аффективными нарушениями может иметь различную природу. Когнитивные расстройства и эмоционально-аффективные нарушения могут являться как параллельными симптомами с общими патофизиологическими механизмами, так и усугублять или даже вызывать тревогу или депрессию, являясь их следствием. Низкий уровень когнитивных функций по Монреальской шкале выявлен в 52% случаев (у 33% пациентов с I стадией и 62,5% пациентов со II стадией БП). Аналогичные данные продемонстрированы в когортном исследовании A. Schrag и соавт. [44].

Около 70% пациентов с обеими стадиями БП показали низкую для их возраста скорость выполнения 1-й и 2-й частей теста Струпа; результаты теста замены цифровых символов были ниже нормы у 75% участников исследования. R.G. Langston и соавт. [45] в своей работе доказали эффективность теста Струпа в клинических условиях с целью быстрого и эффективного исследования немоторных функций.

У пациентов с I стадией БП распространенность легких и умеренных когнитивных нарушений была примерно одинаковой, в то время как у пациентов со II стадией БП преобладали умеренные когнитивные нарушения (82,5%), что согласуется с международными отчетами [46]. Считается, что управляющая дисфункция БП связана с аномалиями пути дофамина в лобном полосатом теле [47]. Прогрессирующая дегенерация и последующая потеря холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта, а также уменьшение объема гиппокампа приводят к когнитивным нарушениям у пациентов с БП [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что ранняя диагностика и оценка степени тяжести аффективных и когнитивных функций необходимы на любой стадии развития БП, в том числе независимо от проявления моторных нарушений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Г.Ж. Махмудова — анализ литературы, набор клинических данных, обработка статистических данных, написание статьи; Н.И. Николай Веллович — методологическое сопровождение; Е.В. Ширшова — коррекция 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. G.Zh. Makhmudova — analysis of literature, collection of clinical data, statistical analysis, writing the manuscript; N.I. Nicholas Vellovich — methodological support; E.V. Shirshova — editing the manuscript. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторов.

Funding source. The study had no sponsorship.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008;23(14):2004–2014. doi: 10.1002/mds.22229
- Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015;14(5):518–531. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00019-8
- Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991;3(3):243–254. doi: 10.1176/jnp.3.3.243
- Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry.* 2009;24(2):98–104. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.09.001
- Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex.* 2006; 16(7):916–928. doi: 10.1093/cercor/bhj043
- Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. Group differences in the relationship between apathy and depression. *J Nerv Ment Dis.* 1994;182(4):235–239. doi: 10.1097/00005053-199404000-00008
- Andersson S, Krogstad JM, Finset A. Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity. *Psychol Med.* 1999;29(2): 447–456. doi: 10.1017/s0033291798008046
- Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, et al. Explicit and implicit learning in patients with Alzheimer disease and Parkinson disease with dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 1999; 12(4):265–269.
- Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, et al. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology.* 2006;67(1):33–38. doi: 10.1212/01.wnl.0000230572.07791.22
- Dujardin K. [Apathy a neurodegenerative disease: pathophysiology, diagnostic evaluation, and treatment (In French)]. *Rev Neurol (Paris).* 2007;163(5):513–521. doi: 10.1016/s0035-3787(07)90458-0
- Pedersen KF, Alves G, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: a 4-year prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(11): 1279–1282. doi: 10.1136/jnnp.2008.170043
- Oguru M, Tachibana H, Toda K, et al. Apathy and depression in Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2010;23(1): 35–41. doi: 10.1177/0891988709351834
- Ziropadja LJ, Stefanova E, Petrovic M, et al. Apathy and depression in Parkinson's disease: the Belgrade PD study report. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(4):339–342. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.020
- Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. The sources of convergence between measures of apathy and depression. *J Affect Disord.* 1993;28(2):7–14. doi: 10.1016/0165-0327(93)90072-r
- Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. Group differences in the relationship between apathy and depression. *J Nerv Ment Dis.* 1994;182(4):235–239. doi: 10.1097/00005053-199404000-00008
- Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. Apathy in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(12): 1700–1707. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.49282.x
- Boyle PA, Malloy PF. Treating apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;17(1-2):91–99. doi: 10.1159/000074280
- Ziropadja LJ, Stefanova E, Petrovic M, et al. Apathy and depression in Parkinson's disease: the Belgrade PD study report. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(4):339–342. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.020
- Thobois S, Prange S, Sgambato-Faure V, et al. Imaging the etiology of apathy, anxiety, and depression in Parkinson's

- disease: implication for treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(10):76. doi: 10.1007/s11910-017-0788-0
20. Kudlicka A, Clare L, Hindle JV. Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2011;26(13):2305–2315. doi: 10.1002/mds.23868
 21. Alzahrani H, Venneri A. Cognitive and neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2015;356(1-2):32–44. doi: 10.1016/j.jns.2015.06.037
 22. Mak E, Su L, Williams GB, O'Brien JT. Neuroimaging correlates of cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(8):862–870. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.05.013
 23. Veselý B, Rektor I. The contribution of white matter lesions (WML) to Parkinson's disease cognitive impairment symptoms: A critical review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 22(Suppl 1):S166–170. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.019
 24. Varanese S, Perfetti B, Ghilardi MF, Di Rocco A. Apathy, but not depression, reflects inefficient cognitive strategies in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2011;6(3):e17846. doi: 10.1371/journal.pone.0017846
 25. Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur C, et al. Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression A PET study. *Neurology.* 2012;79(11):1155–1160. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698c75
 26. Bogdanova Y, Cronin-Golomb A. Alexithymia and apathy in Parkinson's disease: neurocognitive correlates. *Behav Neurol.* 2013;27(4):535–545. doi: 10.1155/2013/682393
 27. Collette F, Hogge M, Salmon E, van der Linden M. Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience.* 2006;139(1):209–221. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.05.035
 28. Reijnders JS, Scholtissen B, Weber WE, et al. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: a magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov Disord.* 2010;25(14):2318–2325. doi: 10.1002/mds.23268
 29. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, et al. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(2):366–371. doi: 10.1002/mds.10041
 30. Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur C, et al. Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression a PET study. *Neurology.* 2012;79(11):1155–1160. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698c75
 31. Sawamoto N, Piccini P, Hotton G, et al. Cognitive deficits and striatal-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain.* 2008;131(Pt 5):1294–1302. doi: 10.1093/brain/awn054
 32. Jokinen P, Brück A, Aalto S, et al. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(2):88–93. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.03.005
 33. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(2):88–93. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.03.005
 34. Ekman U, Eriksson J, Forsgren L, et al. Functional brain activity and presynaptic dopamine uptake in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2012;11(8):679–687. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70138-2
 35. Polito C, Berti V, Ramat S, et al. Interaction of caudate dopamine depletion and brain metabolic changes with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2012; 33(1):206.e29–39. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.004
 36. Dubois B, Pillon B. Do cognitive changes of Parkinson's disease result from dopamine depletion? *J Neural Transm.* 1995; 45(Suppl):27–34.
 37. Aalto S, Brück A, Laine M, et al. Frontal and temporal dopamine release during working memory and attention tasks in healthy humans: a positron emission tomography study using the high-affinity dopamine D2 receptor ligand [11C] FLB 457. *J Neurosci.* 2005;25(10):2471–2477. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2097-04.2005
 38. Ekman U, Eriksson J, Forsgren L, et al. Functional brain activity and presynaptic dopamine uptake in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2012;11(8):679–687. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70138-2
 39. Narayanan NS, Rodnitzky RL, Uc EY. Prefrontal dopamine signaling and cognitive symptoms of Parkinson's disease. *Rev Neurosci.* 2013;24(3):267–278. doi: 10.1515/revneuro-2013-0004
 40. Matsumoto M Dopamine signals and physiological origin of cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(4):472–483. doi: 10.1002/mds.26177
 41. Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. The role of D1-dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J Neurophysiol.* 1994; 71(2):515–528. doi: 10.1152/jn.1994.71.2.515
 42. Landau SM, Lal R, O'Neil JP, et al. Striatal dopamine and working memory. *Cereb Cortex.* 2009;19(2):445–454. doi: 10.1093/cercor/bhn095
 43. Cools R. Dopaminergic control of the striatum for high-level cognition. *Curr Opin Neurobiol.* 2011;21(3):402–407. doi: 10.1016/j.conb.2011.04.002
 44. Schrag A, Siddiqui UF, Anastasiou Z, et al. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2017;16(1):66–75. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30328-3
 45. Langston RG, Virmani T. Use of a Modified STROOP test to assess color discrimination deficit in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2018;9:765. doi: 10.3389/fneur.2018.00765
 46. Kehagia AA, Ye R, Joyce DW, et al. Parsing the roles of the frontal lobes and basal ganglia in task control using multivoxel pattern analysis. *J Cogn Neurosci.* 2017;29(8):1390–1401. doi: 10.1162/jocn_a_01130
 47. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(15):2175–2186. doi: 10.1002/mds.22589
 48. Khan NL, Graham E, Critchley P, et al. Parkin disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain.* 2003;126(Pt 6): 1279–1292. doi: 10.1093/brain/awg142

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:
Ширшова Елена Вениаминовна, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 115682, Москва,
Ореховый бульвар, д. 28;
e-mail: shirshova.ev@fnkc-fmba.ru;
eLibrary SPIN: 7491-0434;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3557-5424>

Соавторы:

Гюльнара Ж. Махмудова, аспирант;
e-mail: makhmudovagzh@mail.ru

Нийноя Ильмар Николас Веллович, аспирант;
e-mail: niinoja.inv@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:
Elena V. Shirshova, MD, PhD, Professor;
address: 28, Orekhovy blvd, Moscow,
115682, Russia;
e-mail: shirshova.ev@fnkc-fmba.ru;
eLibrary SPIN: 7491-0434;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3557-5424>

Co-authors:

Gulnara Zh. Makhmudova, Graduate Student;
e-mail: makhmudovagzh@mail.ru

Niinoja I.N. Vellovich, Graduate Student;
e-mail: niinoja.inv@gmail.com

БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РОГОВИЦЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ГИПЕРРАСТЯЖИМЫХ ВЕК (FLOPPY EYELID SYNDROME)

© Е.А. Криницына, Я.О. Груша

Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Синдром гиперрастяжимых век — редкое заболевание с неизученным до конца патогенезом и слабой диагностической базой. Сопутствующая офтальмосимптоматика включает в себя не только патологию придаточного аппарата глаза, но и патологию роговицы, в частности кератоконус. В настоящий момент, несмотря на частое сочетание синдрома гиперрастяжимых век и кератоконуса, практически отсутствуют данные о биомеханических свойствах роговицы у данных пациентов. **Цель исследования** — изучение биомеханических свойств роговицы у пациентов с синдромом гиперрастяжимых век. **Методы.** В исследование было включено 40 пациентов (54 глаза) с синдромом гиперрастяжимых век (средний возраст $53,9 \pm 6,7$ года). Центральная толщина роговицы составляла в среднем 551 ± 25 мкм. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование. Внутриглазное давление (ВГД) и биомеханические свойства роговицы определяли с помощью динамической двунаправленной аппланации. **Результаты.** Исследование биомеханических свойств роговицы у пациентов с синдромом гиперрастяжимых век выявило снижение показателей корнеального гистерезиса (CH) в среднем до $9,96 \pm 0,61$ мм рт.ст., фактора резистентности роговицы (CRF) — до $9,54 \pm 0,64$ мм рт.ст., при этом их величина варьировала в зависимости от степени тяжести синдрома. Среднее значение показателя роговично-компенсированного ВГД (IOPcc) во всей выборке составило $15,5 \pm 1,0$ мм рт.ст.; ВГД, приравненного к Гольдману (IOPg) — $15,1 \pm 2,0$ мм рт.ст., пневмотонометрического ВГД — $11,61 \pm 2,9$ мм рт.ст. Независимо от степени тяжести синдрома гиперрастяжимых век, показатели пневмотонометрического ВГД не имели статистически значимых отличий, тогда как по мере прогрессирования синдрома гиперрастяжимых век показатели IOPcc и IOPg демонстрировали неуклонное снижение средних значений. **Заключение.** Выявлено снижение биомеханических показателей фиброзной оболочки при синдроме гиперрастяжимых век, величина этих показателей значительно варьировала от степени тяжести синдрома гиперрастяжимых век. Наибольшее снижение продемонстрировал показатель корнеального гистерезиса, а наименьшее — роговично-компенсированного ВГД.

Ключевые слова: синдром гиперрастяжимых век; Floppy eyelid syndrome; биомеханические свойства роговицы; кератоконус; синдром апноэ.

Для цитирования: Криницына Е.А., Груша Я.О. Биомеханические свойства роговицы у пациентов с синдромом гиперрастяжимых век (Floppy eyelid syndrome). Клиническая практика. 2022;13(2): 45–50. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract80086>

Поступила 14.09.2021

Принята 01.06.2022

Опубликована 20.06.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром гиперрастяжимых век (СГВ, англ. Floppy eyelid syndrome) — редко встречающееся, одно- или двустороннее заболевание с неизученным до конца патогенезом. СГВ характеризуется гиперэластичными верхними веками, которые легко растягиваются при минимальной тракции кверху. Впервые данный синдром был описан в 1981 г. [1]. Несмотря на то, что первоначальные сообщения о СГВ относились исключительно к мужчинам среднего возраста, страдающим

ожирением, последующие исследования показали, что доля женщин в структуре заболеваемости достигает почти 30%; также имеются отдельные сообщения о СГВ в педиатрической практике [2–6]. Распространенность СГВ составляет от 0,5 до 31,5% при среднем возрасте 51 год (диапазон 1–83 года) [2, 7, 8].

Верхние веки за счет своей гиперэластичности могут спонтанно выворачиваться во время сна, что приводит к механическому повреждению конъюнктивы и роговицы. В свою очередь, это

BIOMECHANICAL PROPERTIES OF THE CORNEA IN FLOPPY EYELID SYNDROME

© E.A. Krinitsyna, Ya.O. Grusha

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Background: Floppy eyelid syndrome (FES) is a frequently underdiagnosed disorder of unknown pathogenesis. FES has been associated with ocular conditions such as keratoconus. At present, despite the frequent combination of FES and keratoconus, there are almost no data on the biomechanical properties of the cornea in these patients. **Aims:** to determine the cornea's biomechanical properties in patients with floppy eyelid syndrome. **Methods:** The study included 40 patients (54 eyes) with hyper-extensible eyelid syndrome. The average age was 53.9 ± 6.7 years. The central corneal thickness averaged 551 ± 25 μm . All the patients underwent a standard ophthalmological examination, including pneumotometry. The intraocular pressure (IOP) and biomechanical properties of the cornea were measured using dynamic bidirectional applanation. **Results:** The study of the cornea's biomechanical properties in patients with floppy eyelid syndrome showed a decrease in the corneal hysteresis (CH) indices to 9.96 ± 0.61 mm Hg on the average, in the corneal resistance factor (CRF) — to 9.54 ± 0.64 mm Hg. Moreover, their value varied depending on the severity of the syndrome. The mean value of the corneal compensated IOP (IOPcc) in the entire sample was 15.5 ± 1.0 mm Hg, Goldman IOP (IOPg) — 15.1 ± 2.0 mm Hg, pneumotometric IOP — 11.61 ± 2.9 mm Hg. Regardless of the severity, the pneumotometric IOP indices did not have statistically significant differences, while as this syndrome progressed, the IOPcc and IOPg indices showed a steady decrease in the mean values. **Conclusions:** It was found that, in floppy eyelid syndrome, the biomechanical parameters of the cornea were reduced. At the same time, the value of these indicators varied significantly with the severity. The largest and the smallest decrease were observed in the corneal hysteresis index and the corneal-compensated IOP, respectively.

Keywords: floppy eyelid syndrome; corneal biomechanical properties; keratoconus; obstructive sleep apnea.

For citation: Krinitsyna EA, Grusha YaO. Biomechanical properties of the Cornea in Floppy eyelid syndrome. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(2):45–50. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract80086>

Submitted 14.09.2021

Revised 01.06.2022

Published 20.06.2022

может приводить к развитию таких офтальмологических заболеваний, как точечная кератопатия, хронический конъюнктивит с преимущественным поражением верхнего века, а в запущенных случаях вызвать кератинизацию пальпебральной конъюнктивы. В связи с этим пациенты предъявляют разнообразные жалобы, такие как постоянное покраснение глаза, ощущение инородного тела в глазу, дискомфорт, слизистое отделяемое, не поддающиеся консервативному лечению. Помимо вышеперечисленных признаков, имеются данные о других офтальмологических проявлениях, к которым относится патология роговицы: кератоконус [9–12], аномалии положения век — заворот/выворот нижних век, частичный блефароптоз [7, 13, 14], птоз ресниц, глаукома [15]. СГВ также часто ассоциируется с системными заболеваниями, среди них чаще всего встречаются

ожирение, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [16–19].

Цель исследования — изучение биомеханических свойств роговицы у пациентов с синдромом гиперрастяжимых век.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное.

Критерии соответствия

Критерии исключения: предшествующие операции на веках; травмы глаза в анамнезе; возраст пациентов старше 70 лет; глаукома; психические расстройства; эпилепсия; наличие любого типа прогрессирующего, тяжелого или нестабильного сопутствующего заболевания.

Описание медицинского вмешательства

Исследование вязкоэластических свойств фиброзной оболочки глаза осуществляли с помощью динамической двунаправленной аппланации роговицы на приборе Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert, США).

Пациенты были распределены на три группы в зависимости от зоны визуализации пальпебральной конъюнктивы. Данный параметр определяли с помощью специального инструмента — градуированного шпателя с шагом 1 мм (Engels Measuring Spatula, Geuder, Германия). После инстилляционной анестезии с помощью раствора 0,5% алкаина верхнее веко оттягивали кверху и кнаружи, кончик инструмента подносили к склере и измеряли высоту обнажения тарзальной конъюнктивы. Легкой степени (I группа) тяжести соответствует высота обнажения конъюнктивы до 6 мм, средней степени тяжести (II группа) — 6–9,5 мм, тяжелой степени (III группа) — больше 10 мм.

В каждом случае выполнялось не менее трех измерений на каждом глазу. Результат измерения представлялся в виде графика с подписями полученных значений: роговично-компенсированное ВГД (corneal-compensated intraocular pressure, IOPcc) и ВГД, приравненного к Гольдману (Goldmann-correlated measure intraocular pressure, IOPg), корнеальный гистерезис (corneal hysteresis, CH) и фактор резистентности роговицы (corneal resistance factor, CRF). Качество проведения исследования оценивали по форме корнеограммы и автоматическому критерию оценки качества измерения (waveform score, WS). Для анализа использовали измерения с показателем WS выше 5.

Этическая экспертиза

От всех обследованных лиц получено информированное согласие на участие в исследовании на основании этических норм Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей».

Статистический анализ

Статистический анализ и оценка достоверности полученных результатов проведены с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 8.0. Для характеристики рядов данных рассчитывали средние значения и стандартное отклонение, а при оценке достоверности различий применяли критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Объекты (участники) исследования**

В исследование было включено 40 пациентов (54 глаза) с СГВ в возрасте от 37 до 69 (в среднем $53,9 \pm 6,7$) лет, из них 2 женщины. Средняя толщина центральной зоны роговицы составила 551 ± 25 мкм. В группу контроля вошли 30 здоровых добровольцев (30 век).

Основные результаты исследования

Исследование биомеханических свойств роговицы у пациентов с СГВ выявило, что показатели CH и CRF были снижены. В табл. 1 представлены средние показатели тонометрии.

Средние значения CH в зависимости от степени тяжести СГВ составили в группе I $10,5 \pm 1,5$ мм рт.ст.,

Таблица 1 / Table 1

Распределение показателей биомеханики роговицы в зависимости от степени тяжести синдрома гиперрастяжимых век / Distribution of corneal biomechanics indicators depending on the severity of Floppy eyelid syndrome

Показатель, мм рт.ст.	I группа	II группа	III группа	Контрольная	p
IOPcc	16,7 \pm 2,1	15,3 \pm 2,5	14,69 \pm 1,6	16,1 \pm 2,3	0,036
IOPg	16,4 \pm 2,6	16,3 \pm 3,9	12,77 \pm 2,4	16,81 \pm 2,7	0,949
CH	10,5 \pm 1,5	10,1 \pm 1,3	9,29 \pm 1,2	11,35 \pm 0,8	<0,001*
CRF	10,2 \pm 2,8	9,5 \pm 2,7	8,92 \pm 1,6	11,6 \pm 1,1	0,001*

Примечание. * Различие показателей у пациентов с СГВ (I-III группы) достоверно отличалось от показателей контрольной группы. IOPcc — роговично-компенсированное внутриглазное давление; IOPg — внутриглазное давление по Гольдману; CH — корнеальный гистерезис; CRF — фактор резистентности роговицы.

Note: * The difference in indicators in patients with FES (groups I-III) significantly distinguished from those in the control group. IOPcc — corneal-compensated intraocular pressure; IOPg — Goldmann-correlated measure intraocular pressure; CH — corneal hysteresis; CRF — corneal resistance factor.

в группе II — $10,1 \pm 1,3$ мм рт.ст., в группе III — $9,29 \pm 1,2$ мм рт.ст. Значительные изменения биомеханических свойств роговицы согласуются с гипотезой о том, что роговичные факторы, такие как более низкие показатели СН и CRF, могут представлять собой фактор риска развития кератоконуса у пациентов с СГВ.

Дополнительные результаты исследования

Не обнаружено статистически значимых различий между пациентами с СГВ и контрольной группы по отношению к IOPg.

Нежелательные явления

В ходе проводимого исследования нежелательные явления у пациентов отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, СГВ связан с глазными и системными заболеваниями, среди них чаще встречаются кератоконус и СОАС, который характеризуется рецидивирующими эпизодами частичной или полной обструкции верхних дыхательных путей, вызывающими остановку дыхания во время сна [20]. СОАС тесно связан с ожирением, вызывает расстройство сна, пробуждая пациента ночью и приводя к дневной сонливости. Поскольку практически все пациенты с СГВ имеют сопутствующий СОАС, системная активация матриксных металлопротеиназ 9 (ММП-9) из-за перемежающейся гипоксии может играть роль в ключевых звеньях патогенеза СГВ и СОАС, приводя к деградации эластических волокон за счет активации ММП, в частности ММП-9, в периокулярных тканях, а также в тканях глотки. А. Franczak и соавт. [21] провели метаанализ литературы, посвященной исследованию корреляций между уровнем ММП и степенью тяжести СОАС: в 5 из 8 источников была обнаружена положительная связь между повышением активности, в частности, ММП-9 в сыворотке крови и степенью тяжести СОАС. В другом исследовании также было доказано, что количество ММП-9 в сыворотке положительно коррелирует со степенью тяжести СОАС [22]. Кроме того, была обнаружена положительная корреляционная связь между гистерезисом роговицы и СОАС. S. Nadarajah и соавт. [23] по данным полисомнографии обнаружили в когорте пациентов значительно более низкий гистерезис роговицы у лиц с умеренным/тяжелым СОАС в сравнении с нормальным/легким течением болезни.

Некоторые авторы предполагают, что СГВ и кератоконус имеют общие звенья патогенеза, заключающееся также в активации ММП-9 [24, 25]. Кератоконус является мультифакториальным заболеванием, возникновение которого характеризуется потерей структурной целостности роговицы, приводящей к ее истончению. Активация ММП-9 может быть ответственной за снижение гистерезиса роговицы. Биомеханические свойства фиброзной оболочки при кератоконусе также были исследованы с помощью двунаправленной аппланации роговицы: результаты исследования показали, что при кератоконусе показатели СН и CRF снижены по сравнению с нормой [26].

Помимо этого, было высказано предположение о том, что в развитии кератоконуса существенную роль играют воспалительные медиаторы, а также стимулирующие воспаление факторы, в частности постоянное трение глаз. Считается, что в таких условиях эпителий роговицы начинает продуцировать литические ферменты и воспалительные цитокины, которые активируют кератоциты, вызывая повреждение тканей роговицы и ее истончение. К предрасполагающим факторам развития кератоконуса также относят механическое воздействие (положение во сне лицом вниз). Одна из основных теорий патогенеза СГВ заключается в следующем: постоянное воздействие механического фактора (сон лицом вниз, трение глаз) вызывает повреждение эпителия, что приводит к апоптозу кератоцитов с повышением уровня литических ферментов и развитию дегенерации эпителия, боуменовской мембраны и стромы [27]. В единственном исследовании, целью которого было изучение СН у пациентов с СГВ [28], было показано, что средние значения гистерезиса роговицы у пациентов с СГВ составляли 9,51 в сравнении с 11,66 у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$).

В 1988 г. W.W. Culbertson и S.C. Tseng [29] предположили, что СГВ может быть обусловлен ишемией в окружающих тканях в момент, когда пациенты спят ничком. Возникающая при пробуждении реперфузия при перемещении или пробуждении вызывает окислительный стресс и повреждение периокулярных тканей в результате высвобождающихся свободных радикалов. Авторы предположили, что длительное механическое воздействие и хронические ишемические/реперфузионные скачки сопровождаются также стромальными изменениями роговицы.

Полученные нами данные могут объяснить высокую частоту встречаемости кератоконуса у пациентов с СГВ и предположить некоторую общность звеньев патогенеза этих состояний, однако требуется проведение дальнейших исследований биомеханических свойств роговицы у пациентов с СГВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке биомеханических свойств фиброзной оболочки было выявлено, что пациенты с синдромом гиперрастяжимых век имели статистически более низкие показатели корнеального гистерезиса и фактора резистентности роговицы, при этом величина этих показателей варьировала от степени тяжести: в частности, наибольшее снижение показателей корнеального гистерезиса и фактора резистентности роговицы продемонстрировали пациенты с тяжелой степенью заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.А. Криницына — сбор и обработка материала, написание текста статьи, обработка результатов исследования; Я.О. Груша — обсуждение результатов исследования. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. Е.А. Krinitsyna — data collection and processing, writing the text of the article, processing of the results of the study; Ya.O. Grusha — discussion of the results of the study. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

Funding source. The research and publication of the article were carried out at the personal expense of the author's team.

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

- Culbertson WW, Ostler HB. The Floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1981;92(4):568–575. doi: 10.1016/0002-9394(81)90652-8
- Hashemi H, Rastad H, Emamian MH, Fotouhi A. Floppy eyelid syndrome and its determinants in Iranian adults: a population-based study. *Eye Contact Lens.* 2017;43(6):406–410. doi: 10.1097/ICL.0000000000000297
- Eiferman RA, Gossman MD, O'Neill K, Douglas CH. Floppy eyelid syndrome in a child. *Am J Ophthalmol.* 1990;109(3):356–357. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74572-6
- Gross RH, Mannis MJ. Floppy eyelid syndrome in a child with chronic unilateral conjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 1997;124(1):109–110. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71654-x
- Paciuc M, Mier ME. A woman with the Floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1982;93(2):255–256. doi: 10.1016/0002-9394(82)90429-9
- Rao LG, Bhandary SV, Devi AR, Gangadharan S. Floppy eyelid syndrome in an infant. *Indian J Ophthalmol.* 2006;54(3):217–218. doi: 10.4103/0301-4738.27090
- Ezra DG, Beaconsfield M, Sira F, et al. The associations of Floppy eyelid syndrome: a case control study. *Ophthalmology.* 2010;117(4):831–838. doi: 10.1038/eye.2009.212
- Kadyan A, Asghar J, Dowson L, Sandramouli S. Ocular findings in sleep apnoea patients using continuous positive airway pressure. *Eye (Lond).* 2010;24(5):843–850. doi: 10.1038/eye.2009.212
- Donnenfeld ED, Perry HD, Gibraltar RP, et al. Keratoconus associated with Floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology.* 1991;98(11):1674–1678. doi: 10.1016/s0161-6420(91)32070-0
- Negrís R. Floppy eyelid syndrome associated with keratoconus. *J Am Optom Assoc.* 1992;63(5):316–319.
- Naderan M, Jahanrad A, Farjadnia M. Prevalence of eyelid laxity and its association with ophthalmic findings and disease severity in patients with keratoconus. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(6):670–674. doi: 10.5301/ejo.5000937
- Pihlblad MS, Schaefer DP. Eyelid laxity, obesity, and obstructive sleep apnea in keratoconus. *Cornea.* 2013;32(9):1232–1236. doi: 10.1097/ICO.0b013e318281e755
- Yeung AM, Ashfaq I, Ghosh YK, et al. Floppy eyelid syndrome: the coventry experience. *Orbit.* 2014;33(6):399–405. doi: 10.3109/01676830.2014.949785
- Goldberg RA, Coden DJ, Hornblass A, Mitchell JP. Floppy eyelid syndrome associated with marked lower eyelid ectropion. *Am J Ophthalmol.* 1989;108(5):610–612. doi: 10.1016/0002-9394(89)90452-2
- Muniesa M, Sanchez-de-la-Torre M, Huerva V, et al. Floppy eyelid syndrome as an indicator of the presence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnea. *J Glaucoma.* 2014;23(1):81–85. doi: 10.1097/JGJ.0b013e31829da19f
- Huerta V, Muniesa MJ, Ascaso FJ. Floppy eyelid syndrome in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2014;15(6):724–725. doi: 10.1016/j.sleep.2013.12.017
- Chambe J, Laib S, Hubbard J, et al. Floppy eyelid syndrome is associated with obstructive sleep apnea: a prospective study on 127 patients. *J Sleep Res.* 2012;21(3):308–315. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00968.x
- Woog JJ. Obstructive sleep apnea and the Floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1990;110(3):314–315. doi: 10.1016/s0002-9394(14)76357-3
- McNab AA. Floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnea. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 1997;13(2):98–114. doi: 10.1097/00002341-199706000-00005
- Ong CW, O'Driscoll DM, Truby H, et al. The reciprocal interaction between obesity and obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2013;17(2):123–131. doi: 10.1016/j.smrv.2012.05.002
- Franczak A, Bil-Lula I, Sawicki G, et al. Matrix metalloproteinases as possible biomarkers of obstructive sleep apnea severity — a systematic review. *Sleep Med Rev.* 2019;46:9–16. doi: 10.1016/j.smrv.2019.03.010

22. Wang S, Li S, Wang B, et al. Matrix metalloproteinase-9 is a predictive factor for systematic hypertension and heart dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1569701. doi: 10.1155/2018/1569701
23. Nadarajah S, Samsudin A, Ramli N, et al. Corneal hysteresis is reduced in obstructive sleep apnea syndrome. *Optom Vis Sci*. 2017;94(10):981–985. doi: 10.1097/OPX.0000000000001117
24. Thakur N, Kupani M, Pandey RK, et al. Genetic association of -1562C>T polymorphism in the MMP9 gene with primary glaucoma in a north Indian population. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192636. doi: 10.1186/s12920-020-00855-1
25. Shetty R, Ghosh A, Lim RR, et al. Elevated expression of matrix metalloproteinase-9 and inflammatory cytokines in keratoconus patients is inhibited by cyclosporine A. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(2):738–750. doi: 10.1167/iops.14-14831
26. Johnson RD, Nguyen MT, Lee N, Hamilton DR. Corneal biomechanical properties in normal, forme fruste keratoconus, and manifest keratoconus after statistical correction for potentially confounding factors. *Cornea*. 2011;30(5):516–523. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181f0579e
27. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Патеюк Л.С. Кератоконус: этиологические факторы и сопутствующие проявления // *Вестник офтальмологии*. 2014. № 4. С. 110–116. [Avetisov SE, Novikov IA, Pateyuk LS. Keratoconus: etiological factors and concomitant manifestations. *Bulletin Ophthalmol*. 2014;(4): 110–116. (In Russ).]
28. Muniesa Royo MM, March de Ribot A, Sanchez-de-la-Torre M, et al. Corneal biomechanical properties in Floppy eyelid syndrome. *Cornea*. 2015;34(5):521–524. doi: 10.1097/ICO.0000000000000396
29. Culbertson WW, Tseng SC. Corneal disorders in Floppy eyelid syndrome. *Cornea*. 1994;13(1):33–42. doi: 10.1097/00003226-199401000-00007

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Креницына Екатерина Аркадьевна;

адрес: Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11А;

e-mail: eka-krin@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9882-2154>

Соавтор:

Груша Ярослав Олегович, д.м.н., профессор;

e-mail: grusha-y@mail.ru; eLibrary SPIN: 6595-4029;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6461-8243>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Ekaterina A. Krinitsyna;

address: 11A Rossolimo str., Moscow, 119021, Russia;

e-mail: eka-krin@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9882-2154>

Co-author:

Yaroslav O. Grusha, MD, PhD, Professor;

e-mail: grusha-y@mail.ru; eLibrary SPIN: 6595-4029;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6461-8243>

ОПЫТ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДЕКОМПРЕССИИ НАДЛОПАТОЧНОГО НЕРВА

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

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

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

Обоснование. Нейропатия надлопаточного нерва является достаточно распространенной патологией, развивающейся вследствие тракционной травмы нерва или его компрессии в области вырезки лопатки. При неэффективности консервативной терапии стандартным вмешательством в таких случаях является невролиз (декомпрессия) надлопаточного нерва в области вырезки лопатки. Это вмешательство возможно выполнять как открытым, так и эндоскопическим способом. **Цель исследования** — отследить результаты эндоскопической декомпрессии надлопаточного нерва в области вырезки лопатки на сроке наблюдения 6 мес после операции. **Методы.** За период с 2015 по 2021 год нами прооперировано 10 пациентов с клинической картиной посттравматической нейропатии надлопаточного нерва. Средний возраст пациентов составил $52,3 \pm 11,8$ года. Всем пациентам были выполнены артроскопия плечевого сустава, субакромиального пространства и декомпрессия надлопаточного нерва в области вырезки лопатки. **Результаты.** По визуальной аналоговой шкале интенсивность болевого синдрома до операции в среднем составила 6 см, через 6 мес после операции боль уменьшилась в среднем до 2 см. По шкале неспособности верхних конечностей DASH степень дисфункции плечевого сустава до операции была 70 баллов, через 6 мес после операции — в среднем 10 баллов. Амплитуда движений в плечевом суставе до операции находилась в следующем диапазоне: сгибание — $155 \pm 30,4^\circ$, отведение — $140 \pm 42^\circ$, наружная ротация — $12 \pm 5,6^\circ$; через 6 мес после операции в среднем возросла до $174 \pm 15,6^\circ$, $175 \pm 14,4^\circ$ и $48 \pm 9^\circ$ соответственно. **Заключение.** Полученные результаты позволяют охарактеризовать методику эндоскопической декомпрессии надлопаточного нерва как малотравматичную и эффективную, создающую условия для восстановления функции надлопаточного нерва и плечевого сустава, устранения болевого синдрома в области плеча.

Ключевые слова: надлопаточный нерв; эндоскопический невролиз; декомпрессия; нейропатия; нейропатический болевой синдром; артроскопия плечевого сустава.

Для цитирования: Беляк Е.А., Пасхин Д.Л., Лазко Ф.Л., Призов А.П., Лазко М.Ф., Загородний Н.В., Асратян С.А. Опыт эндоскопической декомпрессии надлопаточного нерва. Клиническая практика. 2022;13(2):51–58. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract108285>

Поступила 25.05.2022

Принята 15.06.2022

Опубликована 24.06.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Нейропатия надлопаточного нерва — это патология, которая является причиной болевого синдрома в области плеча и лопатки, приводит к нарушению функции плечевого сустава, ограничению в основном наружной ротации в суставе [1]. Чаще всего посттравматическая нейропатия развивается вследствие тракционного повреждения нерва либо его компрессии окружающими тканями [2]. Компрессия нерва обычно происходит в зоне анатомически узкого пространства — в области вырезки лопатки, где нерв проходит между вырезкой и поперечной связкой лопатки. Довольно час-

то нейропатия надлопаточного нерва сочетается с внутрисуставной патологией плечевого сустава — фиброзно-хрящевой губой, вращательной манжетой плеча, сухожилием длинной головки двуглавой мышцы плеча, субакромиального пространства [3].

Консервативное лечение нейропатии надлопаточного нерва приоритетно и включает в себя лечебную физкультуру, физиотерапевтическое лечение, противовоспалительные и обезболивающие препараты и др. Консервативная терапия достаточно часто дает хороший клинический результат, который можно дополнить противовоспалительными блокадами.

EXPERIENCE OF ENDOSCOPIC DECOMPRESSION OF THE SUPRASCAPULAR NERVE

© E.A. Belyak^{1,2}, D.L. Pashkin², F.L. Lazko^{1,2}, A.P. Prizov^{1,2}, M.F. Lazko^{1,2}, N.V. Zagorodniy¹, S.A. Asratyan²

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

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

Background: Suprascapular nerve neuropathy is a commonly spread pathology, caused by a traction force trauma or compression in the scapular notch area. In the case of a conservative treatment failure, a standard surgical procedure is neurolysis (decompression) of the suprascapular nerve in the scapular notch. This procedure can be done in an open manner or endoscopically. **Aims:** to evaluate the results of endoscopic decompression of the suprascapular nerve in the scapular notch area at a 6 months follow-up. **Methods:** We operated 10 patients with the clinical picture of posttraumatic suprascapular nerve neuropathy in the period from 2015 to 2021. The mean age of patients was 52.3 ± 11.8 . All the patients underwent the shoulder joint and subacromial space arthroscopy, and decompression of the suprascapular nerve in the scapular notch area. **Results:** According to the VAS-scale, the severity of pain syndrome before the surgery was 6 cm, while in 6 months after the surgery it decreased to 2 cm. According to the DASH scale, the dysfunction of the of shoulder joint before the surgery was 70 points, in 6 months after the surgery it decreased to 10 points. The range of motion in the shoulder joint before the surgery was: flexion $155 \pm 14,4^\circ$, abduction $140 \pm 42^\circ$, external rotation $12 \pm 5,6^\circ$; 6 months after the surgery we observed: flexion $174 \pm 15,6^\circ$, abduction $175 \pm 14,4^\circ$, external rotation $48 \pm 9^\circ$. **Conclusion:** The obtained results let us characterize the method of endoscopic decompression of the suprascapular nerve as a low-traumatic and effective technique, which promotes restoration of the function of the suprascapular nerve and shoulder joint, and elimination of pain syndrome from the shoulder area.

Keywords: suprascapular nerve; endoscopic neurolysis; decompression; neuropathic pain syndrome; shoulder arthroscopy.

For citation: Belyak EA, Pashkin DL, Lazko FL, Prizov AP, Lazko MF, Zagorodniy NV, Asratyan SA. Experience of Endoscopic Decompression of the Suprascapular Nerve. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(2):51–58. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract108285>

Submitted 25.05.2022

Revised 15.06.2022

Published 24.06.2022

При неэффективности консервативного лечения применяются инвазивные методы. Как лечебные опции могут рассматриваться методы интервенционного лечения боли — блокады с глюкокортикостероидами или радиочастотная абляция надлопаточного нерва в импульсном режиме. В большинстве случаев клиническая картина регрессирует на фоне консервативной терапии [4]. Стандартным хирургическим вмешательством при посттравматической нейропатии надлопаточного нерва являются невролиз и декомпрессия в области вырезки лопатки.

С развитием эндоскопической техники большое распространение получил эндоскопический субакромиальный невролиз. Малоинвазивный эндоскопический доступ имеет ряд преимуществ по сравнению с открытой хирургией, а именно меньшую травматизацию тканей, хороший космети-

ческий результат, возможность одномоментной коррекции внутрисуставной патологии. Имеются публикации как в зарубежной, так и отечественной литературе о результатах эндоскопической декомпрессии. Так, P.C. Nolte с соавт. [5] в 2020 г. сообщили об успешном опыте эндоскопической декомпрессии у 19 пациентов с нейропатией надлопаточного нерва. С. Prenaud с соавт. [6] сообщили об успешном опыте эндоскопической декомпрессии надлопаточного нерва под ультразвуковой ассистенцией. В отечественной литературе также имеются сообщения об опыте эндоскопической декомпрессии надлопаточного нерва [7, 8]. В нашей клинической практике эндоскопическая декомпрессия надлопаточного нерва применялась с 2015 г., и за время наблюдения набралась определенная группа пациентов, которая позволила оценить степень эффективности данного метода лечения.

Цель исследования — отследить результаты эндоскопической декомпрессии надлопаточного нерва в области вырезки лопатки на сроке наблюдения 6 мес после операции.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное наблюдательное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с посттравматической нейропатией надлопаточного нерва, хроническим болевым синдромом в области плеча на протяжении более 3 мес с момента травмы без значимого эффекта от консервативной терапии; отсутствие значимой патологии в области плечевого сустава, которая требовала бы реконструктивной хирургии (шов вращательной манжеты плеча, рефиксация фиброзно-хрящевой губы гленоида), а также отсутствие признаков остеоартроза плечевого сустава или его начальные стадии (0–1 по Kellgren–Lawrence).

Условия проведения

Исследование проводилось на кафедре травматологии и ортопедии Медицинского института РУДН на базе ГКБ имени Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы.

Продолжительность исследования

С 2015 по 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Клинический осмотр пациентов включал оценку неврологического и ортопедического статуса. Пациенты жаловались на боль в области плечевого сустава и лопатки, ограничение движений в суставе, особенно наружной ротации. Интенсивность болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), функцию плечевого сустава — по шкале DASH (Disability of arm, shoulder and hand — *инвалидность руки, плеча и кисти*); измеряли амплитуду движений в плечевом суставе [9–11]. В дообследование входили рентгенография плечевого сустава в двух проекциях, магнитно-резонансная томография плечевого сустава, стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) надлопаточного нерва.

Приведенный выше объем клинико-инструментального обследования позволил подтвердить компрессию надлопаточного нерва, выявить сопутствующую внутрисуставную патологию.

Операцию выполняли в положении пациента «пляжное кресло» под общей анестезией (эндотрахеальный наркоз). Производили разметку анатомических ориентиров, в проекции «мягкой точки» выполняли стандартный задний доступ в полость плечевого сустава, запускали систему подачи физиологического раствора. Выполняли лечебно-диагностическую артроскопию плечевого сустава с ревизией внутрисуставных структур, стандартный передний порт в области ротаторного интервала и вводили рабочий инструмент. Двум пациентам в связи с явлениями хронического теносиновита сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча была выполнена тенотомия. Трем пациентам с выявленными дегенеративными изменениями сухожилия вращательной манжеты плеча без ее разрыва выполнен дебридмент измененных участков вращательной манжеты плеча при помощи шейвера. Далее артроскоп переводили в субакромиальное пространство, выполняли латеральный доступ для введения рабочего инструмента. Производили бурсэктомию, мягкотканную субакромиальную декомпрессию, а также визуализацию акромиального отростка лопатки, коракромиальной связки, сухожилий вращательной манжеты плеча. Далее производили верхний релиз сухожилия надостной мышцы, удаление жировой и спаечной ткани под акромиальным отростком лопатки, постепенное смещение артроскопа и рабочего инструмента в медиальном направлении. В верхней части операционного поля определяли акромиально-ключичный сустав и акромиальный конец ключицы. Далее артроскоп переводили в латеральный порт, выполняли дополнительный переднелатеральный доступ для рабочего инструмента. Продолжали релиз тканей по верхнему и переднему краю надостной мышцы. Дойдя до области вырезки лопатки, устанавливали дополнительный доступ Невайзера под контролем спинальной иглы в треугольнике между ключицей и акромиальным отростком лопатки, куда вводили рабочий инструмент [12]. Схематично расположение артроскопа и инструмента представлено на рис. 1. Интраоперационное фото расположения портов и инструментов представлено на рис. 2.

Осуществляли удаление жировой и рубцовой ткани в этой области при помощи шейвера и аблятора, визуализировали поперечную связку лопатки, вырезку лопатки и надлопаточный нерв. Как правило, отмечали рубцово-спаечный процесс в области поперечной связки и вырезки ло-

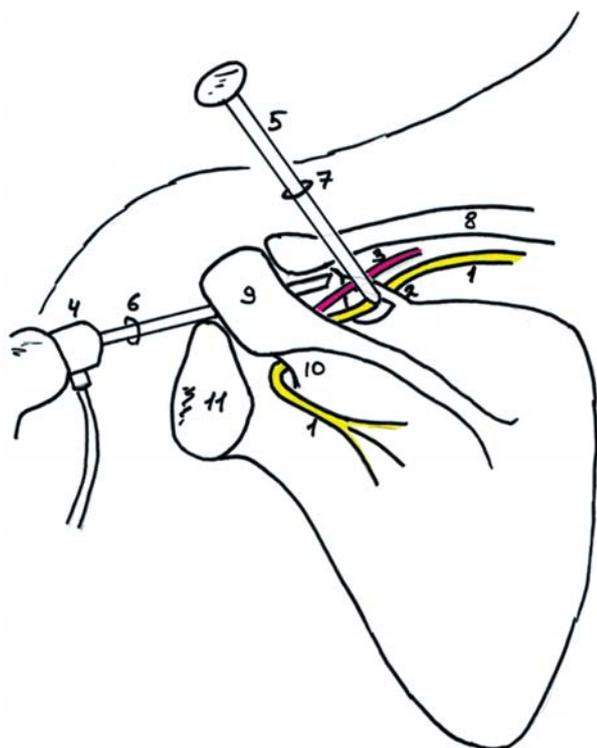


Рис. 1. Схема расположения артроскопа и инструмента при эндоскопической декомпрессии надлопаточного нерва в области вырезки лопатки: 1 — надлопаточный нерв; 2 — поперечная связка лопатки; 3 — надлопаточная артерия; 4 — артроскоп; 5 — обтуратор; 6 — латеральный порт; 7 — порт Невайзера; 8 — ключица; 9 — акромиальный отросток лопатки; 10 — ость акромиального отростка лопатки; 11 — суставной отросток лопатки.

Fig. 1. Scheme of camera and instrument position at endoscopic suprascapular nerve decompression in notch area: 1 — suprascapular nerve; 2 — transverse ligament; 3 — suprascapular artery; 4 — arthroscope; 5 — obturator; 6 — lateral portal; 7 — Neviaser portal; 8 — clavicle; 9 — acromion; 10 — spina of a scapula; 11 — glenoid.

патки. Отмечали также утолщение и уплотнение собственно поперечной связки лопатки. Основным этапом декомпрессии надлопаточного нерва заключался в рассечении поперечной связки лопатки, для чего кончик обтуратора подводили под связку, и, поднимая его вверх, производили ее разрыв. Как правило, процедура не требовала значимых усилий и выполнялась без технических трудностей (рис. 3). После этого окончательно освобождали нерв и визуализировали в области вырезки (рис. 4).

Во время операции мягкие ткани и подкожно-жировая клетчатка умеренно инфильтрировались физиологическим раствором, который яв-



Рис. 2. Расположение камеры и инструмента при выполнении эндоскопической декомпрессии надлопаточного нерва.

Fig. 2. Placement of camera and instrument during endoscopic suprascapular nerve decompression.

лялся средой для выполнения эндоскопического вмешательства.

По завершении вмешательства производили ушивание операционных ран, фиксацию конечности в косыночной повязке. Уже на следующий день после операции иммобилизацию прекращали, и пациент начинал разработку движений в плечевом суставе. После операции пациенты находились в стационаре 2–3 дня, далее выписывались на амбулаторное реабилитационное лечение.

Исходы исследования

Основной исход исследования: уменьшение болевого синдрома в области плечевого сустава, восстановление функции верхней конечности.

Дополнительные исходы исследования: восстановление амплитуды движений в плечевом суставе.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен комитетом по этике Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (№ 7 от 21.04.2022).

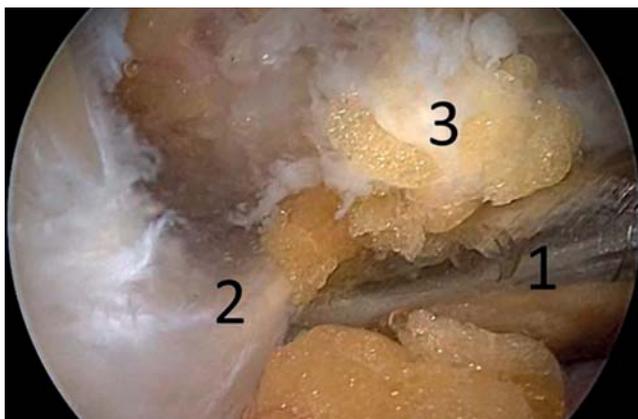


Рис. 3. Рассечение поперечной связки лопатки: 1 — обтуратор; 2 — поперечная связка лопатки; 3 — жировая ткань.

Fig. 3. Performing the cutting of transverse ligament: 1 — obturator; 2 — transverse ligament; 3 — fat tissue.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В наше исследование вошли 10 пациентов с посттравматической нейропатией надлопаточного нерва, среди которых было 6 мужчин и 4 женщины. Средний возраст пациентов составил $52,3 \pm 11,8$ лет. Все пациенты отметили в анамнезе наличие низкоэнергетической травмы области плечевого сустава: падение на область плеча и верхнюю конечность, удар в область плеча, неловкое движение или перегрузка при занятиях спортом. Во всех случаях была подтверждена анатомическая целостность надлопаточного нерва с признаками его компрессии в области вырезки лопатки. Из сопутствующей суставной патологии у 3 пациентов выявлены дегенеративные повреждения вращательной манжеты плеча без отрыва сухожилий от большого бугорка с формированием субакромиального импинджмент-синдрома, у 2 пациентов имелся теносиновит сухожилия длинной головки бицепса. По шкале ВАШ интенсивность болевого синдрома до операции в среднем составила 6 см, по шкале DASH степень дисфункции плечевого сустава до операции — 70 баллов. Амплитуда движений в плечевом суставе до операции была следующей: сгибание — $155 \pm 30,4^\circ$, отведение — $140 \pm 42^\circ$, наружная ротация — $12 \pm 5,6^\circ$.

Основные результаты исследования

Послеоперационный период протекал гладко у всех пациентов. Мы не встретили осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде. Все послеоперационные раны зажили первичным натяжением.

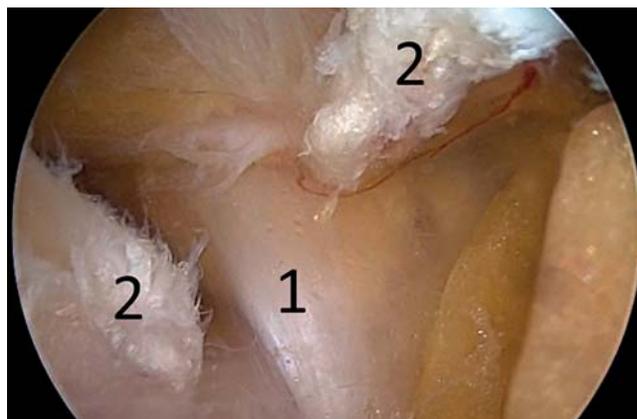


Рис. 4. Эндоскопическая картина после рассечения поперечной связки: 1 — надлопаточный нерв; 2 — поперечная связка лопатки.

Fig. 4. Endoscopic view after cutting of transverse ligament: 1 — suprascapular nerve; 2 — transverse ligament.

Пациенты проходили реабилитационное лечение в условиях лечебно-реабилитационных центров г. Москвы.

Спустя 6 мес с момента операции проводили контрольный клинический осмотр пациентов с оценкой по шкалам ВАШ и DASH, контрольную ЭНМГ. На осмотре все пациенты отмечали значительное уменьшение болевого синдрома в области плечевого сустава и улучшение его функции. Клинически отмечали увеличение амплитуды движений в плечевом суставе. По шкале ВАШ интенсивность болевого синдрома составила 2 см, по шкале DASH — 10 баллов. Амплитуда движений в плечевом суставе возросла: сгибание — $174 \pm 15,6^\circ$, отведение — $175 \pm 14,4^\circ$, наружная ротация — $48 \pm 9^\circ$. По данным стимуляционной ЭНМГ отмечали положительную динамику в виде нарастания амплитуды М-ответа (рис. 5).

Данные по шкалам представлены в табл. 1.

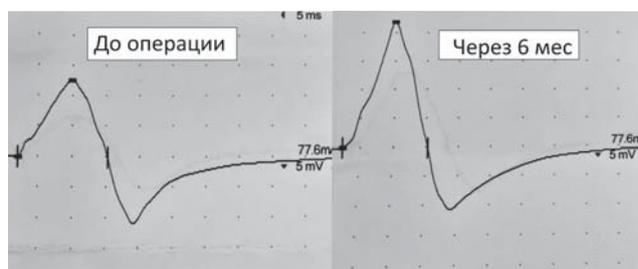


Рис. 5. Динамика увеличения М-ответа по данным стимуляционной электронейромиографии надлопаточного нерва через 6 мес после операции.

Fig. 5. Dynamics of increasing of M-answer according to stimulating electroneuromyography of suprascapular nerve 6 months after surgery.

Таблица 1 / Table 1

Данные по шкалам визуальной аналоговой (ВАШ) и неспособности верхних конечностей (DASH) до и через 6 мес после операции /

Data on the scales of visual analog (VAS) and upper limb disability (DASH) before and 6 months after surgery

Пациент	Сопутствующая суставная патология	ВАШ, см		DASH, балл	
		До операции	Через 6 мес	До операции	Через 6 мес
1	Нет	6	1	74	8
2	Нет	6	3	65	13
3	Теносиновит сухожилия бицепса	7	2	60	9
4	Тендиноз сухожилий ВМП	6	1	70	10
5	Нет	6	2	78	6
6	Нет	4	2	68	14
7	Теносиновит сухожилия бицепса	7	4	72	8
8	Тендиноз сухожилий ВМП	7	2	66	12
9	Нет	6	1	77	8
10	Тендиноз сухожилий ВМП	5	2	70	12

Примечание. ВМП — вращательная манжета плеча.

Note: ВМП — rotator cuff of the shoulder.

ОБСУЖДЕНИЕ

В случаях динамической компрессии надлопаточного нерва консервативное лечение дает хорошие результаты. Уменьшение боли достигается более чем в 80% случаев, и почти все пациенты могут вернуться к полноценной повседневной активности в течение 3 мес. Вместе с тем литературные данные показывают, что консервативная терапия, как правило, имеет плохие результаты у пациентов, у которых симптомы нейропатии наблюдаются более 6 мес, у больных с атрофией подостной и надостной мышц, объемным воздействием на нерв параартикулярных образований и массивными разрывами вращательной манжеты плеча. В таких случаях необходимо рассматривать раннее хирургическое вмешательство, поскольку задержка декомпрессии нерва может привести к неполному восстановлению функции плеча. В целом считается, что пациентам консервативную терапию необходимо проводить перед операцией в течение 6 мес при отсутствии мышечной гипотрофии и максимум 3 мес при уменьшении объема надостной и подостной мышц [13].

Хирургическая декомпрессия надлопаточного нерва на уровне вырезки лопатки в большинстве опубликованных работ обеспечивает хорошее восстановление функции верхней конечности в виде уменьшения интенсивности болевого синдрома и увеличения силы надостной мышцы [13, 14]. Так, в работе А.А. Shah с соавт. [15] в 71% случаев боле-

вой синдром по шкале ВАШ статистически значительно снизился ($p=0,0001$).

Эндоскопический метод декомпрессии надлопаточного нерва является относительно новым методом, но уже на данный момент его следует считать золотым стандартом. Эндоскопическая декомпрессия предлагает ряд преимуществ по сравнению с традиционным открытым методом, включая более быструю реабилитацию и уменьшение послеоперационной боли. Кроме того, эндоскопия позволяет лучше визуализировать анатомию надлопаточного нерва и артерии в вырезке лопатки, корректировать сопутствующую внутрисуставную патологию [16–18].

P.C. Nolte с соавт. [5] ретроспективно отслежили результаты артроскопической декомпрессии надлопаточного нерва без внутрисуставной патологии, в которой результаты по шкале QuickDASH составили $28,7 \pm 17,2$ до операции в сравнении с $12,7 \pm 17,1$ ($p=0,028$) после операции. Медиана послеоперационной удовлетворенности составила 9 (от 1 до 10), при этом 8 (50%) пациентов оценили удовлетворенность ≥ 9 . Осложнений не наблюдалось, и ни одному пациенту не выполнялась ревизионная операция.

F.B. Davis с соавт. [19] ретроспективно проанализировали 112 историй болезни. Всем пациентам была выполнена артроскопическая декомпрессия надлопаточного нерва по поводу хронического болевого синдрома в плече. Во всех случаях отмече-

но уменьшение болевого синдрома по шкале ВАШ и увеличение силы надостной и подостной мышц. Осложнений не было. Схожие результаты получили и мы в своем исследовании.

Как уже было упомянуто выше, в отечественной литературе имеются два сообщения об опыте эндоскопической декомпрессии надлопаточного нерва: так, в 2018 г. С.В. Архипов с соавт. [7] поделились успешным, без осложнений опытом эндоскопической декомпрессии надлопаточного нерва у 12 пациентов, преимущественно профессиональных спортсменов; двумя годами позже исследовательская группа ЦИТО под руководством А.К. Орлецкого [8] сообщила об успешной эндоскопической декомпрессии надлопаточного нерва у 11 пациентов.

Ограничения исследования

Исследование носило ряд ограничений: малая выборка пациентов, ретроспективный характер, наличие у ряда пациентов сочетанной суставной патологии, что делало выборку не вполне однородной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика эндоскопической декомпрессии надлопаточного нерва в ассоциации с артроскопией плечевого сустава в нашем исследовании показала хорошие клинические результаты при лечении пациентов с посттравматической нейропатией надлопаточного нерва и сопутствующей внутрисуставной патологией.

Эндоскопическая декомпрессия обладает хорошим косметическим результатом, меньше травмирует мягкие ткани, позволяет начать ранний реабилитационный протокол. Все компоненты операции проходили с использованием стандартного артроскопического оборудования.

Полученные результаты позволяют нам рекомендовать методику эндоскопической декомпрессии надлопаточного нерва к использованию в практике врачам травматологам-ортопедам и нейрохирургам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *Е.А. Беляк, Д.Л. Пасхин, М.Ф. Лазко* — лечение пациентов, проведение операций; *Е.А. Беляк, А.П. Призов* — сбор и анализ инструментальных исследований; *Е.А. Беляк, Ф.Л. Лазко, С.А. Асратян, Н.В. Загородний* — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *Е.А. Беляк, Д.Л. Пасхин,*

Ф.Л. Лазко — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. *E.A. Belyak, D.L. Pashkin, M.F. Lazko* — treatment of patients, performing surgeries; *E.A. Belyak, A.P. Prizov* — forming data and analysis of instrumental studies; *E.A. Belyak, F.L. Lazko, S.A. Asratyan, N.V. Zagorodniy* — processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; *E.A. Belyak, D.L. Pashkin, F.L. Lazko* — search and analytical work, discussion of the results of the study, writing the text of the article. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

Funding source. The study had no sponsorship.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sun Y, Wang C, Kwak JM, et al. Suprascapular nerve neuropathy leads to supraspinatus tendon degeneration. *J Orthop Sci.* 2020;25(4):588–594. doi: 10.1016/j.jos.2019.09.020
- Reece CL, Varacallo M, Susmarski A. Suprascapular nerve injury. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Schröder CP, Lundgreen K, Kvaekstad R. Paralabral cysts of the shoulder treated with isolated labral repair: effect on pain and radiologic findings. *J Shoulder Elbow Surg.* 2018;27(7):1283–1289. doi: 10.1016/j.jse.2017.12.022
- Pinto RD, Pinto JM, Loureiro MC, et al. Ultrasound-guided pulsed radiofrequency for chronic shoulder pain: a prospective study. *Braz J Anesthesiol.* 2021;S0104-0014(21)00334-1. doi: 10.1016/j.bjane.2021.08.006
- Nolte PC, Woolson TE, Elrick BP, et al. Clinical outcomes of arthroscopic suprascapular nerve decompression for suprascapular neuropathy. *Arthroscopy.* 2021;37(2):499–507. doi: 10.1016/j.arthro.2020.10.020
- Prenaud C, Loubeyre J, Soubeyrand M. Decompression of the suprascapular nerve at the suprascapular notch under combined arthroscopic and ultrasound guidance. *Sci Rep.* 2021;11(1):18906. doi: 10.1038/s41598-021-98463-1

7. Архипов С.В., Лычагин А.В., Дрогин А.Р., и др. Туннельный синдром (нейропатия) надлопаточного нерва // *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2018. № 2. С. 87–98. [Arkhipov SV, Lychagin AV, Drogina AR, et al. Tunnel syndrome (neuropathy) of the supra-scapular nerve. *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2018;(2):87–98. (In Russ).] doi: 10.17238/issn2226-2016.2018.2.87-97
8. Орлецкий А.К., Тимченко Д.О., Гордеев Н.А., Крылов С.В. Лечение нейропатии надлопаточного нерва // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2020. Т. 27, № 3. С. 27–31. [Orletsky AK, Timchenko DO, Gordeev NA, Krylov SV. Treatment of supra-scapular nerve neuropathy. *Bulletin of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov*. 2020;27(3):27–31. (In Russ).] doi: 10.17816/vto202027327-31
9. Roy JS, MacDermid JC, Woodhouse LJ. Measuring shoulder function: a systematic review of four questionnaires. *Arthr Rheum*. 2009;61(5):623–632. doi: 10.1002/art.24396
10. Aids to the examination of the peripheral nervous system. 4-th edition. London: Elsevier Saunders; 2000.
11. Reed MD, van Nostran W. Assessing pain intensity with the visual analog scale: a plea for uniformity. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(3):241–244. doi: 10.1002/jcph.250
12. Neviaser TJ. Arthroscopy of the shoulder. *Orthop Clin North Am*. 1987;18(3):361–372.
13. Moen TC, Babatunde OM, Hsu SH, et al. Suprascapular neuropathy: what does the literature show? *J Shoulder Elbow Surg*. 2012;21(6):835–846. doi: 10.1016/j.jse.2011.11.033
14. Plancher KD, Petterson SC. Posterior shoulder pain and arthroscopic decompression of the suprascapular nerve at the transverse scapular ligament. *Oper Tech Sports Med*. 2014;22:73–87.
15. Shah AA, Butler RB, Sung SY, et al. Clinical outcomes of suprascapular nerve decompression. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011;20(6):975–982. doi: 10.1016/j.jse.2010.10.032
16. Romeo AA, Ghodadra NS, Salata MJ, Provencher MT. Arthroscopic suprascapular nerve decompression: indications and surgical technique. *J Shoulder Elbow Surg*. 2010; 19(2 Suppl):118–123. doi: 10.1016/j.jse.2010.01.006
17. Kostretzis L, Theodoroudis I, Boutsiadis A, et al. Suprascapular nerve pathology: a review of the literature. *Open Orthop J*. 2017;11:140–153. doi: 10.2174/1874325001711010140
18. Bozzi F, Alabau-Rodriguez S, Barrera-Ochoa S, et al. Suprascapular neuropathy around the shoulder: a current concept review. *J Clin Med*. 2020;9(8):2331. doi: 10.3390/jcm9082331
19. Davis FB, Katsuura Y, Dorizas JA. A retrospective review of 112 patients undergoing arthroscopic suprascapular nerve decompression. *J Orthop*. 2019;19:31–35. doi: 10.1016/j.jor.2019.11.048

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Беляк Евгений Александрович, к.м.н.;
адрес: Россия, 117198, Москва,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6;
е-mail: belyakevgen@mail.ru; eLibrary SPIN: 7337-1214;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2542-8308>

Соавторы:

Пасхин Дмитрий Львович;
е-mail: yas-moe@mail.ru; eLibrary SPIN: 8930-1390;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3915-7796>

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

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

Лазко Максим Федорович;
е-mail: maxim_lazko@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6346-824X>

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

Асратян Саркис Альбертович, к.м.н.;
е-mail: dr.sako@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-4249>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Evgeniy A. Belyak, MD, PhD;
address: 6, Miklukho-Maklaya street,
Moscow, 117198, Russia;
е-mail: belyakevgen@mail.ru; eLibrary SPIN: 7337-1214;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2542-8308>

Co-authors:

Dmitry L. Pashin;
е-mail: yas-moe@mail.ru; eLibrary SPIN: 8930-1390;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3915-7796>

Fedor L. Lazko, MD, PhD;
е-mail: fedor_lazko@mail.ru; eLibrary SPIN: 8504-7290;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>

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

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

Nikolay V. Zagorodniy, MD, PhD, correspondent member
of Russia Academy of Science;
е-mail: zagorodniy51@mail.ru; eLibrary SPIN: 6889-8166;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

Sarkis A. Asratyan, MD, PhD;
е-mail: dr.sako@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-4249>

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

© О.Ю. Стукалова¹, А.А. Поликарпов², Р.В. Ищенко³, З.Х. Шугушев^{1, 4}

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

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

⁴ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Обоснование. В настоящее время проблема лечения распространенных форм колоректального рака не теряет своей актуальности ввиду постоянного роста заболеваемости. Системная химиотерапия является основным методом лечения больных с нерезектабельными метастазами в печень. Однако большую проблему в современной онкологии представляет вопрос дальнейшей лечебной тактики пациентов с химиорезистентными метастазами. **Цель исследования** — оценить значимость регионарной химиотерапии в лечении больных колоректальным раком с химиорезистентными метастазами в печени. **Методы.** В ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» и ЦКБ «РЖД-Медицина» были пролечены 36 пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени. Всем пациентам проведение системной химиотерапии было признано нецелесообразным в связи с развитием химиорезистентности или высокой степени токсичности. Пациентам проводилась регионарная химиотерапия — химиоинфузия и/или химиоэмболизация печеночной артерии. **Результаты.** Оценка результатов лечения выполнялась при помощи шкалы RECIST 1.1. Через 6 мес у 1 (2,8%) больного получен частичный ответ, у 29 (80,5%) пациентов диагностирована стабилизация, у 6 (16,7%) — прогрессирование. Через один год наблюдения у 21 (58,3%) пациента выявлена стабилизация опухолевого процесса, у 15 (41,7%) — прогрессия. В сроки наблюдения до одного года в 2 (5,6%) случаях зафиксирован летальный исход на фоне системного прогрессирования онкологического заболевания. Годичная выживаемость пациентов составила 83,3%, общая выживаемость — 22 мес. **Заключение.** Применение методов интервенционной радиологии показало свою эффективность у больных с нерезектабельными химиорезистентными метастазами колоректального рака в печень.

Ключевые слова: колоректальный рак; рак толстой кишки; химиоэмболизация; эмболизация печеночной артерии; метастазы печени.

Для цитирования: Стукалова О.Ю., Поликарпов А.А., Ищенко Р.В., Шугушев З.Х. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении больных с метастазами колоректального рака в печени после прекращения системной химиотерапии. *Клиническая практика*. 2022;13(2):59–65. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract108552>

Поступила 05.06.2022

Принята 10.06.2022

Опубликована 20.06.2022

ОБОСНОВАНИЕ

На сегодняшний день колоректальный рак продолжает занимать лидирующую позицию среди онкологической заболеваемости [1–3]. Несмотря на совершенствование диагностики, внедрение скрининговых программ, оптимизацию методов амбулаторной диагностики для раннего выявления опухолей толстой кишки, заболеваемость колоректальным раком продолжает неуклонно расти. Общеизвестно, что главной причиной смерти больных

злокачественными опухолями толстой кишки является диссеминация опухолевого процесса, которая в 20–60% случаев проявляется метастатическим поражением печени [4]. Методом выбора лечения таких больных служит резекция печени, однако только в 10–30% метастазы в печени являются радикально (R0) резектабельными [5].

Современные режимы и схемы химиотерапии в сочетании с индивидуализацией лечения, основанной на молекулярном типе колоректального

X-RAY-ENDOVASCULAR INTERVENTIONS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LIVER METASTASES OF COLORECTAL CANCER AFTER THE TERMINATION OF SYSTEMIC CHEMOTHERAPY

© O.Yu. Stukalova¹, A.A. Polikarpov², R.V. Ishchenko³, Z.Kh. Shugushev^{1, 4}

¹ Central Clinical Hospital «RZD-Medicine», Moscow, Russian Federation

² Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Background: At present, the problem of treating common forms of colorectal cancer does not lose its relevance due to the increase in its incidence. Systemic chemotherapy is the main line of treatment for patients with unresectable liver metastases. However, a significant problem of modern oncology is the further treatment tactics for patients with chemoresistant metastases. **Aims:** to improve the treatment results for patients with chemoresistant liver metastases of colorectal cancer. **Method:** 36 patients with unresectable liver metastases of colorectal cancer were treated at the Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies and the «RZD-Medicine» Central Clinical Hospital. For all the patients, systemic chemotherapy was considered unreasonable due to the development of chemoresistance or a high degree of toxicity. The patients underwent regional chemotherapy — chemoinfusion and/or chemoembolization of the hepatic artery. **Results:** The treatment evaluation was performed using the RECIST 1.1 scale. After 6 months, a partial response was reached in 1 patient (2.8%), stabilization was observed in 29 (80.5%) patients, and 6 patients (16.7%) had the disease progression. In 2 (5.6%) cases, a lethal outcome was observed against the background of the systemic progression of the oncological disease. One year later, stabilization of the malignant process was detected in 21 (58.3%) cases, progression was detected in 15 (41.7%) cases. A one-year survival of patients was 83.3%, the overall survival — 22 months. **Conclusion:** The use of interventional radiology methods has shown its effectiveness in patients with unresectable chemoresistant liver metastases of colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer; colon cancer; chemoembolization; hepatic artery embolization; liver metastases.

For citation: Stukalova OYu, Polikarpov AA, Ishchenko RV, Shugushev ZKh. X-ray-endovascular interventions in the treatment of patients with liver metastases of colorectal cancer after the termination of systemic chemotherapy. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(2):59–65. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract108552>

Submitted 05.06.2022

Revised 10.06.2022

Published 20.06.2022

рака, позволяют добиться выживаемости больных до 18–22 мес [6, 7]. У больных на фоне системной химиотерапии помимо лечебного воздействия нередко развиваются токсические осложнения различной степени тяжести или химиорезистентность [8], в связи с чем клиницистам приходится прерывать специфическое противоопухолевое лечение или редуцировать дозы химиопрепаратов. Без специального противоопухолевого лечения продолжительность жизни больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени не превышает 12 мес [9]. В подобных случаях применение регионарных методов лечения остается единственным способом продления жизни больным. По данным многочисленных исследований,

подключение методов интервенционной хирургии к системной химиотерапии у больных с химиорезистентными метастазами печени позволяет получить ответ в 65–88% случаев и увеличить медиану продолжительности жизни до 25–33 мес [10, 11].

Цель исследования — оценить значимость регионарной химиотерапии в лечении больных колоректальным раком с химиорезистентными метастазами.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное исследование медицинской документации 36 пролеченных пациентов с нерезектабельными химиорезистентными колоректальными метастазами в печень.

Критерии соответствия

В исследование включены данные пациентов с морфологически подтвержденным колоректальным раком с нерезектабельными метастазами в печень после прекращения системной химиотерапии ввиду развития резистентности или высокой степени токсичности.

Условия проведения

Исследование выполнено на базах Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова (Санкт-Петербург) и ЦКБ «РЖД-Медицина» (Москва).

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования — 10 лет (с 2012 по 2022 г.).

Описание медицинского вмешательства

После установления факта химиорезистентности или развития химиотоксичности тяжелой степени пациентов направляли на регионарную химиотерапию (РХТ). Всем больным выполнялась диагностическая ангиография бедренным доступом по Сельдингеру. Во время ангиографии определяли строение артериального печеночного русла, проходимость воротной вены, локализацию и степень метастатического поражения, тип опухолевой васкуляризации; производили оценку возможности проведения селективного локального лечения. При гиповаскулярных очагах и типичной артериальной анатомии пациентам проводилась химиоинфузия печеночной артерии (ХИПА), при выявлении гипervasкулярных очагов — масляная химиоэмболизация печеночной артерии (МХЭПА) или химиоэмболизация насыщенными микросферами (ХЭПА), при вариантной анатомии с несколькими питающими опухоль артериями — комбинация МХЭПА+ХИПА. В качестве цитостатика использовались следующие препараты: митомицин С (резервный препарат), иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил.

Исходы исследования

Первичной конечной точкой исследования является оценка эффективности проведенного лечения, которая выражается в общей выживаемости больных на фоне проведения регионарной химиотерапии.

Методы регистрации исходов

Динамическая оценка проводимого лечения — по шкале RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria

in Solid Tumors), оценка соматического состояния пациентов — по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза не проводилась. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство. Каждый клинический случай обсуждался на онкологическом консилиуме.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ результатов исследования проводился путем выражения абсолютных величин, а также процентных показателей по отношению к выборке.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены ретроспективные данные о 36 пролеченных пациентах с нерезектабельными колоректальными метастазами в печень после проведения системной химиотерапии. Возраст больных составил от 40 до 76 лет, из них мужчин — 21 (58,3%), женщин — 15 (41,7%). На первом этапе комплексного лечения всем пациентам выполнено оперативное вмешательство, направленное на удаление первичной опухоли (табл. 1).

У всех больных опухоль имела строение аденокарциномы низкой степени злокачественности (G2). Согласно стадированию TNM¹, больные были распределены следующим образом: стадия T3 диагностирована у 28 (77,8%), T4 — у 8 (22,2%). В 22 (61,1%) случаях диагностированы синхронные, а в 14 (38,9%) — метакронные метастазы в печень. У пациентов с изначальной стадией M0 медиана от резекции толстой кишки до прогрессирования (появление метастазов в печени) составила 16,2 мес. Метастазы печени колоректального рака морфологически подтверждены с помощью чрескожной аспирационной биопсии в 19 (52,8%) случаях и щипковой интраоперационной биопсии — в 17 (47,2%). Метастазы в печени во всех случаях были нерезектабельными ввиду распространенного билобарного поражения или в связи с сосудистой инвазией.

¹ Стадирование по системе TNM (8-я редакция, 2017). Режим доступа: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-rak-pecheni-gepatotselliuliarnyi-utv-minzdravom/klinicheskie-rekomendatsii/1.5-klassifikatsiia-zabolevaniia-ili-sostoianiiia/1.5.2/stadirovanie-po-sisteme-tnm-8-i/>. Дата обращения: 12.04.2022.

Таблица 1 / Table 1

**Первый этап комплексного лечения: удаление первичной опухоли /
The first stage of complex treatment: removal of the primary tumor**

Объем оперативного вмешательства	Число больных, <i>n</i>
Левосторонняя гемиколэктомия	6
Резекция сигмовидной кишки	9
Операция Гартмана	10
Передняя резекция прямой кишки	10
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	1

Таблица 2 / Table 2

**Второй этап комплексного лечения: системная химиотерапия /
The second stage of complex treatment: systemic chemotherapy**

Схема химиотерапии	Первая линия		Вторая линия	
	Число больных, абс. (%)	Среднее кол-во курсов	Число больных, абс. (%)	Среднее кол-во курсов
FOLFOX	21 (58,3)	5,9±3,0	-	-
XELOX	12 (33,3)	5,1±2,4	-	-
FOLFIRI	-	-	23 (63,9)	5,7±3,1
XELIRI	-	-	5 (13,9)	7,4±5,5
Мейо	2 (5,6)	3±1,4	-	-
Капецитабин	-	-	6 (16,7)	5,8±3,3
Иринотекан	-	-	2 (5,5)	4±0
DeGramount	1 (2,8)	8±0	-	-

На втором этапе комплексного лечения всем пациентам проведено не менее двух линий системной химиотерапии (2,2±0,5) по стандартным схемам (табл. 2), из них на фоне бевацизума — 14 (38,9%) больным. Несмотря на проводимое лечение, зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса в 27 (75,0%) случаях, а у 9 (25,0%) больных диагностировано развитие токсических осложнений 3–4-й степени, в связи с чем системная химиотерапия была официально прервана во всех случаях. Таким образом, продолжительность системной химиотерапии составила 6 (7,9±5,5) курсов.

Всем пациентам с целью динамической оценки эффективности проведенного лечения выполняли компьютерную/магнитно-резонансную томографию органов брюшной полости с внутривенным контрастированием 1 раз в 2–3 мес. Перед каждым курсом регионарного лечения оценивали уровень печеночных ферментов, значение онкомаркеров (РЭА, СА 19-9). Для объективной оценки эффективности проведенного лечения использовали шкалы RECIST 1.1, для оценки общего соматического состояния пациентов — критерии шкалы ECOG. Ди-

намическая оценка проводилась до начала лечения химиорезистентных метастазов и каждые последующие 6 мес.

Всего проведено 195 циклов РХТ — от 1 до 14 (5,4±3,6).

ХИПА выполнена 10 (27,8%) больным, в среднем 5,8±4,2 курса; МХЭПА — 8 (22,2%), в среднем 7,4±4,2 процедуры; ХЭПА — 6 (16,7%); МХЭПА+ХИПА — 12 (33,3%), в среднем 5,2±2,8 курсов. Эффективность проводимого лечения по шкале RECIST 1.1 оценивали через 1 мес, 3 мес, 6 мес и 1 год.

Основные результаты исследования

Через 1 мес ни у одного пациента не получено полного ответа, у 3 (8,3%) получен частичный ответ, стабилизация опухолевого процесса диагностирована у 24 (66,7%), прогрессирование — у 9 (25%).

Через 6 мес у 1 (2,8%) больного получен частичный ответ, у 29 (80,5%) диагностирована стабилизация, у 6 (16,7%) — прогрессирование.

Через 1 год в 21 (58,3%) случае выявлена стабилизация опухолевого процесса, в 15 (41,7%) случаев выявлена прогрессия. В сроки до 1 года

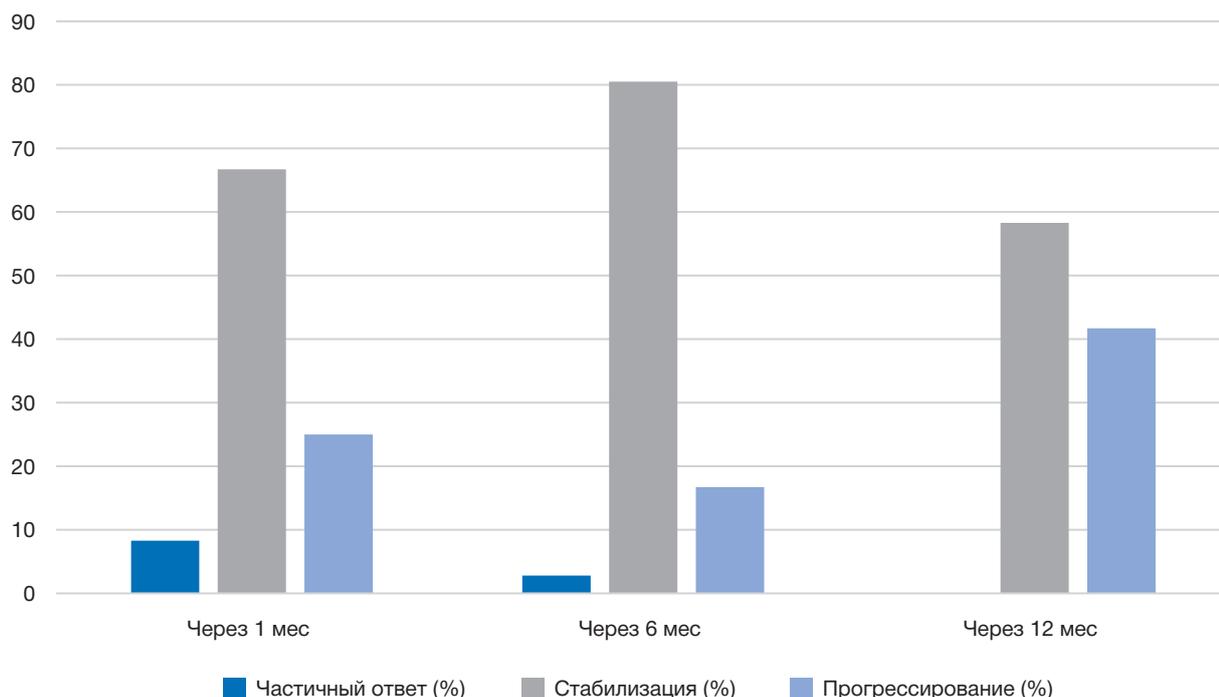


Рис. 1. Эффективность регионарного лечения согласно критериям RECIST 1.1.

Fig. 1. Regional treatment performance according to RECIST 1.1 criteria.

в 2 (5,6%) случаях на фоне системного прогрессирования онкологического заболевания зафиксирован летальный исход. На фоне диссеминации опухолевого процесса в течение 12 мес выявлено 6 (16,7%) случаев летального исхода (рис. 1).

У всех пациентов осуществлялся контроль за показателями онкомаркеров РЭА и СА 19-9. При выявлении частичного ответа на проведенное лечение отмечалось уменьшение показателей онкомаркеров не менее чем на 40%. При диагностировании стабилизации значения онкомаркеров оставались неизменными или уменьшались не более чем на 40%. При выявлении прогрессирования значение уровня онкомаркеров увеличивалось более чем на 100%.

Средняя продолжительность жизни умерших пациентов от начала проведения РХТ составила 11 мес ($10,5 \pm 1,4$). Годичная выживаемость — 83,3%. За все время наблюдения выявлено, что средняя продолжительность жизни всех пациентов составила 22 мес ($22,8 \pm 13,6$), общая трехлетняя выживаемость — 22,2%.

Нежелательные явления

Выраженных явлений системной токсичности не выявлено. При анализе лабораторных показателей на вторые сутки после регионарного лечения

в 13 (6,7%) случаях отмечено повышение активности аспартат- и аланинаминотрансфераз (максимально до 148 и 268 Ед/л соответственно). После 22 (11,3%) циклов ХЭПА у пациентов наблюдалось развитие постэмболизационного синдрома в виде субфебрильной гипертермии, болевого синдрома умеренной интенсивности и в 5 (2,6%) случаях — тошноты. Все проявления постэмболизационного синдрома полностью купировались консервативно в течение двух дней. У одного пациента выявлена нецелевая эмболизация пузырной артерии во время первого цикла химиоэмболизации, что привело к развитию острого холецистита и потребовало проведения холецистэктомии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Печень является основным органом метастазирования при колоректальном раке, а ее метастатическое поражение — одной из основных причин летального исхода пациентов. Существует обширная когорта пациентов с нерезектабельными колоректальными метастазами в печень, у которых на фоне системной противоопухолевой терапии развивается химиорезистентность или высокая степень токсичности. Лечение таких пациентов сводится к таргетной или симптоматической терапии. При таких

условиях продолжительность жизни больных не превышает 12 мес.

Несмотря на большой и успешный опыт применения рентгенэндоваскулярных методов в лечении больных с колоректальными метастазами в печень, дискуссионным остается вопрос о применении РХТ у пациентов с химиорезистентными метастазами. В научной литературе имеются единичные публикации, освещающие данный вопрос. В 2016 г. группа ученых во главе с N. Bhutiani [12] пришла к заключению, что отсутствие эффекта на предшествующую системную химиотерапию не влияет на безопасность и высокую эффективность РХТ. Имеются сообщения по общей выживаемости 15 мес среди больных с химиорезистентными метастазами при применении ХЭПА [13]. В России вопрос о лечении данной когорты больных изучала группа докторов Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова во главе с А.А. Поликарповым. По данным проводимых исследований, медиана безрецидивной выживаемости от начала регионарной терапии составила 11,7 мес [14].

Применение методов РХТ в лечении больных колоректальным раком с нерезектабельными метастазами в печени позволяет минимизировать системное действие цитостатика, в связи с чем регионарные методы лечения рекомендованы больным с токсическими осложнениями и химиорезистентностью, развившейся на фоне системной химиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования отражают высокую значимость применения РХТ в лечении больных колоректальным раком с химиорезистентными метастазами в печень. Всем пациентам, включенным в исследование, была прервана системная химиотерапия в связи с развитием химиорезистентности или высокой степени токсичности. В дальнейшем пациентам была проведена РХТ, что позволило достигнуть стабилизации опухолевого процесса в 58,3% случаев через 1 год, увеличить продолжительность жизни до 22 мес от начала РХТ.

Применение химиоэмболизации и химиоинфузии у пациентов с химиорезистентными метастазами позволяет продлить общую выживаемость пациентов. Этот подход не уступает по своей эффективности традиционной системной химиотерапии благодаря локальному воздействию и минимизации печеночной и системной токсичности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. О.Ю. Стукалова — лечение пациентов и проведение манипуляций, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; А.А. Поликарпов, Р.В. Ищенко — лечение пациентов и проведение операций, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; З.Х. Шугушев — проведение операций, редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. O.Yu. Stukalova — treatment of patients and manipulations, concept and design of the study, collection and processing of material, statistical data processing, text writing; A.A. Polikarpov, R.V. Ishchenko — treatment of patients and manipulations, editing, approval of the final version of the article; Z.Kh. Shugushev — manipulation, editing the article. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

Funding source. The research and publication of the article was carried out at the personal expense of the team of authors.

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

Competing interests. The authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to report.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Куликовский В.Ф., Олейник Н.В., Солошенко А.В., и др. Результаты хирургического лечения больных с метастазами колоректального рака в печени // *Колопроктология*. 2016. № S1. С. 65–66. [Kulikovskiy VF, Oleinik NV, Soloshenko AV, et al. Results of surgical treatment of patients with metastases of colorectal cancer in the liver. *Coloproctology*. 2016;(S1): 65–66. (In Russ).]
- Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, 2019. С. 76–79. [The state of oncological care to the population of Russia in 2018. Ed. By A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow; 2019. P. 76–79. (In Russ).]

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21442
- Загайнов А.С., Шелехов А.В., Дворниченко В.В., и др. Результаты комплексного лечения колоректального рака с билатеральным метастатическим поражением печени // *Сибирский онкологический журнал.* 2017. Т. 16, № 1. С. 66–70. [Zagainov AS, Shelekhov AV, Dvornichenko VV, et al. Results of complex treatment of colorectal cancer with bilateral metastatic liver damage. *Siberian Oncological Journal.* 2017;16(1):66–70. (In Russ).]
- Rashidian N, Alseidi A, Kirks RC. Cancers metastatic to the liver. *Surg Clin North Am.* 2020;100(3):551–563. doi: 10.1016/j.suc.2020.02.005
- Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer.* 2016;16(7):412–420. doi: 10.1186/s12885-016-2440-9
- Трякин А.А., Артамонова Е.В., Болотина Л.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки // *Злокачественные опухоли.* 2016. № 4, S2. С. 266–285. [Tryakin AA, Artamonova EV, Bolotina LV, et al. Practical recommendations for the drug treatment of rectal cancer. *Malignant tumors.* 2016;(4 S2):266–285. (In Russ).]
- Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 4-е изд. Москва: Практическая медицина, 2018. 512 с. [Perevodchikova NI. Guidelines for chemotherapy of tumor diseases. 4th ed. Moscow: Practical Medicine; 2018. 512 p. (In Russ).]
- Абдулаев М.А., Напольская Е.В., Цикоридзе М.Ю. Современное состояние проблемы малоинвазивных методов локального лечения метастазов колоректального рака в печени (обзор литературы) // *Онкологическая колопроктология.* 2016. № 6. С. 43–46. [Abdulaev MA, Napol'skaya EV, Tsikoridze MYu. The current state of the problem of minimally invasive methods of local treatment of colorectal cancer metastases in the liver (literature review). *Oncol Coloproctol.* 2016;(6):43–47. (In Russ).] doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-1-43-47
- Gruber-Rouh T, Naguib NN, Eichler K, et al. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: Long-term results over a 10-year period. *Int J Cancer.* 2014;134:1225–1231. doi: 10.1002/ijc.28443
- Müller H, Nakchbandi V, Chatzisavvidis I, von Voigt C. Repetitive chemoembolization with melphalan plus intra-arterial immuno-chemotherapy within 5-fluorouracil and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as effective first- and second-line treatment of disseminated colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology.* 2003;50:1919–1926.
- Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC. Efficacy and toxicity of hepatic intra-arterial drug-eluting (Irinotecan) bead (DEBIRI) therapy in irinotecan-refractory unresectable colorectal liver metastases. *World J Surg.* 2016;40(5):1178–1190. doi: 10.1007/s00268-015-3386-9
- Ren Y, Chen L, Huang S, et al. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy refractory liver metastases: a retrospective single-center analysis. *Abdom Radiol.* 2020;45:2862–2870. doi: 10.1007/s00261-020-02584-6
- Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Кагачева Т.И., и др. Метастазы колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией: роль внутриартериальной химиотерапии // *Анналы хирургической гепатологии.* 2019. Т. 24, № 4. С. 37–44. [Polikarpov AA, Tarazov PG, Kagacheva TI, et al. Metastases of colorectal cancer in the liver, not controlled by systemic chemotherapy: the role of intra-arterial chemotherapy. *Annals of Surgical Hepatology.* 2019;24(4):37–44. (In Russ).] <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019437-44>

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Стукалова Оксана Юрьевна;

адрес: Россия, 129128, Москва, ул. Будайская, д. 2;

e-mail: docstukalova@mail.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3748-4750>

Соавторы:

Поликарпов Алексей Александрович, д.м.н., профессор;

e-mail: pol1110@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Ищенко Роман Викторович, д.м.н., профессор;

e-mail: ishenkorv@rambler.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0260-6922>

Шугушев Заурбек Хасанович, д.м.н., профессор;

e-mail: zaur937@mail.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5335-5062>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Oksana Yu. Stukalova;

address: 2 Budaiskaya st., 129128, Moscow, Russia;

e-mail: docstukalova@mail.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3748-4750>

Co-authors:

Aleksey A. Polikarpov, MD, PhD, Professor;

e-mail: pol1110@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Roman V. Ishchenko, MD, PhD, Professor;

e-mail: ishenkorv@rambler.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0260-6922>

Zaurbek Kh. Shugushev, MD, PhD, Professor;

e-mail: zaur937@mail.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5335-5062>

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ У БОЛЬНЫХ COVID-19: МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

© С.Г. Щербак^{1, 2}, Д.А. Вологжанин^{1, 2}, А.С. Голота², Т.А. Камилова², С.В. Макаренко^{1, 2}

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

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

Пандемия COVID-19 вызвана коронавирусом SARS-CoV-2. С точки зрения того, что имеет значение для сдерживания вируса, наибольшее внимание привлекают нейтрализующие антитела к SARS-CoV-2, однако важно признать значение вирусспецифичного Т-клеточного ответа, который закладывает основу для эффективной выработки нейтрализующих антител. Большинство людей с инфекцией SARS-CoV-2 выживают и избавляются от вируса. Т-клеточные ответы развиваются рано, но относительно ослаблены при тяжелом течении заболевания, отчасти по причине лимфопении. Понимание роли различных субпопуляций Т-клеток в защите или патогенезе COVID-19 имеет решающее значение для профилактики и лечения. Профиль экспрессии различных Т-клеточных субпопуляций различается при COVID-19 различной степени тяжести и ассоциирован с величиной ответов Т-клеток и исходом заболевания. Структурные изменения генома, транскриптома и протеома SARS-CoV-2 способствуют появлению новых вариантов вируса, могут уменьшить его взаимодействие с антителами и таким образом помочь избежать нейтрализации. Существует сильная корреляция между количеством вирусспецифичных Т-клеток CD4 и титрами нейтрализующих антител IgG против SARS-CoV-2. Во время первичной вирусной инфекции наблюдается широкий разброс клеточных и гуморальных иммунных ответов, при этом пациенты с тяжелыми и продолжительными симптомами демонстрируют крайне несбалансированные клеточные и гуморальные иммунные ответы. В этом обзоре внимание уделяется генерации и клиническому значению клеточного иммунитета в защите от тяжелой острой инфекции и реинфекции, а также потенциальному участию перекрестно-реактивных Т-клеток, специфичных к сезонным коронавирусам, в ответе на SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19; коронавирус SARS-CoV-2; клеточный иммунитет; иммунологическая память; нейтрализующие антитела; перекрестно-реактивный иммунитет.

Для цитирования: Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А., Макаренко С.В. Клеточный иммунитет у больных COVID-19: молекулярная биология, патофизиология и клиническое значение. *Клиническая практика*. 2022;13(2):66–87. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract106239>

Поступила 13.04.2022

Принята 08.06.2022

Опубликована 20.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Начало каждого десятилетия XXI века отмечено вспышкой нового коронавируса. Эпидемии SARS-CoV (2002–2003 гг.) и MERS-CoV (2012 г.) характеризовались гораздо более высоким уровнем смертности по сравнению с пандемией COVID-19, возбудителем которой является коронавирус SARS-CoV-2, но были относительно ограничены в отношении масштаба эпидемии. Способность SARS-CoV-2 вызывать субклинические, бессимптомные инфекции у больших групп населения способствовала «тихому распространению» нового коронавируса и, в конечном итоге, сделала COVID-19 самой серьезной чрезвычайной ситуацией в области об-

щественного здравоохранения со времен пандемии «испанского» гриппа (1918 г.). Однако достижения в науке, особенно в эпидемиологии, вирусологии, иммунологии и вычислительной биологии, позволяют научному сообществу проводить всесторонние и высокоточные оценки для быстрой идентификации патогенов, выполнять высокопроизводительный анализ на серологическом, клеточном и молекулярном уровнях, а также разрабатывать довольно точные модели прогнозирования, связанные с эволюцией патогенов и появлением вариантов, вызывающих обеспокоенность (variants of concern, VOC) [1].

Коронавирусы — семейство оболочечных одноцепочечных вирусов с позитивно-смысловой РНК.

CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH COVID-19: MOLECULAR BIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, AND CLINICAL IMPLICATIONS

© S.G. Scherbak^{1, 2}, D.A. Vologzhanin^{1, 2}, A.S. Golota², T.A. Kamilova², S.V. Makarenko^{1, 2}

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

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

The COVID-19 pandemic is caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. From the viewpoint of factors critical to contain the virus, the neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 garner most of the attention, however, it is essential to acknowledge that it is the level of the virus-specific T cell and B cell response that forms a basis for an effective neutralizing antibody response. T cell responses develop early and correlate with the protection, but they are relatively attenuated in the severe disease, in part due to lymphopenia. Understanding the role of different T cell subpopulations in the protection or the COVID-19 pathogenesis is critical to the prevention and treatment. The expression profile of different T cell subpopulations varies with the COVID-19 severity and is associated with the degree of T cell responses and the disease outcome. The structural changes in the genome, transcriptome, and proteome of SARS-CoV-2 promote the emergence of new variants of the virus and can reduce its interaction with antibodies and result in avoiding the neutralization. There is a strong correlation between the number of virus-specific CD4 T cells and neutralizing IgG antibody titers against SARS-CoV-2. During the primary viral infection, there is a wide variation in the cellular and humoral immune responses, patients with severe and prolonged symptoms showing highly imbalanced cellular and humoral immune responses. This review focuses on the generation and clinical significance of cellular immunity in the protection against severe acute infection and reinfection, as well as the potential involvement of seasonal coronavirus-specific cross-reactive T cells in response to SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2 coronavirus; cellular immunity; immunological memory; neutralizing antibodies; cross-reactive immunity.

For citation: Scherbak SG, Vologzhanin DA, Golota AS, Kamilova TA, Makarenko SV. Cellular Immunity in Patients with COVID-19: Molecular Biology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(2):66–87. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract106239>

Submitted 13.04.2022

Revised 08.06.2022

Published 20.06.2022

Существуют 7 коронавирусов человека (human coronavirus, HCoV): высокопатогенные MERS (Middle Eastern respiratory virus), SARS-CoV, SARS-CoV-2 и четыре сезонных, «простудных», HCoV, которые воздействуют более чем на 90% взрослых. Эти вирусы демонстрируют умеренную гомологию аминокислотных последовательностей с SARS-CoV-2, особенно заметную у SARS-CoV и MERS. Гуморальный иммунитет против сезонных HCoV почти не поддерживается, часто встречается повторное заражение в течение одного года. Т-клеточные ответы против HCoV имеют относительно низкую интенсивность, их продолжительность неизвестна. Т-клеточный ответ на ближневосточный респираторный вирус MERS является, по-видимому, более сильным и стойким, чем гуморальный [2]. Ответ

В-клеток и антител на SARS-CoV исчезает в течение 4 лет, ответ Т-клеток может выявляться через 17 лет [3].

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ОСТРУЮ ИНФЕКЦИЮ SARS-COV-2

Клеточный иммунный ответ является важным компонентом иммунной защиты от внутриклеточных патогенов и основной детерминантой клинического исхода после заражения SARS-CoV-2. Антитела играют решающую роль в нейтрализации и элиминации вируса, но есть доказательства того, что вирус SARS-CoV-2 может распространяться при межклеточном контакте и что такое распространение устойчиво к нейтрализации антителами [4]. Это наблюдение позволяет предположить,

что Т-клеточный иммунитет может иметь важное значение для элиминации вируса.

Большинство людей с инфекцией SARS-CoV-2 выживают и избавляются от вируса. SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки выявляются почти у всех инфицированных. Оценка общих вирус-специфичных Т-клеточных ответов является более сложной задачей, чем исследование гуморального иммунитета, из-за сложности изучения клеточных ответов на пептиды, представленные множественными аллелями системы HLA (human leukocyte antigens). Основной функцией, которую выполняют Т-лимфоциты, является целенаправленная эрадикация инфицированных клеток. Т-клетки также оказывают критически важную помощь В-лимфоцитам для развития патоген-специфичного гуморального иммунного ответа [1]. Во время пандемии COVID-19 разработана концепция «клеточной сенсibilизации без сероконверсии» [2]. Наличие антител против патогена считалось золотым стандартом для первичной инфекции, но у многих людей, подвергшихся воздействию SARS-CoV-2, таких как медицинские работники, развиваются вирус-специфичные клеточные реакции без вирус-специфичных антител [5]. В настоящее время появляется все больше данных, подтверждающих роль клеточного иммунитета как в предотвращении начальной инфекции, так и, что более важно, в ограничении степени тяжести заболевания. Раннее развитие ответа цитотоксических Т-клеток CD8, обычно в течение 7 дней после появления симптомов, достигающее пика через 14 дней, коррелирует с эффективным клиренсом вируса и легким течением заболевания [6] и соответствует аналогичной кинетике гуморального ответа [7]. В Т-клеточных ответах на вирус доминируют эпитопы из белков, экспрессируемых в первые 3 часа после заражения, в частности, из вирусной РНК-полимеразы [8].

Лимфоцитопения

Относительное и абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров (NK CD16 CD56), а также соотношение хелперных/индукторных (CD3 CD4) и цитотоксических (CD3 CD8) Т-клеток предоставляют ценную информацию об иммунном статусе пациентов. Т-лимфоциты-хелперы секретируют интерлейкин IL-2, IL-4, интерферон типа I (IFN- γ) и другие цитокины и активируют макрофаги и NK. Цитотоксические Т-лимфоциты и NK являются основными эффекторными клетками. Глубокая лимфоцитопения

наблюдается в крови многих пациентов с острым COVID-19 и коррелирует с тяжелым клиническим исходом. Соотношение CD4/CD8 определено как независимый предиктор тяжести и клинических исходов заболевания у пациентов. Это привело к модели «сосуществования подавления и активации» с потерей до 80% периферических Т-клеток одновременно с интенсивной пролиферацией ~20% пула Т-клеток CD8. Вероятные механизмы, лежащие в основе лимфоцитопении, — нарушение пролиферации, апоптоз или экстравазация лимфоцитов в ткани, особенно в легкие, где повреждение ткани SARS-CoV-2 наиболее выражено. Лимфоцитопения при COVID-19 развивается быстрее, глубже и продолжительнее, чем при других вирусных инфекциях. Разрешение лимфоцитопении коррелирует с выздоровлением, но может занять несколько недель. Клеточный рецептор ACE2, используемый вирусом SARS-CoV-2 для проникновения в клетку, не экспрессируется В- или Т-лимфоцитами, следовательно лимфоцитопения при COVID-19 не связана с прямой вирусной инвазией и разрушением лимфоцитов вирусом SARS-CoV-2. Изучение субпопуляций лимфоцитов и цитокинов позволяет по-новому взглянуть на патогенез COVID-19, что помогает понять иммунную функцию пациентов и дифференцировать COVID-19 от внебольничной пневмонии [9].

У пациентов с крайне тяжелой формой COVID-19 первоначальный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 характеризуется наиболее серьезными иммунными дисфункциями, связанными с системным воспалительным ответом и развитием измененных врожденных и адаптивных иммунных ответов. В частности, у этих пациентов кроме тяжелой лимфоцитопении, затрагивающей Т-клетки CD4 и CD8, NK и В-клетки, описаны фенотипические и функциональные изменения Т-клеток, а также повышенные концентрации в плазме как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Эти изменения максимальны при поступлении в отделение интенсивной терапии и имеют тенденцию к нормализации со временем. Тем не менее, несмотря на наличие глубоких иммунных изменений (системное воспаление, лимфоцитопения и снижение экспрессии HLA класса II), выздоравливающие критически больные пациенты генерировали хороший ответ Т-клеток памяти против SARS-CoV-2, который сохраняется более года после выписки из стационара. В то время как уровни антител против SARS-CoV-2, по-видимому, снижаются после выздоровления,

SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки памяти сохраняются в течение более длительного времени. Измерение пролиферации Т-клеток является наиболее чувствительным методом оценки Т-клеток памяти и предложено экспертами в качестве эталонного метода наблюдения за пациентами с первичным иммунодефицитом [10].

Цитокины

Эффективность вирус-специфичных Т-клеток в уничтожении патогенов связана с тонким балансом между противовирусными и провоспалительными свойствами. SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки у людей, которые перенесли инфекцию SARS-CoV-2 без симптомов, могут проявлять непатологические, но защитные характеристики. Количественное определение в цельной крови Т-клеток, реагирующих на вирусные белки, и секреции цитокинов показало, что частота SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток одинакова у бессимптомных и симптоматических лиц, но у первых повышена продукция IFN- γ и IL-2. Пропорциональная секреция IL-10 и провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α и IL-1 β) наблюдается только при бессимптомной инфекции, в то время как у лиц с симптомами SARS-CoV-2-специфичные факторы вызывают непропорциональную секрецию воспалительных цитокинов. Таким образом, для бессимптомных лиц, инфицированных SARS-CoV-2, характерен не слабый, а высокофункциональный вирус-специфичный клеточный иммунный ответ [11].

Врожденный иммунный ответ — это первая линия защиты организма, которая играет ключевую роль в обнаружении вирусов и борьбе с ними. SARS-CoV-2 первоначально поражает верхние дыхательные пути, где эпителиальные клетки слизистой оболочки секретируют соединения, защищающие от патогенов, такие как муцины, дефензины, гистатины и протегрины. Если этот защитный слой нарушен, сенсоры врожденного иммунитета (pattern recognition receptor) распознают патоген, инициируя высвобождение белков врожденного иммунитета в течение нескольких часов после воздействия вируса. Как и у других коронавирусов, РНК SARS-CoV-2 обнаруживается эндосомальными рецепторами TLR2 (Toll-like receptor 2), TLR3 и TLR7 или цитозольными белками RIG-1 (retinoic acid-induced gene 1) и MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) [12]. Обнаружение вируса запускает активацию транскрипционных факторов и секрецию провоспалительных цито-

кинов TNF- α , IL-1 и IL-6 моноцитами, макрофагами, нейтрофилами и дендритными клетками в очаге инфекции. Высвобождение этих цитокинов стимулирует NK, которые ответственны за непосредственное уничтожение инфицированных вирусом клеток посредством дегрануляции и апоптоза [13]. Противовирусные ответы усиливаются за счет индукции экспрессии IFN типа I и IFN-стимулируемых генов (interferon-stimulated gene, ISG) [12, 13].

Отсроченная и субоптимальная активация сигнального пути IFN типа I является причиной развития тяжелой формы COVID-19 с ранним началом воспаления и отсроченным адаптивным иммунным ответом [14]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 зарегистрированы ослабленные ответы IFN типа I и повышение уровней противовирусных цитокинов, приводящее к синдрому высвобождения цитокинов или цитокиновому шторму [12]. Неэффективный ответ IFN типа I может быть результатом подавления противовирусных ответов хозяина вирусом SARS-CoV-2 и усиления его проникновения в клетку [15]. Нейтрофилы, а также моноциты, макрофаги, NK и дендритные клетки являются факторами гипервоспаления, наблюдаемого у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [16]. Резкое увеличение количества незрелых нейтрофилов сильно коррелирует с тяжестью заболевания и связано с повышенными уровнями IL-6 и IP-10 (interferon- γ -inducible protein 10), двух ключевых участников цитокинового шторма [17].

Экстремальный характер активации Т-клеток при острой инфекции SARS-CoV-2 способствует иммунопатологии. Вирус-специфичные Т-клеточные ответы при бессимптомной инфекции характеризуются высокими уровнями IFN- γ и IL-2, сбалансированной продукцией IL-10 и воспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α и IL-1 β), в то время как симптоматическая форма заболевания характеризуется более поляризованной продукцией медиаторов воспаления — усиленной секрецией IL-6 и IL-1 β и низкими уровнями IFN- γ и IL-2 [11].

Предложены две гипотезы, объясняющие смертность, связанную с COVID-19: цитокиновый шторм, приводящий к гипервоспалительной реакции и повреждению органов, и нарушение защитного иммунитета хозяина, «иммунологический коллапс», приводящий к неконтролируемой диссеминации вируса и повреждению органов. Высокочувствительный функциональный иммуноанализ ELISpot использовали у пациентов с тяжелой формой COVID-19, пациентов с сепсисом, пациентов без

сепсиса в крайне тяжелом состоянии и здоровых добровольцев (контрольной группы) для оценки адаптивного и врожденного иммунного статуса путем количественного определения Т-клеточной продукции IFN- γ и моноцитарной продукции TNF- α . Циркулирующие субпопуляции Т-клеток были значительно уменьшены у пациентов с COVID-19. Кроме того, стимулированные мононуклеарные клетки крови продуцировали менее 50% от количества IFN- γ и TNF- α , наблюдаемого у пациентов с сепсисом и пациентов без сепсиса в крайне тяжелом состоянии, что согласуется с выраженным нарушением функции иммунных эффекторных клеток. У 25% пациентов с COVID-19 был повышен уровень IL-6 вне связи с повышением уровня других провоспалительных цитокинов. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что COVID-19 подавляет функциональный адаптивный и врожденный иммунитет хозяина. Лимфопения (потеря Т-клеток CD4 и CD8, NK и В-клеток), развивающаяся у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, коррелирует с увеличением числа вторичных инфекций и смертностью. В настоящее время преобладающая парадигма, определяющая терапевтический подход к COVID-19, заключается в том, что пациенты умирают от последствий воспаления, опосредованного цитокиновым штормом, повреждающим легкие и другие органы. Основываясь на этой теории чрезмерного воспаления, пациентов с COVID-19 лечат препаратами, которые блокируют провоспалительные цитокины или ингибируют воспалительный сигнальный каскад. Результаты исследования K.E. Remy и соавт. [18] убедительно свидетельствуют о том, что доминирующим эндотипом COVID-19 является не гипервоспаление, а иммуносупрессия, которая проявляется глубокой и стойкой потерей Т-клеток CD4 и CD8 при сниженной чувствительности оставшихся лимфоцитов к активации Т-клеточного рецептора. Ингибирование воспалительной реакции может быть ошибочным выбором и фактически ухудшить клиническую траекторию у некоторых пациентов с COVID-19 из-за дальнейшего подавления и без того слабого защитного иммунного ответа. У большинства пациентов с COVID-19 либо не было повышения, либо было лишь незначительное повышение уровней основных провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IFN- γ , умеренное повышение уровня IL-6 в плазме, и только у 22% пациентов его концентрация превышала 1000 пг/мкл, что обычно наблюдается при бактериальном сепсисе или синдроме высвобождения

цитокинов и является свидетельством системной гипервоспалительной реакции [18].

КОРРЕЛЯЦИЯ Т-КЛЕТОЧНЫХ ОТВЕТОВ С ФЕНОТИПАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19

При многих первичных вирусных инфекциях обычно требуется 7–10 дней, чтобы запустить и расширить адаптивный Т-клеточный иммунный ответ на вирус. Это совпадает с типичными сроками выздоровления или развития тяжелого заболевания у пациентов с COVID-19. Такой характер прогрессирования повышает вероятность того, что слабый Т-клеточный ответ способствует сохранению вируса SARS-CoV-2 и смертности от COVID-19, тогда как сильный Т-клеточный ответ является защитным у большинства людей [19]. Большинство Т-клеток в организме присутствуют в качестве резидентных клеток памяти в тканях, и развитие вирус-специфических пулов памяти в дыхательных путях имеет важное значение для защиты от повторного заражения. Количество резидентных SARS-CoV-2-специфических Т-клеток памяти, в легких коррелирует с клинической защитой, их можно обнаружить в течение как минимум 10 мес после заражения [11].

У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается преходящее (продолжающееся 2–3 нед после появления симптомов) снижение доли циркулирующих Т-клеток [20]. В частности, отмечено заметное истощение Т-клеток эффекторной памяти (effector memory T cells, Tem) CD4 линий Th1 и Th17, субпопуляций Tem CD8 и Т-клеток V γ 9V δ 2, а также относительное сохранение Th2-клеток, регуляторных Т-клеток (Treg) и Т-клеток V δ 1 γ δ [21]. Прямым следствием этого эффекта является повышенное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в крови, и степень его увеличения является предиктором тяжести заболевания. Повышенное соотношение незрелых нейтрофилов к Т-клеткам CD8, а также Т-клеткам $\gamma\delta$ является высокочувствительным и специфичным прогностическим маркером гипоксии и начала развития пневмонии [17]. Эта фаза транзитной лимфопении может отражать индуцированную активацией гибель клеток, но также может свидетельствовать о выходе Т-клеток из крови в участки тканей, где происходит активная репликация вируса, с восстановлением гомеостаза после успешного сдерживания патогена [21]. Восстановление количества циркулирующих Т-клеток характеризуется появлением Tem CD127 и Т-клеток центральной памяти CD4 (экспрессирующих CD45RO, CCR7 и L-селектин CD62L), а также тер-

минально дифференцированных Т-клеток CD8, экспрессирующих CD57 [22].

D. Mathew и колл. [20] связали высокоактивированные циркулирующие Т-клетки CD4 с тяжелым заболеванием у пациентов, госпитализированных с тяжелой формой COVID-19, в то время как сдержанный характер активации Т- и В-клеток наблюдался у госпитализированных пациентов с менее тяжелым течением заболевания, что позволяет предположить опосредованную Т-клетками иммунопатологию как компонент тяжелой формы заболевания. У лиц старше 65 лет наблюдается склонность к развитию тяжелых осложнений COVID-19, что также может быть связано, по крайней мере отчасти, с нехваткой наивных Т-клеток и нескорректированным адаптивным иммунным ответом [23, 24]. Эти наблюдения предполагают связь между «опытом» Т-клеток и связанными со старением нарушениями иммунорегуляторных механизмов, определяющих исход заболевания. Гендерные исследования показали, что мужчины с COVID-19 болеют тяжелее, чем женщины, и отличительной чертой этой разницы в течении заболевания является относительная недостаточность активированных (CD38⁺, HLA-DR⁺), а также терминально дифференцированных (PD-1⁺ и TIM-3⁺) и IFN γ -продуцирующих Т-клеток CD8 у взрослых мужчин с COVID-19 [25].

Анализ SARS-CoV-2-специфичного Т-клеточного ответа в ранние сроки после появления симптомов, а также через 6 и более месяцев после заражения, показал, что Т-клеточные ответы сокращаются с периодом полураспада около 3–5 мес [3, 26–28]. Объединив данные о гомологии последовательностей SARS-CoV-2 с другими человеческими CoV и современные биоинформационные подходы, A. Grifoni и соавт. [26] идентифицировали пептидные эпитопы SARS-CoV-2, которые, по прогнозам *in silico*, связываются с двенадцатью наиболее известными аллелями HLA класса IА и IВ (охватывающими 85% населения в целом), а также с несколькими аллелями HLA класса II у разных этнических групп (гаплотипы) и аллельными вариантами. Затем эти пептиды были включены в качестве стимуляторов в тесты AIM (activation-induced marker assays) и ICS (intracellular cytokine secretion assays) для индукции вирус-специфичных ответов Т-клеток CD4 и CD8. Распределение вирус-специфичного ответа Т-клеток CD4 оказалось сосредоточенным преимущественно на структурных белках (S-белок — 27%, М-белок — 21%, N-белок — 11%), в то время как ответы, направленные против неструктурных бел-

ков и ORF8, составили всего 15%. Сходные частоты были отмечены для вирус-специфичных CD8 Т-клеток на структурные S-, М- и N-белки, в то время как ответы на неструктурные белки (nsp6, ORF8 и ORF3a) составили 32% ответа Т-клеток CD8 [26]. HLA-B*07:02-рестриктированный нуклеопротеиновый эпитоп N105-113 является наиболее иммунодоминантным эпитопом Т-клеток CD8 из известных сегодня, и его доминирование обеспечивается высокой частотой наивных предшественников и разнообразным набором клонотипов TCR $\alpha\beta$ [29]. Анализ репертуара Т-клеточных рецепторов (T-cell receptor, TCR) показал, что только высокопролиферирующие клонотипы Т-клеток, которые включали в себя SARS-CoV-2-специфичные клетки, сохранялись после заражения и были общими для субпопуляций терминально дифференцированных CD8⁺ GZMB⁺ и предшественников клеток памяти GZMK⁺. В целом, это исследование описывает развитие иммунитета против SARS-CoV-2 и идентифицирует популяцию эффекторных Т-клеток CD8 с фенотипом предшественников клеток памяти [30]. Напротив, эпитопы SARS-CoV-2, рестриктированные аллелем HLA-A*02:01 (распространенным в европеоидной популяции), S269-277 и Orf1 ab3183-3191, вызывают относительно прохладный ответ Т-клеток CD8, в которых почти отсутствует экспрессия маркеров активации, таких как CD38, HLA-DR, PD-1 и CD71. Их фенотипические профили характерны для наивных Т-клеток (CD27⁺ CD45RA⁺ CD95⁻), стволовых Т-клеток памяти (CD27⁺ CD45RA⁺ CD95⁺) и Т-клеток центральной памяти (CD27⁺ CD45RA⁻), но не Т-клеток эффекторной памяти (CD27⁻ CD45RA⁻) [31]. Поскольку частоты аллелей HLA-B*07:02 и HLA-A*02:01 в человеческой популяции довольно высоки, сопоставление ответов Т-клеток CD8, рестриктированных этими аллелями, с клиническим течением COVID-19, может дать ценную информацию о SARS-CoV-2-специфичном Т-клеточном иммунитете.

Для прогнозирования аффинности связывания пептидов SARS-CoV-2 с почти 10 000 различных аллелей HLA класса I и II методом *in silico* в масштабе, соизмеримом с масштабом пандемии, идентифицированы предполагаемые эпитопы у более чем 90% населения 60 стран мира [32]. С применением масс-спектрометрии в исследовании *in vitro* комплексов пептид–HLA из клеток, инфицированных SARS-CoV-2, в разные моменты времени после заражения, идентифицированы новые пептидные эпитопы из ORF, рестриктированные антигенами

HLA класса I, которые индуцировали более сильные ответы Т-клеток CD8, чем наблюдаемые с каноническими пептидами [33]. Этот подход к скринингу эпитопов имеет преимущество беспристрастности по сравнению с традиционными методами, основанными на оценке ответов Т-клеток, рестриктированных известными супертипами аллелей HLA, которые могут недооценивать качество и количество ответов Т-клеток CD8 на SARS-CoV-2.

Определение корреляций между антиген-специфичными Т-клетками и клиническим течением заболевания дает противоречивые результаты. Например, преобладание SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток CD8, экспрессирующих гранзим-В, коррелирует со скоростью развития симптомов после заражения и ассоциировано с более тяжелым течением заболевания, а избыток функционально истощенных вирус-специфичных CD8 Т-клеток — с более легким [28, 34]. Однако С. Rydzynski-Moderbacher и соавт. [35] продемонстрировали сильную положительную связь между легкой формой заболевания и общим количеством IFN γ -продуцирующих SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток CD8, CD4 и циркулирующих фолликулярных Т-хелперов в острой фазе инфекции. В этом исследовании также показано, что повышенные уровни хемокина CXCL10 в сыворотке крови являются информативным суррогатным маркером острой фазы воспаления, который идентифицирует субоптимальные SARS-CoV-2-специфичные ответы Т-клеток CD4 и CD8. Другие исследователи также сообщили о более высокой частоте SARS-CoV-2-специфичных полифункциональных Т-клеток CD8 у пациентов с легким течением заболевания [19]. Возможно, различия в методах анализа могут объяснить несоответствие результатов. А. Kusnadi и соавт. [34] использовали транскриптомный анализ, в то время как С. Rydzynski-Moderbacher и соавт. [35] — анализ белков. Действительно, несоответствие между уровнями мРНК и белка IL-6 описано в условиях инфекции SARS-CoV-2 [36].

КЛЕТКИ ПАМЯТИ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ SARS-COV-2

Иммунологическая память является отличительной чертой адаптивного иммунитета и способствует ускоренному и усиленному иммунному ответу при повторном заражении тем же патогеном. Как правило, это В- и Т-лимфоциты памяти, которые заранее запрограммированы на выработку вирус-специфичных нейтрализующих антител и актива-

цию эффекторных клеток, что приводит к более сильному иммунному ответу в случае повторного заражения. J.M. Dan и колл. [37] идентифицировали клетки памяти как В- и Т-лимфоциты у выздоровевших от COVID-19 в период от 5 до 8 мес после заражения. Величина иммунной памяти, генерируемой в результате естественной инфекции SARS-CoV-2, может быть связана с тяжестью заболевания. Доля (частота выявления) Т-лимфоцитов памяти CD4 и CD8 выше у пациентов с COVID-19, не находившихся в больнице, тогда как доля В-лимфоцитов памяти была выше у госпитализированных пациентов [37]. Вирус-специфичные CD4 и CD8 Т-клетки памяти обнаружены соответственно у 58 и 14,5% лиц, тесно контактировавших с инфицированными пациентами, в количестве менее 4% от общего числа Т-лимфоцитов, в то время как у 71,1 и 35,6% пациентов с COVID-19 развились выраженные ответы IFN γ -продуцирующих Т-клеток CD4 и CD8 соответственно, в количестве, превышающем 4% [38].

До 62% случаев инфекции SARS-CoV-2 протекает бессимптомно. Определение того, насколько хорошо установлен защитный иммунитет у бессимптомных пациентов с COVID-19, предоставит ценную информацию для понимания коллективного иммунитета [39]. Сопоставимые уровни SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток памяти обнаружены при бессимптомном и симптоматическом COVID-19. Для оценки способности к пролиферации и функциональности (по цитокиновому профилю) SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток памяти мононуклеарные клетки периферической крови пациентов с COVID-19, собранные в период между 48–86-м днями от начала заболевания, стимулировали *in vitro* в течение 10 дней синтетическими пептидами, предназначенными для таргетирования вирусных белков S (spike protein), M (membrane glycoprotein), NP (nucleocapsid protein), гликопротеина оболочки E (envelope protein) и РНК-зависимой РНК-полимеразы RdRp, кодируемой геномной областью ORF1ab вируса SARS-CoV-2. После стимуляции пептидами вируса SARS-CoV-2 в 35,2 и 50,7% образцов мононуклеаров периферической крови пациентов с симптоматической COVID-19 образовались SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки CD4 и CD8 соответственно; в 22 и 39% образцов от бессимптомных пациентов с COVID-19 также образовались SARS-CoV-2-специфичные Т-лимфоциты CD4 и CD8 соответственно. Продукция IFN γ составляла 1536 ± 165 и 1182 ± 220 единиц MEI SARS-CoV-2-специфичными Т-клетками памяти

CD8 у бессимптомных и симптоматических пациентов соответственно; клетками CD4 — 636 ± 56 и 579 ± 102 единиц MEI у бессимптомных и симптоматических пациентов соответственно. Пролиферировали в ответ на пептидную стимуляцию 89% Т-клеток CD8 от пациентов с симптомами и 72% Т-клеток CD8 от бессимптомных пациентов, 97% Т-клеток CD4 от пациентов с симптомами и 83% Т-клеток CD4 от бессимптомных пациентов. Таким образом, у бессимптомных пациентов способность к пролиферации SARS-CoV-2-специфичного Т-клеточного иммунитета несколько снижена ($p < 0,0001$). В интервале между 48-м и 86-м днями от начала заболевания количество Т-клеток памяти CD4 и CD8 не изменялось. Возможно, ко времени сбора образцов оно сократилось до стабильного плато. Кроме того, не было разницы между пациентами с тяжелым течением COVID-19 и COVID-19 средней степени тяжести в отношении доли SARS-CoV-2-специфичных IFN γ -продуцирующих Т-лимфоцитов CD4 и CD8, размноженных *in vitro* [38]. А. Grifoni и соавт. [26] подтвердили, что SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки CD4 и CD8 обнаружены соответственно у 100 и 70% выздоравливающих пациентов с COVID-19.

Интересно, что ранее существовавшие Т-лимфоциты памяти CD4 и CD8, потенциально эффективные против SARS-CoV-2, обнаружены у людей без истории инфекции COVID-19 или вакцинации [40]. Лица, находившиеся в тесном контакте с больными, часто являются отрицательными как по ПЦР-тесту, так и по антителам, что указывает на то, что SARS-CoV-2 не смог успешно заразить этих людей. Однако анализ их образцов показал наличие SARS-CoV-2-специфичного Т-клеточного иммунитета. Эти реактивные Т-лимфоциты могли возникнуть в результате предыдущего воздействия «простудных» коронавирусов [41]. В экспериментах *in vitro* доказано, что перекрестно-реактивные Т-клетки, образованные в результате воздействия других коронавирусов человека, действительно существуют, но их частота значительно ниже частоты Т-клеток, наблюдаемой у лиц, тесно контактировавших с инфицированными людьми (контактеров). У значительной части пациентов с COVID-19 обнаружены вирус-специфичные Т-клетки (35% CD4 и 44% CD8) через 48–86 дней от начала болезни. SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки обнаружены также у лиц, тесно контактировавших с пациентами (16% CD4 и 26% CD8), но в меньшем количестве, чем у пациентов. Авторы провели аналогичную

оценку пролиферативного потенциала перекрестно-реактивных Т-клеток, специфичных к распространенным «простудным коронавирусам», собранных до сентября 2019 г. После 10-дневного культивирования только 3,3 и 6,7% образцов здоровых доноров, не подвергавшихся воздействию, содержали перекрестно-реактивные Т-клетки памяти CD4 и CD8 соответственно. SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки памяти CD8 из 14,5% образцов, полученных от контактеров, и 83,3% образцов, полученных от пациентов с COVID-19, пролиферировали *in vitro* после пептидной стимуляции. Эти результаты ясно показывают, что у многих выздоровевших от COVID-19 сформировались эффективные пулы Т-клеток памяти против SARS-CoV-2 и что воздействие SARS-CoV-2 может способствовать установлению иммунной Т-клеточной памяти не только у пациентов с COVID-19, но и у некоторых контактеров даже при отсутствии заражения. Между пациентами с COVID-19 и близкими контактерами наблюдались достоверные различия в доле двойных (IFN- γ и TNF- α)-продуцирующих Т-клеток CD4 и Т-клеток CD8 от общего числа Т-лимфоцитов. Количество клеток CD4 (но не CD8), продуцирующих оба цитокина, было значительно больше при тесном контакте с пациентами, чем у других здоровых людей. Пептиды SARS-CoV-2 индуцируют более высокие уровни продукции IFN- γ в Т-клетках CD4 и CD8 у пациентов с COVID-19, чем у близких контактеров [38].

При сравнении Т-клеток памяти после выздоровления от COVID-19 с легким и тяжелым течением заболевания оказалось, что широта (по числу пептидных пулов) и величина Т-клеточного ответа значительно больше в тяжелых случаях по сравнению с легкими. Общие и S-специфичные ответы Т-клеток коррелировали с S-специфичными ответами антител. Авторы идентифицировали 41 пептид, содержащий эпитопы CD4 и/или CD8. Среди пептидов, содержащих Т-клеточные эпитопы, шесть иммунодоминантных групп эпитопов часто становились мишенями для Т-клеток у многих доноров, в том числе три — в S-белке, два — в мембранном белке и один в нуклеопротеине. Функции SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток оценивали *ex vivo* по профилю продукции цитокинов. Значительно более сильные Т-клеточные ответы наблюдались у тех, кто перенес тяжелое заболевание. В легких случаях доля S-, M- и NP-специфичных Т-клеток CD8 была больше, чем CD4, с более высокой частотой продукции цитокинов (IFN- γ , TNF- α и IL-2)

этим Т-клетками. При этом M/NP-специфичные Т-клетки CD8 демонстрируют более широкую функциональность, чем Т-клетки, нацеленные на S-белок, у тех, кто перенес заболевание легко, но не у тех, кто болел тяжело. Более широкие (по числу мишеней) и сильные Т-клеточные ответы SARS-CoV-2 у пациентов с тяжелым течением заболевания могут быть результатом более высокой вирусной нагрузки или плохо функционирующего раннего Т-клеточного иммунитета. Альтернативная возможность состоит в том, что чрезмерный Т-клеточный ответ способствовал большей тяжести заболевания [19].

ФЕНОТИП И ФУНКЦИЯ SARS-COV-2-СПЕЦИФИЧНЫХ Т-КЛЕТОК

Анализ маркеров, индуцированных активацией и IFN- γ

Высокие уровни вирусной нагрузки в тканях могут вызывать их иммунное повреждение. Остается недостаточно определенной роль Т-клеток памяти в месте заражения, которые, вероятно, обеспечивают наиболее мощную защиту, как это наблюдается при инфекции вируса гриппа. Возможно, иерархия иммунодоминантных пулов циркулирующих Т-клеток памяти в крови не отражает иерархию Т-клеток памяти в легких. Следовательно, понимание особенностей резидентных Т-клеток памяти в тканях и их связи с тяжестью заболевания имеет большое значение и заслуживает дальнейшего изучения. SARS-CoV-2-специфичные субпопуляции Т-клеток памяти могут быть идентифицированы не только в легких и легочных лимфатических узлах, но и в костном мозге, селезенке и лимфоузлах кишечника, в течение как минимум шести месяцев после заражения. Т-клетки CD4 присутствуют в этих тканях в основном как эффекторные Т-клетки памяти (T_{em}). В пуле Т-клеток CD8 преобладают субпопуляции T_{em} и T_{em}RA (T_{em} CD45RA⁺), а канонические резидентные Т-клетки памяти CD4 и CD8, коэкспрессирующие CD69 и CD103, в основном наблюдались в легких [42]. В дыхательных путях молодых пациентов и пациентов с более благоприятным течением заболевания находится большее количество активированных резидентных Т-клеток, которые коэкспрессируют CD69, CD103, PD-1 и HLA-DR. Связь между реактивными резидентными Т-клетками дыхательных путей и течением заболевания является более убедительным показателем тяжести заболевания, чем стандартные оценки, такие как оценка органной недостаточности по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) и отношение

PaO₂:FiO₂, которые используются для стратификации клинического статуса пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [43]. В легких пациентов с тяжелым течением COVID-19 могут выявляться клонально размноженные клетки Th17, которые продуцируют большое количество IL-17A и ГМ-КСФ (гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор), что делает возможным терапевтическое вмешательство, блокирующее сигнал ГМ-КСФ путем введения моноклональных антител против рецептора ГМ-КСФ, таких как маврилимумаб или лензилумаб [44].

Эффективный контроль вирусной инфекции связан с фенотипом Т-хелперов CD4 типа 1 (Th1), тогда как у пациентов с тяжелым течением инфекции часто наблюдается профиль Th2. Высокий уровень экспрессии эффекторных молекул Т-клетками CD8 при остром течении COVID-19 связан с улучшением клинического исхода. Однако чрезмерно высокие уровни активации Т-клеток ассоциированы с плохим исходом [20]. Экспрессия маркеров потенциального истощения, таких как PD-1 и TIM-3, связана с прогрессированием заболевания, хотя она не обязательно отражает функциональное истощение, а скорее, постоянную активацию, так как среди Т-клеток PD-1⁺ доля клеток, продуцирующих IFN- γ , выше, чем среди клеток PD-1⁻ [45].

Оценка иммунных ответов Т-клеток с использованием пептидных пулов, охватывающих весь вирусный протеом, позволила идентифицировать ответы Т-клеток почти на все вирусные белки. Величина ответов Т-клеток CD4 и CD8 сильно коррелирует с уровнем экспрессии белкового продукта почти каждого гена, хотя некоторые из них, например, nsp12, индуцируют слабые ответы Т-клеток CD8. Это, вероятно, отражает дифференциальные механизмы презентации антигена [46]. S-специфичные Т-клеточные ответы CD4 являются преобладающими и поддерживают образование нейтрализующих вирус антител, при этом фолликулярные Т-хелперы коррелируют с гуморальным иммунитетом в фазе памяти [47].

Геном SARS-CoV-2 кодирует множество распознаваемых Т-клетками эпитопов. Большинство исследований было сосредоточено на ответах Т-клеток на структурные белки S, M и NP, но многие другие области вирусного генома, такие как ORF3, nsp3, nsp4 и nsp12, тоже кодируют важные эпитопы. К настоящему времени идентифицировано более 1400 потенциальных эпитопов [26]. Появляются геномные области иммунодоминантности,

как и определенные пептидные эпитопы, которые обычно являются общими у доноров, в том числе в пределах рецептор-связывающего домена (receptor binding domain, RBD) S-белка. Это позволяет выбрать клоны Т-клеток с наиболее желаемыми свойствами и генерировать антиген-специфичные трансгенные Т-клетки [48]. Кроме того, иммунодоминантные пептиды могут быть получены из последовательностей с открытой рамкой считывания, которые не захватываются современными схемами вакцинации [33, 49].

Транскриптомное и протеомное профилирование раннего иммунного ответа у пациентов с легкой или средней тяжести формой COVID-19 выявило последовательную активацию интерферонового сигналинга, Т- и В-клеток в течение 2 нед после появления симптомов и связь ранних иммунных профилей с клиническими, вирусологическими и иммунологическими исходами. В частности, ранние сигнатуры IFN типа I и уровни белка противовирусного врожденного иммунитета RIG-I (ген *DDX58*) в плазме, а также повышенные уровни индуцированных интерфероном хемокинов (*CXCL10*, *CXCL11*, *MCP1*, *MCP2* и *MCP3*) ассоциированы с исходами заболевания, включая прогрессирование заболевания, вирусную нагрузку в ротоглотке и SARS-CoV-2-специфичный ответ Т-клеток и антител, который измеряли в течение 7 мес после включения пациента в исследование. Это предполагает сложную нелинейную зависимость между IFN и тяжестью заболевания [50]. Внутриклеточный РНК-сенсор RIG-I имеет ключевое значение в ответе на инфекцию РНК-вирусов, индуцированный активацией IFN типа I и III. Взаимодействие между геликазным доменом RIG-I и РНК SARS-CoV-2 ингибирует репликацию вируса в легких человека [51]. Высокая экспрессия лигандов моноцитарно-макрофагального хемотаксического рецептора CCR2 — MCP1, MCP2 и MPC3 — ассоциирована с прогрессированием заболевания, а высокая экспрессия самого рецептора CCR2 — с тяжелым течением COVID-19 [52]. Хотя эти факторы необходимы для эффективного иммунного ответа, их избыточная экспрессия может привести к тяжелым симптомам и повреждению тканей. Терапевтические стратегии, позволяющие сбалансировать положительные и отрицательные эффекты передачи сигналов рецептором CCR2, могут принести пользу при лечении пациентов с COVID-19 [50].

Фенотип SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток памяти. С начала пандемии COVID-19 ключевой

вопрос сосредоточен на том, какие SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки, стимулированные во время острой инфекции, дают долгоживущие Т-клетки памяти. S. Adamo и соавт. [53] исследовали SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки CD8 в течение года после выздоровления от острой инфекции и обнаружили отчетливую сигнатуру, идентифицирующую долгоживущие циркулирующие эффекторные Т-клетки памяти CD8, которые экспрессируют CD45RA, IL7RA (interleukin-7 receptor alpha) и TCF1 (T cell factor 1, фактор дифференцировки естественных клеток-киллеров) и сохраняют низкую экспрессию CCR7. Отслеживая отдельные клоны SARS-CoV-2-специфичных CD8 Т-клеток, авторы установили, что интерфероновая сигнатура маркирует клоны, дающие начало долгоживущим клеткам, тогда как сигналинг через протеинкиназу mTOR (mechanistic target of rapamycin, регулятор дифференцировки короткоживущих Т-клеток CD8) связан с исчезновением клонов из крови [53]. Ответы Т-клеток памяти сохраняются в течение первых 12 мес после устранения инфекции популяциями Т-клеток CD8 (IFN- γ^+) и CD4 (IL-2⁺ IFN- γ^+ или IL-2⁺ IFN- γ^-), которые нацелены по меньшей мере на 17 и 19 эпитопов соответственно [2]. Это дает уверенность в том, что отдельные точечные мутации вируса вряд ли позволят ему уклониться от распознавания Т-клетками.

Транскриптомный анализ одиночных Т-лимфоцитов через 4 нед после заражения показывает сильно увеличенные популяции цитотоксических Т-клеток CD8 и CD4 с высокой экспрессией маркеров цитотоксичности (CD8: перфорин PRF1, гранзим-Н GZMH, гранулизин GNLY; CD4: гранзим-А GZMA). Повышенная продукция цитотоксических факторов перфорина и гранзима-В наблюдается только у пациентов с тяжелым течением заболевания наряду с экспрессией маркеров истощения, таких как PD-1 [54]. Это может указывать на гиперактивацию и/или функциональное истощение. Сильный ответ CD4⁺ Т-лимфоцитов также был связан с эффективной эрадикацией SARS-CoV-2 за счет активации других клеток иммунной системы [55].

Ответы Т-клеток CD4 в равной степени нацелены на несколько белков SARS-CoV-2, тогда как ответы Т-клеток CD8 преимущественно нацелены на вирусный нуклеопротеин, что подчеркивает важность его включения в будущие вакцины. Продольный анализ выявил снижение и стабильный ответ антител, специфичных к S-белку и нуклеокапсиду, соответственно. Напротив, функциональные отве-

ты Т-клеток оставались устойчивыми и даже увеличивались как по частоте, так и по интенсивности [56]. Надежный клеточный иммунитет сохраняется в течение 6 месяцев и более [56–58].

Реакции клеточной иммунной памяти после COVID-19 трудно точно оценить из-за возможного наличия Т-клеток памяти, образовавшихся в результате предыдущего воздействия эндемичных коронавирусов. Для изучения корреляции между симптоматологией и клеточным иммунным ответом проведено крупномасштабное долгосрочное исследование сероконверсии на основе пептидного пула, специфичного только для коронавируса SARS-CoV-2 и не перекрывающегося с пептидами эндемичных коронавирусов. Эта работа демонстрирует, что долговременные ответы SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток памяти характеризуются секрецией IFN- γ и IL-2, тогда как перекрестно-реактивные Т-клетки памяти в первую очередь генерируют IFN- γ в ответ на SARS-CoV-2. Тяжесть заболевания, а также специфические симптомы COVID-19 коррелировали с величиной SARS-CoV-2-специфичного Т-клеточного ответа памяти через 4–5 мес после сероконверсии [59].

Перекрестное распознавание Т-клетками других коронавирусов человека

У здоровых доноров, не подвергшихся воздействию SARS-CoV-2, идентифицированы Т-клетки, которые реагируют на пептиды SARS-CoV-2 в тестах AIM и ICS [3, 26–28, 40], что предполагает возможность ранее существовавшей перекрестно-реактивной иммунной памяти на сезонные коронавирусы. Это не неожиданно, учитывая, что некоторые штаммы HCoV (HKU1, OC43, 229E и NL63) являются эндемичными для человеческой популяции, вызывают около 20% инфекций верхних дыхательных путей и, вероятно, индуцируют и поддерживают ответы Т- и В-клеток памяти. Перекрестно-реактивные ответы Т-клеток CD4 на S-белок SARS-CoV-2 обычно сосредоточены на эпитопах, локализованных на С-конце белка, из-за большей гомологии последовательности с S-белком эндемичного коронавируса [40]. Почти половина здоровых субъектов, не подвергавшихся воздействию вируса SARS-CoV-2, демонстрировали ответы Т-клеток CD4 на широкий спектр пептидов SARS-CoV-2. Перекрестно-реактивные ответы Т-клеток CD8 обнаружены только у 20% здоровых лиц, не подвергшихся воздействию SARS-CoV-2 субъектов, и были менее заметными [26].

N. Le Bert и соавт. [3] обнаружили длительный Т-клеточный иммунитет к нуклеопротеину (N) коронавируса SARS у тех, кто был инфицирован в 2003 г. Эти перекрестно реагирующие с пептидами N-белка вируса SARS-CoV-2 Т-клетки и Т-клетки, перекрестно реагирующие с неструктурными белками 13 других коронавирусов, также присутствовали у людей, не инфицированных каким-либо из HCoV. Кроме того, авторы изучили реакции Т-клеток на N-белок и неструктурные белки (nsp7 и nsp13) вируса SARS-CoV-2 у лиц, выздоравливающих от COVID-19. У всех этих пациентов обнаружены Т-клетки CD4 и CD8, которые распознают несколько областей N-белка. Т-клетки долговременной памяти выздоровевших пациентов, которые реагируют на N-белок SARS-CoV через 17 лет после вспышки атипичной пневмонии (инфекции SARS-CoV), продемонстрировали сильную перекрестную реактивность с N-белком вируса SARS-CoV-2. SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки обнаружены также у здоровых доноров без указаний на перенесенные атипичную пневмонию и COVID-19 или контакт с заболевшими этими инфекциями в анамнезе. SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки у неинфицированных доноров проявляли другой характер иммунодоминантности и часто были нацелены не только на N-белок, но и на nsp7 и nsp13. Эпитопная характеристика nsp7-специфичных Т-клеток у этих доноров показала низкую гомологию с сезонными коронавирусами человека, но при этом обнаружилось распознавание консервативных белковых фрагментов бета-коронавирусов животных [3].

Популяция Т-клеток, праймированных эпитопами сезонных коронавирусов, перекрестно реагирует с SARS-CoV-2 и может способствовать клинической защите, особенно в раннем возрасте. Вирусы HCoV демонстрируют умеренную гомологию аминокислотных последовательностей с SARS-CoV-2, особенно заметную у SARS-CoV и MERS. Поэтому некоторые Т-клеточные эпитопы являются общими для HCoV, и эта перекрестная реактивность может иметь важное клиническое значение [3].

Обладатели HCoV-специфичных Т-клеток могут быть подготовлены к более высокому защитному клеточному иммунитету после воздействия SARS-CoV-2, а недавнее инфицирование HCoV, по видимому, связано с лучшим клиническим исходом после заражения SARS-CoV-2 [60]. Эта идея подтверждается наблюдением, что HCoV-специфичные Т-клетки отсутствуют в репертуаре Т-клеток у пожилых людей, которые, как известно, подвержены

высокому риску тяжелого течения COVID-19. Следовательно, ранее существовавший HCoV-специфичный Т-клеточный репертуар может быть включен в иммунный ответ против SARS-CoV-2 [56]. Действительно, наиболее иммунодоминантным CD8Т-клеточным ответом является ответ на пептид N105-113 нуклеокапсидного белка, рестриктированный антигеном HLA-B*07:02, из-за более высокой частоты Т-клеток, способных распознавать N105-113, в репертуаре наивных Т-клеток, чем среди клеток, праймированных HCoV [29]. Ответы Т-клеток CD8 на эпитоп N105-113 коррелируют с защитой от тяжелого течения COVID-19 [61]. Примечательно, что у детей и молодых людей наблюдается более высокий уровень перекрестной реактивности антител между HCoV и SARS-CoV-2, возможно, в результате недавнего инфицирования HCoV, а антитела, которые могут нейтрализовать SARS-CoV-2, обнаруживаются у некоторых детей до любого контакта с SARS-CoV-2 [62]. Влияние возраста на перекрестно-реактивный адаптивный иммунитет может быть связано с сильной иммунной активацией при первичных инфекциях HCoV у детей.

В свете изложенного важной областью будущих исследований является картирование существовавшего до COVID-19 репертуара перекрестно-реактивных Т-клеток и оценка того, в какой степени они включены в общий SARS-CoV-2-специфичный иммунный ответ после инфекции или вакцинации.

ВАРИАНТЫ SARS-COV-2

За последние 18 мес в геноме SARS-CoV-2 обнаружен широкий спектр мутаций, многие из которых привели к развитию вариантов с новыми свойствами. Вирусные варианты возникают в результате мутаций в вирусном геноме во время репликации [63]. Однако скорость, с которой эти нуклеотидные замены происходят в геноме SARS-CoV-2, значительно ниже, чем у других РНК-вирусов, поскольку его неструктурный белок nsr14 обладает «корректорской» экзорибонуклеазной активностью [64]. Благоприятные для вируса геномные изменения в отношении точности репликации, скорости трансмиссии и уклонения от иммунитета будут увеличиваться в популяции благодаря естественному отбору. Различные варианты лечения (реконвалесцентная плазма, моноклональные антитела и вакцины) способствуют сохранению этих вариантов. Если вариант явно изменил фенотип (вирулентность и трансмиссивность) вируса, его называют штаммом [63, 64].

Всемирная организация здравоохранения классифицирует варианты SARS-CoV-2 на два типа: варианты, вызывающие обеспокоенность (variants of concern, VOC) по причине их способности к усиленной трансмиссии или уклонению от иммунного ответа, и варианты, представляющие интерес (variants of interest, VOI). Несколько VOC выделились из исходного штамма дикого типа, изолированного в Ухане в декабре 2019 г. VOC обладают повышенной трансмиссивностью, повышенной вирулентностью, устойчивостью к вакцинам и способностью ускользать от иммунного надзора и диагностического обнаружения [65]. Мутации VOC часто локализованы в пределах RBD S-белка, который является мишенью для многих нейтрализующих антител [66]. Следовательно, нейтрализация вирусных VOC антителами может быть серьезно нарушена.

Аминокислотная замена D614G (замена аспарагина в позиции 614 на глицин), возникшая в результате мутации 1841A>G в гене S-белка еще во время первой волны пандемии, была одной из самых ранних обнаруженных модификаций и быстро стала доминирующей во всем мире. Хотя варианты с этой аминокислотной заменой более заразны, нейтрализация реконвалесцентной сывороткой была эффективной [67]. Вариант Alpha (B.1.1.7) впервые обнаружен в сентябре 2020 г. и вскоре стал преобладающим штаммом в Великобритании. Появление варианта Beta (B.1.351) в октябре 2020 г. в Южной Африке привело ко второй волне пандемии. Вариант Gamma (P.1/501y.V3) был обнаружен в январе 2021 г. и стал причиной повторного всплеска инфекции в Бразилии, несмотря на большое число ранее инфицированных. Вариант Delta (B.1.617.2), обнаруженный в декабре 2020 г., стал причиной резкого роста числа случаев, вызвавшего вторую волну пандемии в Индии и США. Вариант Omicron (B.1.1.529), обозначенный ВОЗ как VOC, обнаружен в ноябре 2021 г. лабораториями геномного надзора мирового уровня в Южной Африке и быстро распространился в большинстве стран мира. Появление этих вариантов вызывает обеспокоенность, поскольку они влияют на вирулентность вируса, а также на частоту заражения, в том числе повторного, избегая естественного и индуцированного вакцинами иммунитета, поскольку они содержат геномные изменения, которые повышают их приспособленность, по сравнению с ранее циркулировавшими штаммами. S-белок SARS-CoV-2 состоит из двух субъединиц, S1 и S2. N-концевая субъединица S1 содержит видоспецифичный RBD, в котором об-

наруживается большинство аминокислотных замен, наблюдаемых в циркулирующих вариантах. Сообщалось о многих VOI, которые, по прогнозам, влияют на трансмиссивность, вирулентность и естественно приобретенный или вакцинный иммунитет. К VOI относятся следующие штаммы: Epsilon (B.1.427/B.1.429), идентифицированный в Калифорнии, Zeta (P.2) — в Бразилии, Eta (B.1.525) — в Нигерии и Великобритании, Theta (P.3) — на Филиппинах, Iota (B.1.526/B.1.526.1) — в Нью-Йорке, Kappa (B.1.617) и Delta Plus (B.1.617.2.1) — в Индии, Lambda (C.37) — в Перу, Mu (B.1.621) — в Колумбии. Каждый VOC SARS-CoV-2 демонстрирует новые изменения. Четыре основные аминокислотные замены в RBD: замена N501Y в сайте связывания ACE2 является общей для штаммов Alpha, Beta, Gamma и Omicron; замены E484K/Q/A и K417T/N присутствуют у штаммов Beta, Gamma и Omicron; замена L452R уникальна для штамма Delta. VOC Omicron имеет от 26 до 32 аминокислотных замен в S-белке, в том числе несколько общих замен с вариантами Beta и Delta [16]. Риск тяжелых исходов после заражения штаммом Omicron значительно ниже, чем штаммом Delta. Предыдущая инфекция SARS-CoV-2 обеспечивает некоторую защиту от госпитализации и высокую степень защиты от смерти невакцинированных лиц и дополнительную защиту вакцинированных лиц (но только в отношении смертности) [68].

Анализ эпидемиологических данных о реконвалесцентах выявил повышенную способность варианта Omicron уклоняться от иммунитета [69]. Расчетные прогнозы показали, что структурные изменения могут уменьшить его взаимодействие с антителами, но не помогают полностью избежать нейтрализации [70]. Появление высокоинфекционного варианта Omicron значительно увеличило распространенность прорывной инфекции (заражения после вакцинации), но подавляющее большинство Т-клеточных ответов против Omicron сохраняется и, вероятно, способствует ослаблению клинической тяжести [2].

Изучение способности Т-клеточного иммунитета, индуцированного различными вакцинами (мРНК-1273, BNT162b2, Ad26.COV2.S и NVX-CoV2373), перекрестно распознавать ранние варианты SARS-CoV-2 проведено методом AIM с внутриклеточным окрашиванием цитокинов. Ответы Т-клеток на ранние варианты Alpha, Beta и Gamma сохранялись после всех вакцин. В то же время наблюдалось значительное уменьшение количества В-клеток памяти и нейтрализующих антител. Через 6 мес по-

сле вакцинации ответы Т-клеток памяти CD4 были сохранены на 90% и CD8 на 87% против вариантов Alpha, Beta и Gamma, а против штамма Omicron несколько ниже — CD4 на 84% и CD8 на 85%. Распознавание В-клетками памяти RBD штамма Omicron снижено до 42% по сравнению с другими вариантами. Анализ репертуара Т-клеточных эпитопов определил медиану из 11 и 10 эпитопов из S-белка Omicron, распознаваемых Т-клетками CD4 и CD8, соответственно, с функциональной сохранностью >80%. Влияние эпитопов Omicron на связывание молекулами HLA не отличалось от других вариантов. Эксперименты по идентификации эпитопов показали, что Т-клеточные ответы CD4 и CD8 у вакцинированных доноров были широкими (по числу эпитопов) и в большинстве случаев — на полностью консервативные эпитопы. Эти данные объясняют ограниченное влияние мутаций на ответы Т-клеток на уровне популяции и опровергают модель, согласно которой мутации, накопленные в штамме Omicron, могут быть результатом давления Т-клеточного иммунитета на популяционном уровне [71].

Потенциальная важность вирусной мутации в уклонении от контроля Т-клеток является предметом серьезных дискуссий. Единичные точечные мутации действительно могут отменить функциональные ответы отдельных клонов Т-клеток, но маловероятно, что они полностью отменяют иммунный контроль [72]. Мутации S-белка могут привести к потере распознавания Т-клетками эпитопов, рестриктированных распространенными аллелями HLA, такими как A*03:01, A*11:01 и A*01:01 [73]. Распознавание Т-клетками варианта Omicron также, по-видимому, является в целом перекрестно-реактивным, хотя большое количество мутаций в S-белке инактивирует презентацию или распознавание некоторых эпитопов. В настоящее время потенциальные механизмы, с помощью которых белки или РНК вируса могут непосредственно подавлять презентацию антигена, неясны, известно лишь, что ORF8 может подавлять экспрессию белков HLA класса I [74]. Напротив, иммунодоминантный эпитоп N105–113 является консервативным и присутствует в вариантах Delta и Omicron [61].

Т-клеточные ответы развиваются рано и коррелируют с защитой, но относительно ослаблены при тяжелом течении заболевания, отчасти по причине лимфопении. Т-клеточная память включает в себя распознавание около 30 эпитопов у каждого человека. Такая широта распознавания может ограничивать воздействие вирусных мутаций и, вероятно,

лежит в основе защиты от тяжелых заболеваний, вызванных вариантами вируса, включая Omicron. Существующие вакцины против SARS-CoV-2 вызывают устойчивый Т-клеточный ответ, способствующий сильной защите от госпитализации или смерти, а новые или гетерологичные схемы терапии имеют потенциал дальнейшего усиления клеточного ответа. Действительно, сравнение ответов SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток CD4 и CD8 на варианты B.1.1.7, B.1.351, P.1 и CAL.20C у реконвалесцентов COVID-19 и у реципиентов вакцины Moderna (мРНК-1273) или Pfizer/BioNTech (BNT162b2) показало, что реактивность против вариантов SARS-CoV-2 аналогична по величине и частоте ответа, то есть проанализированные варианты SARS-CoV-2 почти не нарушают общую реактивность Т-клеток на SARS-CoV-2 [75]. Аналогичные результаты получены L. Guo и колл. [76]. Авторы проанализировали ответы Т-клеток памяти у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Ответы Т-клеток памяти на исходный штамм не нарушались новыми вариантами. Это исследование предполагает, что перекрестно-реактивные SARS-CoV-2-специфичные Т-клеточные ответы особенно важны для защиты от тяжелого заболевания, вызванного новыми штаммами VOC, тогда как ответы нейтрализующих антител, по-видимому, со временем снижаются [76].

СВЯЗЬ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА SARS-COV-2

Адаптивный иммунный ответ является вторым звеном иммунной системы хозяина, которое имеет решающее значение для элиминации вируса. Для праймирования и стимуляции клеточных и гуморальных эффекторных клеток необходимы компоненты врожденной иммунной системы. Реакции интерферонов типа I, продуцируемых Т-лимфоцитами, индуцируют созревание дендритных клеток, моноцитов и макрофагов в антигенпрезентирующие клетки, которые представляют вирусные иммуногенные пептиды в комплексе с молекулами HLA класса II [54]. NK-клетки взаимодействуют с дендритными клетками и участвуют в антигенной презентации [13]. Антигенпрезентирующие клетки активируют дифференцировку наивных Т-лимфоцитов CD4 и CD8, а также Treg посредством связывания TCR. Идентифицирован паттерн антигенного иммунодоминирования у выздоравливающих от COVID-19: девять вирусных белков отвечают за 83% общего ответа Т-лимфоцитов и Т-клеток CD4,

восемь вирусных белков отвечают за 81% общего ответа Т-лимфоцитов CD8 [46]. К ним относятся белки S, N и М, а также ряд неструктурных белков. Однако у пациентов с тяжелым течением COVID-19 общее количество антигенпрезентирующих клеток и NK уменьшено, что приводит к подавлению антигенпрезентирующего потенциала. Т-клеточная лимфопения, особенно истощение субпопуляции Т-лимфоцитов CD4, и повышенное отношение нейтрофилов к лимфоцитам (индикатор воспаления) коррелируют с тяжестью COVID-19. Это может быть следствием подавления вирусом ответа IFN типа I [77] и неингибируемого цитокинового ответа, приводящего к воспалительной активации врожденных эффекторных клеток, которая негативно влияет на последующую активацию Т-лимфоцитов [78]. Под влиянием фолликулярных Т-хелперов наивные В-лимфоциты пролиферируют и подвергаются соматической гипермутации, чтобы увеличить сродство продуцируемых ими антител в лимфоидном микроокружении зародышевого центра. Субоптимальная дифференцировка фолликулярных Т-хелперов приводит к заметному уменьшению количества зародышевых В-лимфоцитов в лимфатических узлах и селезенке во время острой инфекции COVID-19 [79]. Таким образом, нарушение синергизма между врожденной и адаптивной иммунной системой может привести к худшему исходу [16].

Гуморальный иммунный ответ является основной функцией В-лимфоцитов. Анализ SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток и их роли в прогрессировании заболевания показал, что существует сильная корреляция между количеством вирус-специфичных Т-клеток CD4 и титрами нейтрализующих антител IgG против RBD S-белка SARS-CoV-2 [80]. Во время первичной вирусной инфекции наблюдается широкий разброс клеточных и гуморальных иммунных ответов, при этом некоторые пациенты демонстрируют сбалансированный SARS-CoV-2-специфичный В-клеточный и Т-клеточный иммунитет, тогда как у других наблюдается либо более высокий уровень активации нейтрализующих антител, либо более сильный Т-клеточный ответ на вирус. Пациенты с тяжелыми и продолжительными симптомами демонстрируют крайне несбалансированные клеточные и гуморальные иммунные ответы, в результате чего уровни SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток или антител очень низки [38].

Неспособность HCoV-специфичных антител и клеточных реакций обеспечить стерилизующий

иммунитет вызвала опасения, что защитный иммунитет против SARS-CoV-2 будет недолговечным. Информация на текущий момент дает неоднозначную картину. Сравнение уровней Т-клеточной памяти у бессимптомных и симптоматических пациентов с COVID-19 показало, что размеры и качество их пулов Т-клеток памяти сопоставимы, однако пролиферативная способность *in vitro* Т-клеток памяти CD4 от бессимптомных пациентов значительно ниже. Поскольку величина экспансии Т-клеток памяти CD4 *in vitro* коррелирует с титрами анти-RBD и анти-N антител IgG, вероятно, продукция антител у бессимптомных лиц ниже, чем у пациентов с симптомами. Это наблюдение согласуется с выводами о быстрой элиминации антител против SARS-CoV-2 и антител IgG у бессимптомных пациентов [39]. Действительно, как показали Q.X. Long и соавт. [81], гуморальный ответ на SARS-CoV-2 относительно недолог, В-клетки памяти быстро исчезли после первичного заражения. Уровни вирус-специфических IgG у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, снизились на 70% в течение ранней фазы выздоровления, и значительная часть людей (40% бессимптомных и 12,9% симптоматических пациентов) стали IgG-серонегативными [81]. Эти данные были уточнены в дальнейшем. В костном мозге пациентов, выздоровевших от легкой формы COVID-19, обнаружены покоящиеся долгоживущие плазматические клетки, способные постоянно продуцировать антитела, специфичные к S-белку [82]. G.E. Hartley и соавт. [83] обнаружили, что В-клетки памяти против S- или N-белков SARS-CoV-2 оставались через 8 мес после заражения. Оказалось, что В-лимфоциты памяти не распадаются через 6 мес, а эволюционируют и могут давать эффективный ответ против вируса при повторном воздействии [84]. Исследуя природу и качество В-клеток памяти через 1,3 и 6,2 мес после заражения SARS-CoV-2, C. Gaebler и колл. [84] обнаружили, что титры антител IgM и IgG против RBD S-белка SARS-CoV-2 значительно снижаются за этот период времени, а нейтрализующая активность в плазме снижается в 5 раз. Напротив, количество RBD-специфичных В-клеток памяти остается неизменным через 6,2 мес после инфицирования. О продолжающейся эволюции гуморального ответа свидетельствует то, что через 6,2 мес антитела, которые они продуцируют, имеют большую соматическую гипермутацию, устойчивость к мутациям RBD и повышенную эффективность. Авторы пришли к выводу, что ответ В-клеток памяти на SARS-CoV-2 развивается между 1,3 и 6,2 мес

после заражения в соответствии с персистенцией антигена [84].

Между гуморальным и Т-клеточным иммунитетом существует обратная связь. Активированные В-лимфоциты могут секретировать антигены и индуцировать Т-клеточный иммунитет [9]. Т-клеточный иммунитет и перекрестный гуморальный иммунитет (антитела к коронавирусам, вызывающим сезонную простуду, и другим РНК-содержащим вирусам) защищают от COVID-19. Антитела IgG, перекрестно реагирующие с субъединицей S2 белка шипа SARS-CoV-2, обнаружены у некоторых неинфицированных SARS-CoV-2 лиц. Эти антитела обладают способностью нейтрализовать SARS-CoV-2, хотя титр антител может быть недостаточным, чтобы надежно защитить от COVID-19 [85].

Связывающие и нейтрализующие антитела против SARS-CoV-2 демонстрируют увеличенный период полураспада более 200 дней, что предполагает образование долгоживущих плазматических клеток. Персистенция S-специфичных IgG-продуцирующих В-клеток памяти в течение длительного времени после выздоровления от COVID-19 является предзнаменованием быстрого гуморального ответа при повторном воздействии вируса или вакцинации [57].

ФАКТОРЫ ОТВЕТА Т-ЛИМФОЦИТОВ CD8 НА ЭПИТОПЫ, КОТОРЫЕ МОГУТ ВЛИЯТЬ НА ИММУНОДОМИНАНТНОСТЬ

Иммунодоминантность — сложная и широко обсуждаемая тема в биологии Т-клеток. Текущая пандемия SARS-CoV-2 дала возможность профилировать адаптивные иммунные ответы и определить молекулярные факторы, способствующие возникновению ответов на иммунодоминантные вирусные эпитопы. Изучение динамики процессинга иммуногенных пептидов из белков S, M, N SARS-CoV-2, способных активировать Т-клетки CD8, позволило выяснить, как иммунодоминантный эпитоп противодействует вирусным механизмам иммунного ускользания. Один из наиболее иммунодоминантных эпитопов CD8, NP105-SPRWYFYLL-113, обнаружен в нуклеопротеине вируса SARS-CoV-2. Частота этого эпитопа ассоциирована с высокой частотой наивных Т-клеток-предшественников, которые могут распознавать этот эпитоп [29].

Эпитопы CD8 представляют собой пептиды, связанные с молекулами HLA класса I, которые могут вызывать ответ цитотоксических лимфоцитов. Несколько факторов могут влиять на то, являются

ли эти эпитопы доминантными или субдоминантными. Уровень экспрессии вирусного белка влияет на количество материала, доступного для антигенного процессинга. Во время процессинга белки расщепляются с образованием 8–11 аминокислотных пептидов. Сродство этих пептидов к молекулам HLA класса I определяет, какие комплексы пептид–HLA экспонируются на поверхности клетки. На клеточной поверхности комплексы пептид–HLA взаимодействуют с TCR T-клетки CD8 для индукции T-клеточного ответа. Фактическое разнообразие последовательностей TCR в настоящее время неизвестно, последние оценки имеют порядок величины $>10^8$. Это высокое разнообразие достигается за счет рекомбинации сегментов V (variable), D (diversity) и J (junction) генов TCR- α и TCR- β . Во время рекомбинации случайно выбираются генные сегменты V и J (TCR- α) или V, D и J (TCR- β) с образованием зрелого гена TCR [86]. Несмотря на большое разнообразие, каждый TCR может распознавать несколько комплексов пептид–HLA, что объясняется огромным разнообразием пептидов инфекционных агентов. Это означает, что одна T-клетка может отвечать на несколько комплексов пептид–HLA, но сила этого взаимодействия будет различаться для разных комплексов, тем самым потенциально генерируя иммунодоминантные и субдоминантные ответы для разных молекул HLA.

Количество комплексов пептид–HLA на поверхности АПК также может влиять на активацию T-клеток, поскольку чем больше комплексов, тем выше вероятность встречи и взаимодействия с T-клеткой CD8. Антигенная нагрузка на поверхности клетки является результатом действия многих факторов, включая экспрессию белка, содержащего антиген, количество высокоаффинных пептидов, объем необходимого процессинга и стабильность пептида [33]. Большинство идентифицированных эпитопов CD8 происходят из нуклеопротеина (NP) вируса SARS-CoV-2, который является наиболее экспрессируемым белком в первые дни после инфицирования клеток. Его РНК-транскрипт дает самую высокую плотность рибосом, что указывает на максимальную скорость трансляции после инфекции. Размер гена и его белкового продукта влияет на количество эпитопов, которые он может генерировать. Например, в гене *ORF1* (open reading frame) вируса SARS-CoV-2 идентифицировано наибольшее количество эпитопов, пропорционально размеру гена, составляющего 70% вирусного генома и кодирующего 16 неструктурных белков [87].

Мутации SARS-CoV-2 могут изменить образование эпитопа через изменения протеасомального расщепления, тем самым избегая T-клеточных ответов. После протеасомальной деградации белка пептиды высвобождаются в цитозоль, где они могут подвергаться дальнейшему процессингу цитозольными пептидазами. Основной аминопептидазой, ответственной за урезание N-конца пептидных предшественников, является высокополиморфный белок ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1). Десять гаплотипов, составляющих 99% естественной изменчивости ERAP1 в популяции, различаются по эффективности генерации эпитопов и могут влиять общий уровень экспрессии ERAP1 в клетках, на предпочтения в отношении определенных аминокислот и скорость, с которой ERAP1 обрезает аминокислоты, — все это может приводить к различиям в генерации эпитопов. В контексте SARS-CoV-2 аминопептидазы ERAP важны для генерации пептидов из 8–11 аминокислот из 15 предшественников [88].

В большинстве исследований, идентифицирующих эпитопы SARS-CoV-2, идентифицирован сильный эпитоп NP105–113, который связывается с HLA-B*07, распространенным аллелем в европеоидной популяции. В исследованиях по выявлению эпитопов SARS-CoV-2 следует учитывать этническую и популяционную принадлежность по причине различной распространенности антигенов системы HLA в разных популяциях. На этой стадии процессинга и презентации антигена продемонстрирована вирусная иммуноэвазия (уклонение от иммунного надзора). В качестве стратегии иммуноэвазии вирусы могут подавлять появление комплексов пептид–HLA на поверхности клетки разными способами. При заражении SARS-CoV-2 белок, кодируемый геном *ORF8*, предположительно направляет комплекс пептид–HLA на лизосомную деградацию посредством аутофагии [74]. Стабильность и период полужизни комплексов пептид–HLA на клеточной поверхности фактически являются лучшими детерминантами иммуногенности, влияющими на антигенную нагрузку и ответ T-клеток CD8. Связывание эпитопа SARS-CoV-2 N105–113 с HLA-B*07 является высокотермостабильным ($\geq 60^\circ\text{C}$), что способствует иммунодоминантности этого эпитопа [89].

Несмотря на доминирующий ответ на эпитоп NP105–113, не удалось идентифицировать общие последовательности TCR ни у пациентов с SARS-CoV-2, ни у доноров до пандемии, распознаю-

щих этот эпитоп. Это означает, что данный эпитоп в комплексе с HLA-B*07:02 может эффективно распознаваться несколькими TCR. Напротив, несколько TCR идентифицированы для субдоминантного эпитопа S269, который связывается с HLA-A*02:01, потенциально показывая отсутствие пластичности TCR [29]. Это говорит о том, что в случае инфекции SARS-CoV-2 разнообразие TCR может усиливать иммунодоминантные ответы.

Важно понять роль, которую факторы, влияющие на иммунодоминантность, играют в этой вирусной инфекции, и установить функциональную корреляцию иммунодоминантных ответов T-клеток с исходами заболевания. Важно также выяснить, будут ли изменяться паттерны иммунодоминирования с течением времени.

Т-КЛЕТОЧНЫЕ ОТВЕТЫ У РЕЦИПИЕНТОВ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ COVID-19. СХОДНЫЕ ТРАЕКТОРИИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2 И ВАКЦИНАЦИЕЙ ПРОТИВ COVID-19

Против SARS-CoV-2 разработан широкий спектр вакцин, и многие из них демонстрируют очень высокий уровень защиты с особенно заметной эффективностью в отношении тяжелого течения заболевания и смерти. Большинство вакцин против COVID-19, таких как основанные на мРНК Pfizer-BioNTech (BNT162b2) и Moderna (mRNA-1273), белковые (Novavax — NVX-CoV2373) и вирусные векторные (Johnson & Johnson Janssen — Ad26.COVS.S, Oxford-AstraZeneca — AZD1222/ChAdOx1, Sputnik V — Gam-COVID-Vac-rAd26/rAd5), в первую очередь нацелены на S-белок, в то время как традиционные инактивированные вакцины (Sinopharm — BBIBP-CorV, Sinovac — CoronaVac, Covaxin — BBV152) нацелены на весь вирус [16]. Вакцина Sputnik V (Gam-COVID-Vac-rAd26/rAd5) на основе вирусного вектора, в которой используется двухдозовый режим прайм-буст, индуцировала сильные S-специфичные клеточные и гуморальные реакции во время испытаний III фазы [90].

Для оптимизации эффективности вакцин важно точно определить детерминанты клеточного T-клеточного ответа в контексте вакциноопосредованной иммунной защиты. Учитывая, что вакцины против SARS-CoV-2 начали массово применять всего несколько месяцев назад, описания вакциноиндуцированных SARS-CoV-2-специфичных T-клеток сосредоточены, в основном, на острых реакциях и реакциях ранней фазы памяти. Ре-

ципиенты вакцин Pfizer (BNT162b2) и Moderna (мРНК-1273) генерируют S-специфичные T-клетки CD4, которые распознают несколько пептидных эпитопов из S-белка SARS-CoV-2 дикого типа, а также некоторые эпитопы, измененные в вариантах B.1.1.7 и B.1.351 [72]. Эти мРНК-вакцины также, по-видимому, усиливают ответы T-клеток CD4 на S-белок эндемического вируса HCoV-NL63. Используя мультимеры пептид-HLA для отслеживания индуцированных вакциной BNT162b2 S-специфичных T-клеток CD4 и CD8, U. Sahin и соавт. [91] обнаружили эффекторные T-клетки памяти, которые вырабатывали преимущественно IFN- γ (T-клетки CD8) или IFN- γ^+ IL-2 $^+$ (T-клетки CD4). Способность SARS-CoV-2 адаптироваться к среде организма хозяина и довольно быстро эволюционировать стала проблемой для вакцинологов. Требуется разработка вакцин, нацеленных на более консервативные вирусные детерминанты (например, нуклеопротеин), где мутации могут сильно нарушить репликацию вируса [1].

Клинический эффект (в предотвращении заболевания) наблюдается в течение 11 дней после первой вакцинации [92], и в этот ранний период можно увидеть устойчивый ответ T-клеток CD8 [93]. Ответы T-клеток необходимы для выработки высокоаффинных антител, а двойная вакцинация Pfizer-BioNTech (BNT162b2) приводит к надежной индукции вирус-специфичных T-клеток CD4 с профилем Th1 [91], которые обычно обнаруживаются на 8-й день после праймирования, достигают пика вскоре после буст-вакцинации, а через 4 мес падают до уровня перед буст-иммунизацией [94].

Ответы T-клеток после двойной вакцинации по величине подобны ответам после естественного заражения, но ключевой вопрос касается их долговечности. Проблема состоит в ослаблении гуморального ответа на вакцинацию. Предполагается, что клеточный иммунитет останется достаточно сильным, так как вакцинация индуцирует субпопуляции T-стволовых клеток памяти. Одной из характерных особенностей вакцин против SARS-CoV-2 является их способность защищать от тяжелых форм заболевания, которая позволяет предположить, что клеточные ответы обеспечивают контроль над серьезным повреждением тканей, несмотря на ограниченную способность антител предотвращать первичную инфекцию. Хотя многие вирусные VOC могут ускользать от гуморального иммунитета, клеточные реакции, индуцированные вакцинами, демонстрируют сильную перекрест-

ную защиту против них. Индуцированный вакциной клеточный ответ заметно усилен у доноров с предшествующей естественной инфекцией и обычно достигает пика после одной дозы вакцины [95]. Кроме того, способность различных схем вакцинации вызывать оптимальные клеточные ответы и то, как они будут способствовать защите от новых вариантов вируса, таких как Omicron, являются критически важными вопросами для борьбы с пандемией. Omicron имеет в 2 раза больше мутаций, чем Delta, что снизило эффективность существующих вакцин и лечения моноклональными антителами. Бустерная вакцинация мРНК-вакцинами обеспечивает защиту более чем на 70% от госпитализации и смерти при прорывной омикронных инфекций [68]. Однако эффективность бустерной вакцинации против инфекции и симптоматического заболевания со временем снижается, при этом вариант Omicron демонстрирует частичное ускользание от иммунного ответа [96].

Ни одна вакцина не эффективна на 100%. Идеальная вакцина должна вызывать иммунный ответ, который должным образом задействует несколько компонентов иммунной системы. Учитывая, что ответ нейтрализующих антител сведет к минимуму, но не полностью предотвратит инфекцию, для избавления от патогена Т-клеточное звено иммунитета должно развернуть клоны, нацеленные на несколько вирусных антигенных детерминант. Такой скоординированный Т-клеточный ответ важен для оптимизации защиты хозяина от патогена напрямую (путем оказания помощи В-клеткам в создании нейтрализующих антител), а также от потенциальной иммунопатологии, опосредованной перекрестно-реактивными Т-клетками памяти. Например, субоптимальный ответ нейтрализующих антител может привести к неадекватному клиренсу вируса после вторичной инфекции, чрезмерному вторичному Т-клеточному ответу и иммунопатологии у людей, предрасположенных к гипервоспалительным реакциям [1].

Сходство иммунных реакций, вызванных инфекцией SARS-CoV-2 и вакцинацией против COVID-19, убедительно демонстрируют результаты клинических исследований вакцины BNT162b2 [91, 97]. Вакцина BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) широко используется во всем мире и эффективно предотвращает инфекцию SARS-CoV-2, а также развитие тяжелых симптомов после инфекции [98]. Сравнение иммунного ответа у пациентов с COVID-19 с ответом на вакцинацию показало, что иммунный ответ после

первой дозы вакцины BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) (с 0-го по 21-й день) в значительной степени отражает траекторию иммунного ответа после заражения SARS-CoV-2, и определило иммунологические биомаркеры, общие у лиц, получающих вакцину, и пациентов с COVID-19, включая ранние иммунные сигнатуры (RIG-I, IFN- γ , CXCL10, MCP1, MCP2, MCP3), ассоциированные с прогрессированием заболевания, контролем распространения вируса в организме и SARS-CoV-2-специфичным ответом Т-клеток и антител. Ранние белки (IFN- γ , MCP1, CXCL11, MCP2, CXCL10) в наборе данных об инфекции SARS-CoV-2 и транскрипционная сигнатура IFN активируются в течение первых 7 дней после вакцинации. Поздние иммунные маркеры (SLAMF1, TNFRSF9, CCL3, CCL4, TGF α , TNFSF14) и транскрипционные модули, связанные с В-клетками, активируются позднее и демонстрируют самые высокие уровни через 21 день после вакцинации. Ответ на вторую дозу вакцины (с 22-го по 28-й день) характеризуется быстрой активацией как ранних, так и поздних иммунных показателей. Интересно, что три белка (TRAIL, CXCL1 и CXCL6), уровень активности которых значительно повышается у пациентов с COVID-19, не индуцируются второй дозой вакцины. Белки CXCL1 и CXCL6 регулируют рекрутирование нейтрофилов, а белок TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) — апоптоз во время воспаления. Их отсутствие означает отсутствие ответа нейтрофилов на вторую дозу вакцины. Белки, ассоциированные с Т-клетками (CXCL9 и CXCL10) и антителами (IFN- γ , MCP1, L10, PDL1, CXCL10, ADA и CXCL11) после инфекции, ассоциированы также с Т-клетками и антителами после вакцинации. Эти результаты предполагают, что биомаркеры плазмы могут быть полезными коррелятами защитного иммунитета как после естественной инфекции, так и после вакцинации [50].

АДОПТИВНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ SARS-COV-2- СПЕЦИФИЧНЫХ Т-КЛЕТОК

Появились сообщения, демонстрирующие потенциальную полезность адоптивной иммунотерапии (иммуноотерапии активированными лимфоцитами из периферической крови пациента) с использованием размноженных ex-vivo SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток [99–101]. Клинические испытания продемонстрировали безопасность адоптивного переноса очищенных Т-клеток CD45RA⁻ доноров, выздоравливающих от COVID-19, частично HLA-

совместимым реципиентам с диагнозом COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести [102]. Учитывая, что пациентов с тяжелым течением COVID-19 часто лечат иммунодепрессантами, Т-клеткам придают устойчивость к глюкокортикоидам путем инактивации гена глюкокортикоидного рецептора (NR3C1) *ex vivo* с помощью методов редактирования генов CRISPR-Cas9 [101]. Для подавления SARS-CoV-2-ассоциированного гипервоспаления у пациентов с дисбалансом в соотношении Treg/Th17 применяют иммунотерапию с использованием Treg [103, 104].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Т-клеточный ответ является критически важным компонентом иммунной защиты от SARS-CoV-2, необходимым для элиминации вируса, способным предотвращать инфекцию без сероконверсии, обеспечивать надежную иммунную память и опосредовать распознавание вирусных вариантов. SARS-CoV-2-специфичные Т-клетки выявляются после вакцинации, где они могут обеспечить защиту от тяжелого течения инфекции и смерти. Людям, у которых развился низкий Т-клеточный ответ после вакцинации, могут помочь оптимизированные вакцины, которые содержат высокоиммуногенные пептидные эпитопы.

То, что в настоящее время известно об иммунном ответе на SARS-CoV-2, — вероятно, лишь вершина айсберга, и в дальнейшем нам придется сосуществовать с этим вирусом. Одним из наследий текущей пандемии станет импульс для разработки методов клеточной иммунологии человека, так как Т-клеточный иммунитет играет центральную роль в контроле инфекции SARS-CoV-2, и его значение до сих пор недооценено. Настало время изучить и использовать Т-клеточный иммунитет, чтобы раскрыть все его значение во многих других областях медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.Г. Щербак, А.С. Голота — написание текста статьи; С.В. Макаренко, Д.А. Вологжанин — написание и редактирование текста статьи; Т.А. Камилова — поисково-аналитическая работа, обсуждение и редактирование текста рукописи. 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).

Authors' contribution. S.G. Shcherbak, A.S. Golota — writing the manuscript; S.V. Makarenko, D.A. Volozhanin — revision and writing the manuscript; T.A. Kamilova — search and analytical work, revision the manuscript. 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. Khanolkar A. Elucidating T cell and B cell responses to SARS-CoV-2 in humans: gaining insights into protective immunity and immunopathology. *Cells*. 2021;11(1):67. doi: 10.3390/cells11010067
2. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2022;23(2):186–193. doi: 10.1038/s41590-021-01122-w
3. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020;584(7821):457–462. doi: 10.1038/s41586-020-2550-z
4. Zeng C, Evans JP, King T, et al. SARS-CoV-2 spreads through cell-to-cell transmission. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(1):e2111400119. doi: 10.1073/pnas.2111400119
5. Da Silva AR, Pallikkuth S, Williams E, et al. Differential T-Cell reactivity to endemic coronaviruses and SARS-CoV-2 in community and health care workers. *J Infect Dis*. 2021;224(1):70–80. doi: 10.1093/infdis/jiab176
6. Bergamaschi L, Mescia F, Turner L, et al. Longitudinal analysis reveals that delayed bystander CD8+ T cell activation and early immune pathology distinguish severe COVID-19 from mild disease. *Immunity*. 2021;54(6):1257–1275. doi: 10.1016/j.immuni.2021.05.010
7. Lucas C, Klein J, Sundaram ME, et al. Delayed production of neutralizing antibodies correlates with fatal COVID-19. *Nat Med*. 2021;27(7):1178–1186. doi: 10.1038/s41591-021-01355-0
8. Swadling L, Diniz OM, Schmidt NM, et al. Pre-existing polymerase-specific T cells expand in abortive seronegative SARS-CoV-2. *Nature*. 2022;601(7891):110–117. doi: 10.1038/s41586-021-04186-8
9. Liu G, Jiang X, Zeng X, et al. Analysis of lymphocyte subpopulations and cytokines in COVID-19-associated pneumonia and community-acquired pneumonia. *J Immunol Res*. 2021;2021:6657894. doi: 10.1155/2021/6657894
10. Venet F, Gossez M, Bidar F, et al. T cell response against SARS-CoV-2 persists after one year in patients surviving severe COVID-19. *EBioMedicine*. 2022;78:103967. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103967

11. Le Bert N, Clapham HE, Tan AT, et al. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J Exp Med*. 2021;218(5):e20202617. doi: 10.1084/jem.20202617
12. Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*. 2021;18-4(7):1671–1692. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.029
13. Bao C, Tao X, Cui W, et al. Natural killer cells associated with SARS-CoV-2 viral RNA shedding, antibody response and mortality in COVID-19 patients. *Exp Hematol Oncol*. 2021; 10(1):5. doi: 10.1186/s40164-021-00199-1
14. Yu KK, Fischinger S, Smith MT, et al. Comorbid illnesses are associated with altered adaptive immune responses to SARS-CoV-2. *JCI Insight*. 2021;6(6):e146242. doi: 10.1172/jci.insight.146242
15. King C, Sprent J. Dual nature of type I interferons in SARS-CoV-2-induced inflammation. *Trends Immunol*. 2021;42(4): 312–322. doi: 10.1016/j.it.2021.02.003
16. Priyam M, Barmania F, Mellet J, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol*. 2022;12:809244. doi: 10.3389/fimmu.2021.809244
17. Carissimo G, Xu W, Kwok I, et al. Whole blood immunophenotyping uncovers immature neutrophil-to-VD2 T-cell ratio as an early marker for severe COVID-19. *Nat Commun*. 2020;11(1):1–12. doi: 10.1038/s41467-020-19080-6
18. Remy KE, Mazer M, Striker DA, et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI Insight*. 2020;5(17):e140329. doi: 10.1172/jci.insight.140329
19. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21(11):1336–1345. doi: 10.1038/s41590-020-0782-6
20. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020;369(6508):eabc8511. doi: 10.1126/science.abc8511
21. Laing AG, Lorenc A, del Barrio I, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med*. 2020;26(10):1623–1635. doi: 10.1038/s41591-020-1038-6
22. Rodriguez L, Pekkarinen PT, Lakshminanth T, et al. Systems-level immunomonitoring from acute to recovery phase of severe COVID-19. *Cell Rep Med*. 2020;1(5):100078. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100078
23. Blanchard-Rohner G, Didierlaurent A, Tilmanne A, et al. Pediatric COVID-19: immunopathogenesis, transmission and prevention. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(9):1002. doi: 10.3390/vaccines9091002
24. Garibaldi BT, Fiksel J, Muschelli J, et al. Patient trajectories among persons hospitalized for COVID-19: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):33–41. doi: 10.7326/M20-3905
25. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020;588(7837):315–320. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3
26. Grifoni A, Sidney J, Vita R, et al. SARS-CoV-2 human T cell epitopes: Adaptive immune response against COVID-19. *Cell Host Microbe*. 2021;29(7):1076–1092. doi: 10.1016/j.chom.2021.05.010
27. Braun, J, Loyal L, Frentsch M, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. 2020;587(7833):270–274. doi: 10.1038/s41586-020-2598-9
28. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell*. 2020;183(1):158–168. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017
29. Nguyen TH, Rowntree LC, Petersen J, et al. CD8(+) T cells specific for an immunodominant SARS-CoV-2 nucleocapsid epitope display high naive precursor frequency and TCR promiscuity. *Immunity*. 2021;54(5):1066–1082. doi: 10.1016/j.immuni.2021.04.009
30. Notarbartolo S, Ranzani V, Bandera A, et al. Integrated longitudinal immunophenotypic, transcriptional and repertoire analyses delineate immune responses in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 2021;6(62):eabg5021. doi: 10.1126/sciimmunol.abg5021
31. Habel JR, Nguyen TH, van de Sandt CE, et al. Suboptimal SARS-CoV-2-specific CD8+ T cell response associated with the prominent HLA-A*02:01 phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(39):24384–24391. doi: 10.1073/pnas.2015486117
32. Campbell KM, Steiner G, Wells DK, et al. Prioritization of SARS-CoV-2 epitopes using a pan-HLA and global population inference approach. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.30.016931
33. Weingarten-Gabbay S, Klaeger S, Sarkizova S, et al. Profiling SARS-CoV-2 HLA-I peptidome reveals T cell epitopes from out-of-frame ORFs. *Cell*. 2021;184(15):3962–3980. doi: 10.1016/j.cell.2021.05.046
34. Kusunadi A, Ramirez-Suástegui C, Fajardo V, et al. Severely ill COVID-19 patients display impaired exhaustion features in SARS-CoV-2-reactive CD8+ T cells. *Sci Immunol*. 2021; 6(55):eabe4782. doi: 10.1126/sciimmunol.abe4782
35. Rydzynski-Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*. 2020;183(4):996–1012.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038
36. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718–724. doi: 10.1126/science.abc6027
37. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529):eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063
38. Wang Z, Yang X, Zhong J, et al. Exposure to SARS-CoV-2 generates T-cell memory in the absence of a detectable viral infection. *Nat Commun*. 2021;12(1):1724. doi: 10.1038/s41467-021-22036-z
39. Choe PG, Kang CK, Suh HJ, et al. Waning antibody responses in asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Emerging Infect Dis*. 2021;27(1):327–329. doi: 10.3201/eid2701.203515
40. Mateus J, Grifoni A, Tarke A, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science*. 2020;370(6512):89–94. doi: 10.1126/science.abd3871
41. Sette A, Crotty S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):457–458. doi: 10.1038/s41577-020-0389-z
42. Poon MM, Rybkina K, Kato Y, et al. SARS-CoV-2 infection generates tissue-localized immunological memory in humans. *Sci Immunol*. 2021;6(65):eabl9105. doi: 10.1126/sciimmunol.abl9105
43. Szabo PA, Dogra P, Gray JL, et al. Longitudinal profiling of respiratory and systemic immune responses reveals myeloid cell-driven lung inflammation in severe COVID-19. *Immunity*. 2021;54(4):797–814.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2021.03.005
44. Zhao Y, Kilian C, Turner JE, et al. Clonal expansion and activation of tissue-resident memory-like Th17 cells expressing GM-CSF in the lungs of severe COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 2021;6(56):eabf6692. doi: 10.1126/sciimmunol.abf6692
45. Rha MS, Jeong HW, Ko JH, et al. PD-1-Expressing SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells are not exhausted, but functional in patients with COVID-19. *Immunity*. 2021;54(1):44–52. doi: 10.1016/j.immuni.2020.12.002
46. Tarke A, Sidney J, Kidd CK, et al. Comprehensive analysis of T cell immunodominance and immunoprevalence of SARS-CoV-2 epitopes in COVID-19 cases. *Cell Rep Med*. 2021;2(2):100204. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100204
47. Boppana S, Qin K, Files JK, et al. SARS-CoV-2-specific circulating T follicular helper cells correlate with neutralizing antibodies and increase during early convalescence. *PLoS Pathog*. 2021;17(7):e1009761. doi: 10.1371/journal.ppat.1009761
48. Verhagen J, van der Meijden ED, Lang V, et al. Human CD4+ T cells specific for dominant epitopes of SARS-CoV-2 Spike and Nucleocapsid proteins with therapeutic potential. *Clin Exp Immunol*. 2021;205(3):363–378. doi: 10.1111/cei.13627

49. Nagler A, Kalaora S, Barbolin C, et al. Identification of presented SARS-CoV-2 HLA class I and HLA class II peptides using HLA peptidomics. *Cell Rep.* 2021;35(13):109305. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109305
50. Hu Zi, van der Ploeg K, Chakraborty S, et al. Early immune responses have long-term associations with clinical, virologic, and immunologic outcomes in patients with COVID-19. *Res Sq.* 2022;rs.3.rs-847082. doi: 10.21203/rs.3.rs-847082/v1
51. Yamada T, Sato S, Sotoyama Y, et al. RIG-I triggers a signaling-abortive anti-SARS-CoV-2 defense in human lung cells. *Nat Immunol.* 2021;22(7):820–828. doi: 10.1038/s41590-021-00942-0
52. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature.* 2021; 591(7848):92–98. doi: 10.1038/s41586-020-03065-y
53. Adamo S, Michler J, Zurbuchen Y, et al. Signature of long-lived memory CD8+ T cells in acute SARS-CoV-2 infection. *Nature.* 2022;602(7895):148–155. doi: 10.1038/s41586-021-04280-x
54. Kalfaoglu B, Almeida-Santos J, Tye CA, Satou Y. T-cell dysregulation in COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;538:204–210. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.079
55. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021;184(4):861–880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007
56. Bilich T, Nelde A, Heitmann JS, et al. T cell and antibody kinetics delineate SARS-CoV-2 peptides mediating long-term immune responses in COVID-19 convalescent individuals. *Sci Transl Med.* 2021;13(590):eabf7517. doi: 10.1126/scitranslmed.abf7517
57. Cohen KW, Linderman S, Moodie Z, et al. Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. *Cell Rep Med.* 2021;2(7):100354. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100354
58. Jung JH, Rha MS, Sa M, et al. SARS-CoV-2-specific T cell memory is sustained in COVID-19 convalescent patients for 10 months with successful development of stem cell-like memory T cells. *Nat Commun.* 2021;12(1):4043. doi: 10.1038/s41467-021-24377-1
59. Laurén I, Havervall S, Ng H, et al. Long-term SARS-CoV-2-specific and cross-reactive cellular immune responses correlate with humoral responses, disease severity, and symptomatology. *Immun Inflamm Dis.* 2022;10(4):e595. doi: 10.1002/iid3.595
60. Sagar M, Reifler K, Rossi M, et al. Recent endemic coronavirus infection is associated with less-severe COVID-19. *J Clin Invest.* 2021;131(1):e143380. doi: 10.1172/JCI143380
61. Peng Y, Felce SL, Dong D, et al. An immunodominant NP 105-113-B*07:02 cytotoxic T cell response controls viral replication and is associated with less severe COVID-19 disease. *Nat Immunol.* 2022;23(1):50–61. doi: 10.1038/s41590-021-01084-z
62. Ng KW, Faulkner N, Cornish GH, et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science.* 2020;370(6522):1339–1343. doi: 10.1126/science.abe1107
63. Luring AS, Hodcroft EB. Genetic variants of SARS-CoV-2—what do they mean? *JAMA.* 2021;325(6):529–531. doi: 10.1001/jama.2020.27124
64. Moeller NH, Shi K, Demir Ö, et al. Structure and dynamics of SARS-CoV-2 proofreading exoribonuclease ExoN. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(9):e2106379119. doi: 10.1073/pnas.2106379119
65. SARS-CoV-2 variants of concern as of 7 April 2022. European Centre for Disease Prevention and Control. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>. Accessed: 15.02.2022.
66. Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell.* 2021;184(16):4220–4236. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.020
67. Legros V, Denolly S, Vogrig M, et al. A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(2):318–327. doi: 10.1038/s41423-020-00588-2
68. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet.* 2022;399(10332):1303–1312. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7
69. Pulliam JR, van Schalkwyk C, Govender N, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. *Science.* 2022;376(6593):eabn4947. doi: 10.1126/science.abn4947
70. Ford CT, Machado JD, Janies DA. Predictions of the SARS-CoV-2 Omicron variant (B.1.1.529) spike protein receptor-binding domain structure and neutralizing antibody interactions. *bioRxiv.* 2021;2021.12.03.471024. doi: 10.1101/2021.12.03.471024
71. Tarke A, Coelho CH, Zhang Z, et al. SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. *Cell.* 2022;185(5):847–859.e11. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.015
72. Woldemeskel BA, Garliss CC, Blankson JN. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce broad CD4+ T cell responses that recognize SARS-CoV-2 variants and HCoV-NL63. *J Clin Invest.* 2021;131(10):e149335. doi: 10.1172/JCI149335
73. De Silva TI, Liu G, Lindsey BB, et al. The impact of viral mutations on recognition by SARS-CoV-2 specific T-cells. *Science.* 2021;24(11):103353. doi: 10.1016/j.isci.2021.103353
74. Zhang Y, Chen Y, Li Y, et al. The ORF8 protein of SARS-CoV-2 mediates immune evasion through down-regulating MHC-I. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(23):e2024202118. doi: 10.1073/pnas.2024202118
75. Tarke A, Sidney J, Methot N, et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. *Cell Rep Med.* 2021;2(7):100355. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100355
76. Guo L, Wang G, Wang Y, et al. SARS-CoV-2-specific antibody and T-cell responses 1 year after infection in people recovered from COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Microbe.* 2022;3(5):e348–e356. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00036-2
77. Lauro R, Irrera N, Eid AH, Bitto A. Could antigen presenting cells represent a protective element during SARS-CoV-2 infection in children? *Pathogens.* 2021;10(4):476. doi: 10.3390/pathogens10040476
78. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, et al. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):558–570. doi: 10.1080/22221751.2020.1736644
79. Kaneko N, Kuo HH, Boucau J, et al. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell.* 2020;183(1):143–157. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.025
80. Ni L, Ye F, Cheng ML, et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity.* 2020;52(6):971–977. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023
81. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;26(8):1200–1204. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6
82. Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature.* 2021;595(7867):421–425. doi: 10.1038/s41586-021-03647-4
83. Hartley GE, Edwards ES, Aui PM, et al. Rapid generation of durable B cell memory to SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 and convalescence. *Sci Immunol.* 2020; 5(54):eabf8891. doi: 10.1126/sciimmunol.abf8891
84. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021;591(7851):639–644. doi: 10.1038/s41586-021-03207-w
85. Zaman MS, Sizemore RC. Diverse manifestations of COVID-19: some suggested mechanisms. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(18):9785. doi: 10.3390/ijerph18189785
86. Zhang JY, Wang XM, Xing X, et al. Single-cell landscape of immunological responses in patients with COVID-19. *Nature Immunol.* 2020;21(9):1107–1118. doi: 10.1038/s41590-020-0762-x

87. Saini SK, Hersby DS, Tamhane T, et al. SARS-CoV-2 genome-wide T cell epitope mapping reveals immunodominance and substantial CD8(+) T cell activation in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 2021;6(58):eabf7550. doi: 10.1126/sciimmunol.abf7550
88. Wellington D, Yin Z, Kessler BM, Dong T. Immunodominance complexity: lessons yet to be learned from dominant T cell responses to SARS-COV-2. *Curr Opin Virol*. 2021;50:183–191. doi: 10.1016/j.coviro.2021.08.009
89. Lineburg KE, Grant EJ, Swaminathan S, et al. CD8 + T cells specific for an immunodominant SARS-CoV-2 nucleocapsid epitope cross-react with selective seasonal coronaviruses. *Immunity*. 2021;54(5):1055–1065. doi: 10.1016/j.immuni.2021.04.006
90. Logunov DY, Dolzhenko IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
91. Sahin U, Muik A, Vogler I, et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature*. 2021;595(7868):572–577. doi: 10.1038/s41586-021-03653-6
92. Baden LR, Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403–416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
93. Oberhardt V, Luxenburger H, Kemming J, et al. Rapid and stable mobilization of CD8+ T cells by SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Nature*. 2021;597(7875):268–273. doi: 10.1038/s41586-021-03841-4
94. Skelly DT, Harding AC, Gilbert-Jaramillo J, et al. Two doses of SARS-CoV-2 vaccination induce robust immune responses to emerging SARS-CoV-2 variants of concern. *Nat Commun*. 2021;12(1):5061. doi: 10.1038/s41467-021-25167-5
95. Mazzoni A, Di Lauria N, Maggi L, et al. First-dose mRNA vaccination is sufficient to reactivate immunological memory to SARS-CoV-2 in subjects who have recovered from COVID-19. *J Clin Invest*. 2021;131(12):e149150. doi: 10.1172/JCI149150
96. McLean G, Kamil J, Lee B, et al. The impact of evolving SARS-CoV-2 mutations and variants on COVID-19 vaccines. *mBio*. 2022;13(2):e0297921. doi: 10.1128/mbio.02979-21
97. Haranaka M, Baber J, Ogama Y, et al. A randomized study to evaluate safety and immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in healthy Japanese adults. *Nat Commun*. 2021;12(1):7105. doi: 10.1038/s41467-021-27316-2
98. Skowronski DM, de Serres G. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1576–1577. doi: 10.1056/NEJMc2036242
99. Keller MD, Harris KM, Jensen-Wachspress MA, et al. SARS-CoV-2-specific T cells are rapidly expanded for therapeutic use and target conserved regions of the membrane protein. *Blood*. 2020;136(25):2905–2917. doi: 10.1182/blood.2020008488
100. Basar R, Uprety N, Ensley E, et al. Generation of glucocorticoid-resistant SARS-CoV-2 T cells for adoptive cell therapy. *Cell Rep*. 2021;36(3):109432. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109432
101. Cooper RS, Fraser AR, Smith L, et al. Rapid GMP-compliant expansion of SARS-CoV-2-specific T cells from convalescent donors for use as an allogeneic cell therapy for COVID-19. *Front Immunol*. 2021;11:598402. doi: 10.3389/fimmu.2020.598402
102. Pérez-Martínez A, Mora-Rillo M, Ferreras C, et al. Phase I dose-escalation single centre clinical trial to evaluate the safety of infusion of memory T cells as adoptive therapy in COVID-19 (RELEASE). *Clinical Medicine*. 2021;39:101086. doi: 10.1016/j.jclinm.2021.101086
103. Gladstone DE, Kim BS, Mooney K, et al. Regulatory T cells for treating patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome: two case reports. *Ann Intern Med*. 2020;173(10):852–853. doi: 10.7326/L20-0681
104. Baeten P, van Zeebroeck L, Kleinewietfeld M, et al. Improving the efficacy of regulatory T cell therapy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(2):363–381. doi: 10.1007/s12016-021-08866-1

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

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

Соавторы:

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

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

Макаренко Станислав Вячеславович;
е-mail: st.makarenko@gmail.com;
eLibrary SPIN: 8114-3984;
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1595-6668>

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

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

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

Co-authors:

Dmitry A. Vologzhanin, MD, PhD;
е-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

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

Stanislav V. Makarenko;
е-mail: st.makarenko@gmail.com;
eLibrary SPIN: 8114-3984;
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-1595-6668>

Sergey G. Scherbak, MD, PhD, Professor;
е-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

© В.В. Крылов¹, Е.Я. Колчина²

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

Развитие кардиохирургии в современных условиях невозможно без постоянного совершенствования всех этапов оказания кардиохирургической помощи. Одним из перспективных способов достижения данной цели является активное использование гипербарической оксигенации на этапах предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации. В обзоре представлены краткая история развития гипербарической оксигенации в кардиохирургии, патофизиологические и патобиохимические механизмы лечебного действия метода и сценарии его применения при предоперационной подготовке и послеоперационной реабилитации кардиохирургических пациентов. Внедрение гипербарической оксигенации в кардиохирургическую практику способно привести к улучшению результатов хирургического лечения, а также сокращению сроков предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации кардиохирургических пациентов, что приведет к заметному повышению качества и эффективности кардиохирургической помощи.

Ключевые слова: кардиохирургия; гипербарическая оксигенация; предоперационная подготовка; послеоперационная реабилитация.

Для цитирования: Крылов В.В., Колчина Е.Я. Возможности применения гипербарической оксигенации на различных этапах кардиохирургической помощи. *Клиническая практика.* 2022;13(2): 88–97. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract104667>

Поступила 10.03.2022

Принята 22.03.2022

Опубликована 16.06.2022

POSSIBILITIES OF USING HYPERBARIC OXYGEN THERAPY AT DIFFERENT STAGES OF CARDIAC SURGERY

© V.V. Krylov¹, E.Ya. Kolchina²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Nowadays, the evolution of cardiac surgery is impossible without a continuous improvement of all the treatment stages. One of the promising ways to achieve this goal is the active use of hyperbaric oxygen therapy in the preoperative preparation and postoperative rehabilitation. In this review, we present a short history of the hyperbaric oxygen therapy development in cardiac surgery, the pathophysiological and pathobiochemical mechanisms of its therapeutic effect and the scenarios for its use in the preoperative preparation and postoperative rehabilitation of cardiac surgery patients. The introduction of hyperbaric oxygen therapy into cardiac surgery can improve the results of the surgical treatment, as well as reduce the times of the preoperative preparation and postoperative rehabilitation of cardiac surgery patients, that will significantly increase the quality and efficiency of cardiac surgery.

Keywords: cardiac surgery; hyperbaric oxygen therapy; preoperative preparation; postoperative rehabilitation.

For citation: Krylov VV, Kolchina EYa. Possibilities of Using Hyperbaric Oxygen Therapy At Different Stages of Cardiac Surgery. *Journal of Clinical Practice.* 2022;13(2):88–97. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract104667>

Submitted 10.03.2022

Revised 22.03.2022

Published 16.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Активное развитие кардиохирургии обусловило широкую доступность высокотехнологичной медицинской помощи для пациентов. Однако необходимо помнить, что кардиохирургическая помощь не ограничивается только выполнением оперативного вмешательства, и успех лечения во многом зависит также от предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации пациентов. Оптимизация и совершенствование этих этапов позволит не только улучшить непосредственные, ближайшие и отдаленные клинические результаты, но и повысить общее качество жизни пациентов, и дополнительно снизить материально-технические и экономические затраты на их лечение.

Одним из перспективных методов такой оптимизации является внедрение гипербарической оксигенации (ГБО) на различных этапах кардиохирургической помощи.

Интраоперационному применению ГБО, подразумевающему выполнение кардиохирургических вмешательств непосредственно в барооперационной, посвящено множество публикаций, в том числе несколько монографий. Данная тема является обширной и имеет свои специфику и проблемы, поэтому в данной статье будут рассматриваться возможные сценарии применения ГБО на этапах предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

Первые попытки использования сжатого воздуха в медицине начались в середине XVII века и не прекращались в течение двух столетий. К концу XIX века накопились данные о лечебном действии кислорода и физических законах растворения газов. Это дало новый стимул к использованию повышенного давления для увеличения доставки кислорода в организм человека. Стоит отметить, что ГБО в своем современном виде сформировалась во многом благодаря активному развитию хирургии на открытом сердце. В середине 50-х годов, в эру становления кардиохирургии, коллектив авторов во главе с основоположником гипотермии голландским хирургом Ите Борема (Ite Boerema) предложил перед остановкой кровообращения насыщать организм пациента кислородом под давлением 3 абсолютных атмосферы. В 1956 г. были представлены первые результаты экспериментов, продемонстрировавшие увеличение срока безопасного времени остановки кровообра-

щения примерно в 2 раза по сравнению с контрольными наблюдениями при одинаковой температуре тела. А уже в 1960 г. была построена первая барооперационная, и способность ГБО создавать запас кислорода в тканях стала с успехом использоваться для обеспечения безопасности в ходе реконструктивных кардиохирургических вмешательств, выполнение которых требует непродолжительной остановки кровообращения (например, ушивание вторичного дефекта межпредсердной перегородки, вальвулопластика врожденного аортального стеноза или изолированного стеноза легочной артерии, атриосептэктомия при транспозиции магистральных сосудов). Основной этап указанных операций выполнялся в условиях кратковременной остановки кровообращения посредством окклюзии путей притока крови как в условиях нормотермии, так и при поверхностной или умеренной гипотермии [1, 2].

В нашей стране исследования по изучению ГБО начались почти одновременно с работами голландских исследователей. Научные работы по использованию ГБО в разных областях клинической медицины велись в Москве, Ленинграде, Куйбышеве, Воронеже, Ярославле. В середине 70-х годов в СССР была создана специализированная служба ГБО, объединившая более тысячи отделений ГБО в многопрофильных стационарах, госпиталях, санаторных учреждениях и даже амбулаториях [1].

В 1969 г. в Институте сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева АМН СССР под руководством Л.А. Бокерия были начаты исследования по применению ГБО в кардиохирургии. Первые экспериментальные работы, выполненные на животных, позволили определить режимы насыщения крови кислородом под повышенным давлением с целью создания оптимальных условий для защиты организма в разных температурных условиях (нормотермии, поверхностной, умеренной и глубокой гипотермии), а также при различной патологии. Уже в 1970 г. была введена в строй полноценная барооперационная, и в ней полученный в эксперименте опыт был с успехом внедрен в клиническую практику. В общей сложности Л.А. Бокерия выполнил более 230 операций на открытом сердце в условиях ГБО под давлением 3–3,5 абсолютных атмосферы (рис. 1). В 1974 г. вышла в свет монография В.И. Бураковского и Л.А. Бокерия «Гипербарическая оксигенация в сердечно-сосудистой хирургии», а в 1976 г. коллектив авторов, занимавшихся клинико-экспериментальными исследованиями по использованию ГБО в кардиохирургии (В.И. Бура-



Рис. 1. Операция в барооперационной Института сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева АМН СССР (из архива ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России).

Fig. 1. Operation in the barooperative room of the A.N. Bakulev Institute of Cardiovascular Surgery Academy of Medical Sciences of the USSR (from the archive of A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation).

ковский, Л.А. Бокерия, В.А. Бухарин), был удостоен высшей научной награды СССР — Ленинской премии. Активные исследования интраоперационного применения ГБО в кардиохирургии в институте сердечно-сосудистой хирургии продолжались вплоть до конца 90-х годов и были направлены на

уточнение показаний и противопоказаний к применению метода, а также разработку безопасных режимов работы медицинского персонала в условиях повышенного давления кислорода [3, 4].

Клиническое использование ГБО подкреплялось также активной научной работой, координируемой созданным в 1974 г. крупнейшим в Европе бароцентром (барогоспиталем), входившим в состав Всесоюзного научно-исследовательского института клинической и экспериментальной хирургии (в настоящее время Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского). Под руководством академика РАН С.Н. Ефуни только за последние 10 лет работы бароцентра было проведено более 120 тыс. сеансов ГБО больным с различной патологией как в одноместных, так и многоместных барокамерах, выполнено более 600 операций в условиях повышенного давления кислорода у пациентов с высокой степенью операционного риска (рис. 2, 3).

В бароцентре путем естественного родоразрешения и оперативных пособий появилось на свет более 160 детей, чьи матери страдали тяжелыми пороками сердца. Монография С.Н. Ефуни «Руководство по гипербарической оксигенации», вышедшая в 1986 г., и в настоящее время является крупнейшим отечественным руководством, охватывающим множество теоретических и практических аспектов гипербарической медицины. Большое количество клинических и экспериментальных исследований позволило сформировать обширную теоретическую

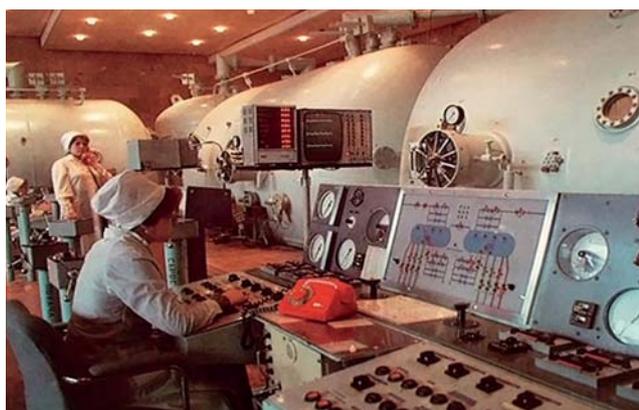


Рис. 2. Бароцентр Всесоюзного НИИ клинической и экспериментальной хирургии Минздрава СССР (из архива кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Fig. 2. Barocenter of the All-Union Research Institute of Clinical and Experimental Surgery of the Ministry of Health of the USSR (from the archive of anesthesiology and intensive care department of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation).



Рис. 3. Операция в барооперационной бароцентра (из архива кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Fig. 3. Operation in the barooperative room of the Barocenter (from the archive of anesthesiology and intensive care department of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation).

базу для использования ГБО в различных клинических ситуациях — в кардиореаниматологии (В.В. Родионов), неврологии (М.В. Высоцкий), при гнойно-септических состояниях (Г.И. Лыскин). Огромную роль в развитии теоретических вопросов гипербарической медицины сыграла уникальная биохимическая лаборатория (Е.А. Демуров) [5, 6].

Ликвидация в начале 90-х годов во многом уникального бароцентра, а также закрытие многих отделений ГБО резко снизили интенсивность научных исследований и интерес к применению метода среди клиницистов. В это же время за рубежом с середины 90-х годов интерес к ГБО как методу лечения острых патологических состояний и ряда хронических заболеваний начал неуклонно расти, что позволило некоторым авторам говорить даже о возрождении и новом витке развития ГБО. Например, по данным крупнейших национальных и международных ассоциаций специалистов в области подводной и гипербарической медицины, таких как Европейское подводное и биомедицинское общество (European Underwater and Baromedical Society, EUBS), Подводное и гипербарическое медицинское общество (Undersea and Hyperbaric Medical Society, UHMS) и Европейский комитет по гипербарической медицине (European Committee on Hyperbaric Medicine, ECHM), к настоящему времени в Европе функционирует не менее 400, а в США — более 1300 подразделений ГБО, оснащенных одностанными и/или многостанными воздушными барокомплексами. Большая часть подобных подразделений в Европе и не менее 1/3 в США включены в структуру крупных многопрофильных лечебных учреждений, исследовательских центров и университетских клиник [1, 7].



Рис. 4. Изменение содержания кислорода в крови (об. %) под воздействием гипербарической оксигенации (адаптировано из [8]).

Примечание. ATA — абсолютное давление (кгс/см²).

Fig. 4. Changing content of oxygen in blood (vol. %) under the hyperbaric oxygenation (adapted from [8]).

Note: ATA — absolute pressure (kgf/cm²).

Аналогичный рост интереса к использованию ГБО в комплексной терапии целого ряда заболеваний и патологических состояний наблюдается в Китае, Австралии, Японии, Израиле, Турции и других регионах мира, особенно экономически развитых и быстроразвивающихся [1, 7].

МЕХАНИЗМЫ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

Антигипоксический

и гипероксический эффект

Практически с самого начала клинического применения ГБО в отечественной школе выделяли антигипоксический и гипероксический эффекты использования кислорода под давлением. И если антигипоксический эффект более или менее известен практикующим врачам, то гипероксический часто лежит за пределами их понимания.

Традиционное использование ГБО как антигипоксического метода основывается на известных законах физики. При нормальном объеме кровотока ГБО позволяет создать значительные запасы кислорода в жидких средах организма посредством резкого увеличения капиллярно-тканевого градиента по кислороду, а в условиях гипотермии — также за счет увеличения коэффициента проницаемости кислорода (рис. 4). Повышение растворимости кислорода в плазме в условиях ГБО может быть использовано для компенсации сниженной кислородной емкости крови и служить неким «протезирующим» методом, позволяющим выигрывать время при проведении радикальных лечебных мероприятий. Это приобретает особую значимость, например, при выполнении кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения с высокой степенью гемодилюции. Профилактика циркуляторной гипоксии, возникающей при снижении минутного объема кровотока, при использовании ГБО достигается также за счет поддержания необходимого объема тканевой перфузии вследствие улучшения сократительной способности миокарда. При этом создание кислородного резерва позволяет надежно профилактировать гипоксическое повреждение структуры и нарушение функции различных физиологических систем организма (в первую очередь, сердечно-сосудистой и центральной нервной) [7, 8].

Необходимо отметить, что в периоде, непосредственно следующем за сеансом ГБО, происходит постепенное исчезновение избытка кислорода, попавшего в организм при проведении сеанса.

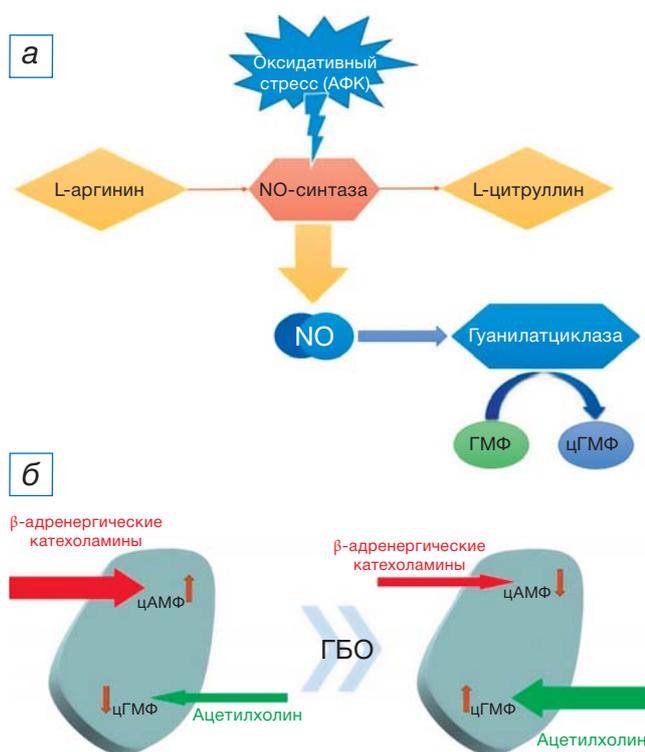


Рис. 5. Схема изменения соотношения вторичных мессенджеров под воздействием гипербарической оксигенации: а — активация NO-синтазы под действием оксидативного стресса; б — изменение соотношения цАМФ и цГМФ в клетке. АФК — активная форма кислорода; ГБО — гипербарическая оксигенация; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат.

Fig. 5. Scheme of changing ratio of the secondary messengers under the hyperbaric oxygenation: а — NO-synthase activation under oxidative stress; б — changing ratio of cAMP and cGMP in a cell. АФК — active oxygen form; ГБО — hyperbaric oxygenation; цАМФ — cyclic adenosine monophosphate; цГМФ — cyclic guanosine monophosphate.

Антигипоксический эффект при этом сохраняется, но уже является следствием не увеличенной доставки и утилизации кислорода, а влияния на функционирование кислородного каскада за счет изменения соотношения вторичных мессенджеров (рис. 5) и увеличения эффективности окислительного фосфорилирования [7–9].

К антигипоксическим эффектам ГБО можно отнести восстановление энергетических ресурсов и сократительной способности миокарда, уменьшение периферического шунтирования и восстановление органной перфузии, улучшение реологических свойств крови, увеличение эластичности эритроцитов и нормализацию сродства гемоглобина к кислороду, а также улучшение вен-

тиляционной функции легких вследствие снижения интерстициального отека альвеолокапиллярной мембраны и уменьшения функционального объема кишечника (так называемое «антигипоксическое последствие»). Немаловажную роль в восстановлении нормального соотношения между доставкой кислорода и его потреблением играет также α -адреноблокирующий эффект ГБО. Именно «антигипоксическое последствие» обуславливает относительную стойкость лечебного эффекта сеанса ГБО. В то же время гипероксический эффект ГБО заключается в провокации окислительного стресса и стимуляции реакций, вовлеченных в противодействие данному процессу. При этом создание посредством краткого и интенсивного воздействия ГБО дозированного окислительного стресса приводит к активации синтеза ферментов антиоксидантной системы, что позволяет в дальнейшем снижать негативные эффекты избыточного образования активных форм кислорода [8, 10].

Следует отметить, что продукция и накопление различных активных форм кислорода во время ишемии с последующим повреждением сосудистой стенки (увеличение ее проницаемости и выход в интерстиций плазмы и форменных элементов с развитием отека и воспаления) и форменных элементов крови (развитие стаза эритроцитов и микротромбоза) лежит в основе патофизиологии реперфузионного синдрома. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что в период ишемии угнетается активность антиоксидантной системы. Увеличение емкости и активности данной системы при использовании ГБО значительно уменьшает повреждающее действие большого количества образующихся активных форм кислорода, что позволяет достичь необходимого равновесия, не останавливая процесса. Применение ГБО в предоперационном периоде дает возможность провести подготовку антиоксидантной системы к предстоящему всплеску перекисного окисления (так называемое ишемическое прекондиционирование) [7, 11–14].

Адаптивный эффект

Эффект управляемого оксидативного стресса обуславливает и адаптивное действие ГБО, которое реализуется через систему нейрогуморальной регуляции посредством стимуляции или ингибирования метаболической активности различных клеток.

Важным компонентом нейрогуморальной регуляции является эндокринное звено, включающее надпочечники, гипоталамус и кору больших полушарий. Гипероксия посредством воздействия на хеморецепторы способствует уменьшению симпатического воздействия на сердечно-сосудистую систему, снижению высвобождения и увеличению запасов норадреналина в сердечной мышце и адреналина в надпочечниках. Таким образом, ГБО можно рассматривать в качестве неспецифического эффектора регуляции симпатoadреналовой системы, обуславливающего уменьшение ее активности и профилактику гиперметаболизма [7, 8].

Влияние на раневой процесс

В зависимости от фазы раневого процесса эффекты ГБО различны.

Эффекты ГБО в первой фазе раневого процесса заключаются в уменьшении проницаемости капилляров, снижении миграции и увеличении эффективности первичного фагоцитоза за счет активации в нейтрофилах «респираторного взрыва», усилении лимфообразования и лимфооттока, уменьшении дегрануляции тучных клеток, потенцировании образования демаркационной зоны, повышении интенсивности экссудации и резорбции раневого отделяемого в капилляры, активации миграции макрофагов в рану. Данные процессы приводят к повышению эффективности и сокращению сроков первой фазы раневого процесса [7, 8, 15, 16].

Эффекты ГБО во второй фазе раневого процесса обусловлены потенцированием формирования грануляционной ткани, стимуляцией эпителизации, регуляцией процессов синтеза и распада коллагена, моделированием гипоксического эффекта на фоне гипероксии (эффект «относительной гипоксии» без отрицательных последствий недостатка кислорода), потенцирующего процессы синтеза коллагена и неоангиогенез. Все это обуславливает интенсификацию второй фазы раневого процесса на фоне эффекта «относительной гипоксии» и приводит к закономерному сокращению ее сроков [7, 8, 15, 16].

Важно отметить, что различные фазы раневого процесса требуют применения разных режимов и длительности воздействия ГБО, что диктует необходимость четкого определения фазы раневого процесса.

Антимикробный эффект

Помимо прямого антимикробного действия активных форм кислорода, применение ГБО способствует повышению эффективности антимикробных

препаратов. Это происходит за счет увеличения активности антибиотиков, облегчения и ускорения их проникновения в зону воспаления, снижения общетоксического действия и увеличения продолжительности постантибиотического эффекта. Ускорение поступления антимикробных препаратов в зону воспаления происходит за счет уменьшения периферического шунтирования, улучшения микроциркуляции, уменьшения отека в зоне воспаления и снижения миграции нейтрофилов [7, 8].

ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА ДООПЕРАЦИОННОМ ЭТАПЕ

Нестабильная стенокардия и ишемическая болезнь сердца

В литературе встречаются примеры успешного применения ГБО при нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда [17–22]. Однако данные работы носят характер клинического эксперимента и не признаются большинством кардиологов. В патогенезе нестабильной стенокардии одна из ключевых ролей принадлежит повреждающему действию активных форм кислорода, а лечебный диапазон использования ГБО достаточно узок, что обуславливает высокий риск гиперпродукции активных форм кислорода и ухудшения состояния миокарда [23–25].

Более эффективно и безопасно можно использовать ГБО для подготовки ишемизированного миокарда к предстоящему оперативному вмешательству. Особенно это актуально для больных с обширным поражением коронарного русла, исходно низкими резервами миокарда и наличием постинфарктной аневризмы левого желудочка. Прекондиционирование миокарда в условиях ГБО способно уменьшить кислородную задолженность и повысить резистентность кардиомиоцитов к ишемии, что в условиях предстоящей ишемии миокарда во время пережатия аорты становится особенно актуально при длительных многокомпонентных кардиохирургических вмешательствах [6, 25–32].

Инфекционный эндокардит

Применение ГБО в сочетании с антибактериальной и дезинтоксикационной терапией на этапе предоперационной подготовки у пациентов с инфекционным эндокардитом приведет к уменьшению выраженности и активности инфекционного процесса, а также снижению степени деструкции тканей, что сделает возможным применение реконструктивных методик [33, 34].

ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА ЭТАПЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Ишемическая болезнь сердца и реперфузия миокарда

Применение ГБО в послеоперационном периоде у больных ишемической болезнью сердца способствует увеличению поступления кислорода в миокард и ускоряет метаболические процессы, что способствует более быстрому выведению токсических продуктов. Это позволяет снизить проявления реперфузионного синдрома, что особенно актуально у пациентов с большим объемом поражения коронарного русла, тяжелым течением ишемической болезни сердца и длительным временем интраоперационной ишемии миокарда (например, при выполнении помимо прямой реваскуляризации миокарда реконструктивных вмешательств на левом желудочке или клапанах сердца) [6, 11, 14, 26, 27, 29–32, 35, 36].

Основными проявлениями реперфузии миокарда в послеоперационном периоде являются миокардиальная слабость и различные нарушения ритма сердца: в среднем частота данных осложнений составляет 3–5 и 40–45% соответственно [33, 34, 37–40]. Соответственно, применение ГБО позволяет нивелировать такие клинические проявления реперфузионного синдрома, как нестабильность центральной гемодинамики, транзиторная сердечная недостаточность и нарушения ритма, а следовательно, ускорить восстановительный период у данной категории больных и улучшить качество их реабилитации [13, 26, 29, 30, 31, 34].

Системные реперфузионные осложнения

Проблема отрицательного влияния искусственного кровообращения на органы и ткани не теряет своей актуальности на современном этапе развития кардиохирургии. Нефизиологичность аппаратного кровотока и частое несоответствие объема кровоснабжения потребностям органов и тканей обуславливает развитие их ишемии с последующим реперфузионным синдромом в послеоперационном периоде [33, 34].

Проявлениями этих процессов становятся снижение диффузионной функции легких с формированием транзиторной дыхательной недостаточности, транзиторная почечная недостаточность, послеоперационный панкреатит, послеоперационный парез кишечника, острое нарушение мозгового кровообращения, постгипоксическая энцефалопатия, невриты [37–40].

В настоящее время единого регистра внекардиальных осложнений после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения не существует, и приводимые различными авторами данные значительно варьируют. В среднем частота развития внекардиальных осложнений такова: транзиторная дыхательная недостаточность — 2–3%, транзиторная почечная недостаточность — 2–3%, послеоперационный панкреатит — 4–5%, послеоперационный парез кишечника — 3–4%, острое нарушение мозгового кровообращения — 3–5%, постгипоксическая энцефалопатия — 30–40%, невриты — 2–4%.

Следует заметить, что одним из важнейших механизмов ГБО является улучшение органной перфузии, поэтому применение ГБО позволяет нивелировать негативные последствия ишемии и реперфузии на органном уровне. Это будет способствовать снижению частоты вышеуказанных осложнений и предупреждению развития полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде, особенно у коморбидных пациентов, и в целом ускорит послеоперационное восстановление [8, 12, 41].

Клапаны сердца

Хирургия клапанов сердца является сложной проблемой современной кардиохирургии. Активное развитие и внедрение в практику реконструктивных методик ставит новые вопросы. Появление новых данных о патофизиологических процессах, протекающих в тканях створок клапанов, способствует поиску новых мишеней фармакологического и физического воздействия. В частности, описаны процессы гистологической перестройки ткани створок митрального клапана под влиянием хронической ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. Воздействие ГБО на данное звено патогенеза потенциально способно приводить к обратному ремоделированию ткани створок, что, например, будет способствовать улучшению результатов реконструктивных операций на митральном клапане при недостаточности ишемического генеза и предупреждению развития рецидива митральной недостаточности в отдаленном послеоперационном периоде [42–44].

Другим перспективным направлением применения ГБО является улучшение заживления тканей при реконструкции клапанов с использованием аутоперикарда (реконструкция створок, операция Озаки).

Следует отметить, что применение ГБО при клапанной патологии требует дальнейшего активного изучения.

Инфекционный эндокардит

Положительное влияние ГБО при лечении инфекционных процессов доказано неоднократно. Применение данного метода приобретает особое значение при инфекционном поражении сердечных структур. Во время оперативного вмешательства не всегда удается добиться 100% санации инфекционного очага вследствие затрудненного доступа к определенным сердечным структурам и необходимости ограничения элиминации инфекционно-измененных тканей. При этом успех оперативного вмешательства в частности и лечения в целом во многом зависит от эффективности антибактериальной терапии, в особенности при имплантации механических клапанных протезов [33, 34, 45, 46].

Метод ГБО обладает как непосредственным антимикробным действием, так и потенцирует действие антибактериальных препаратов, что позволяет повышать эффективность и сокращать сроки лечения у данной категории пациентов.

Медиастинит и гнойные осложнения

Несмотря на активное развитие миниинвазивных технологий в кардиохирургии, в значительном количестве случаев оперативные вмешательства выполняются из стандартного стернотомного доступа. Забор венозного аутооттрансплантата подразумевает также достаточно большой объем интраоперационной травматизации. А неуклонный рост числа пациентов с множественной сопутствующей патологией (в частности, сахарным диабетом, генерализованным атеросклерозом, метаболическими нарушениями) обуславливает актуальность проблемы замедленного заживления и нагноения послеоперационных ран [33, 34, 45, 46].

В современных условиях средняя частота развития инфекционных осложнений у кардиохирургических пациентов составляет 2–4% [45–47].

Применение ГБО в послеоперационном периоде у пациентов с замедленным заживлением и нагноением послеоперационных ран способствует улучшению репаративных процессов, усиливает действие антибактериальной терапии, а также обладает иммуномодулирующим эффектом, что при адекватной системной антибактериальной терапии и местном лечении позволит ускорить течение раневого процесса, улучшит заживление послеоперационных ран и позволит избежать повторных оперативных вмешательств, что, безусловно, сократит сроки послеоперационной реабилитации и повысит ее качество [15, 16, 48].

Применение ГБО при серозном и гнойном медиастините, возникающем в исходе кардиохирургиче-

ских вмешательств, требует дальнейшего изучения в вопросах эффективности и безопасности. Общие закономерности влияния ГБО на инфекционный процесс обуславливают повышение эффективности антибактериальной терапии и снижение интоксикации, однако в большинстве случаев остается необходимость хирургического устранения источника инфекции (санация средостения, реостеосинтез грудины) [24, 45–47].

Иммунодефицитные состояния

Особой проблемой нашего времени является увеличение числа пациентов с иммунодефицитными состояниями, обусловленными различными причинами (ВИЧ, иммуносупрессивная терапия, химиотерапия, метаболические нарушения, интоксикации, длительные инфекционные заболевания, нерациональная антибиотикотерапия). К одной из новейших причин снижения иммунного статуса организма можно отнести постковидный синдром [33, 34, 45].

Кардиохирургические вмешательства у данной категории пациентов сопряжены с высоким риском, в том числе вследствие осложненного течения послеоперационного периода. Применение ГБО позволит снизить риск развития инфекционных осложнений и ускорить репаративные процессы, что будет способствовать сокращению сроков послеоперационной реабилитации [7, 8, 24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительный эффект применения ГБО при широком спектре клинических сценариев, возникающих на различных этапах кардиохирургической помощи, не вызывает сомнений. В связи с этим целесообразно внедрение данного метода в кардиохирургическую практику. Использование ГБО приведет не только к улучшению результатов хирургического лечения кардиохирургических пациентов, но и к сокращению сроков предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации, что помимо клинического будет иметь значимый социальный, организационный и экономический эффект.

Внедрению ГБО в кардиохирургическую практику будут способствовать разработка современных методических рекомендаций, предусматривающих в том числе оптимальное расположение отделения ГБО в непосредственной близости от отделений реанимации и интенсивной терапии, что позволит сократить перемещения пациентов и обеспечит возможность выполнения сеансов ГБО даже у тяжелых больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.В. Крылов — анализ литературы, написание статьи, коррекция статьи, общее руководство; Е.Я. Колчина — методологическое обеспечение, корректура статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. V.V. Krylov — analysis of literature, writing the manuscript, editing the manuscript, general guidance; E.Ya. Kolchina — methodological support, proofreading of the manuscript. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding source. The study had no sponsorship.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Акалаев Р.Н., Борисова Е.М., Евдокимов Е.А., и др. Гипербарическая медицина: история становления и путь развития // *Вестник экстренной медицины*. 2014. № 1. С. 85–94. [Akalaev RN, Borisova EM, Evdokimov EA, et al. Hyperbaric medicine: the history of formation and path of development. *Bulletin of Emergency Medicine*. 2014;(1):85–94. (In Russ).]
- Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: history and principles. *J Veterinary Emergency Critical Care (San Antonio)*. 2010;20(3):284–288. doi: 10.1111/j.1476-4431.2010.00535.x
- Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Гипербарическая оксигенация в сердечно-сосудистой хирургии. Москва: Медицина, 1974. 236 с. [Burakovskii VI, Bokeriia LA. Hyperbaric oxygen therapy in cardiovascular surgery. Moscow: Meditsina; 1974. 236 p. (In Russ).]
- Бокерия Л.А., Глянцев С.П., Сафина И.Р. Предшествующий опыт и результаты экспериментальной научно-исследовательской работы в НИИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (1956–1976 гг.) // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2018. Т. 19, № 4. С. 570–579. [Bokeriia LA, Gliantsev SP, Safina IR. Previous experience and results of experimental research work at the A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery (1956–1976). *Biulleten NCSH im. A.N. Bakuleva RAMN «Cardiovascular diseases»*. 2018;19(4):570–579. (In Russ).] doi: 10.24022/1810-0694-2018-19-4-570-579
- Петровский Б.В., Ефуни С.Н. Основы гипербарической оксигенации. Москва: Медицина, 1976. 344 с. [Petrovskii BV, Efuni SN. Fundamentals of hyperbaric oxygenation. Moscow: Meditsina; 1976. 344 p. (In Russ).]
- Ефуни С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации. Москва: Медицина, 1986. 267 с. [Efuni SN. Guide to hyperbaric oxygen therapy. Moscow: Meditsina; 1986. 267 p. (In Russ).]
- Ortega MA, Fraile-Martinez O, Garcia-Montero C, et al. A general overview on the hyperbaric oxygen therapy: applications, mechanisms and translational opportunities. *Med (Kaunas)*. 2021;57(9):864–889. doi: 10.3390/medicina57090864
- Jain KK. Textbook of Hyperbaric Medicine, 6th ed. Cham: Springer International Publishing AG; 2017. 640 p. doi: 10.1007/978-3-319-47140-2
- Петровский Б.В., Ефуни С.Н., Демуров Е.А., Родионов В.В. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система. Москва: Наука, 1987. 328 с. [Petrovskii BV, Efuni SN, Demurov EA, Rodionov VV. Hyperbaric oxygen therapy and the cardiovascular system. Moscow: Nauka; 1987. 328 p. (In Russ).]
- Сазонтова Т.Г. Адаптация организма к изменению уровня кислорода — к гипоксии и гипероксии: роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации // *Вопросы гипербарической медицины*. 2006. № 1. С. 4–19. [Sazonova TG. Adaptation of the body to changes in the level of oxygen — to hypoxia and hyperoxia: the role of reactive oxygen species and redox-signalisation. *Questions of hyperbaric medicine*. 2006;(1):4–19. (In Russ).]
- Francis A, Baynosa R. Ischaemia-reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms. *Diving Hyperbaric Med*. 2017;47(2):110–117. doi: 10.28920/dhm47.2.110-117
- Hentia C, Rizzato A, Camporesi E, et al. An overview of protective strategies against ischemia/reperfusion injury: the role of hyperbaric oxygen preconditioning. *Brain Behavior*. 2018;8(5):e00959. doi: 10.1002/brb3.959
- Godman CA, Chheda KP, Hightower LE, et al. Hyperbaric oxygen induces a cytoprotective and angiogenic response in human microvascular endothelial cells. *Cell Stress and Chaperones*. 2010;15(4):431–442. doi: 10.1007/s12192-009-0159-0
- Леонов А.Н. Гипероксия. Адаптационно-метаболическая концепция саногенеза // *Бюллетень гипербарической биологии и медицины*. 1994. № 1. С. 51–75. [Leonov AN. Hyperoxia. Adaptive-metabolic concept of sanogenesis. *Bulletin Hyperbaric Biol Med*. 1994;(1):51–75. (In Russ).]
- Lindenmann J, Smolle C, Kamolz LP, et al. Survey of molecular mechanisms of hyperbaric oxygen in tissue repair. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11754. doi: 10.3390/ijms222111754
- Baiula M, Greco R, Ferrazzano L, et al. Integrin-mediated adhesive properties of neutrophils are reduced by hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic non-healing wound. *PLOS ONE*. 2020;15(8):e0237746. doi: 10.1371/journal.pone.0237746
- Николаева А.А., Николаева Е.И., Попова Л.В., и др. Динамика адаптационных индексов, перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при нестабильной стенокардии // *Кардиология*. 1998. Т. 38, № 7. С. 16–21. [Nikolaeva AA, Nikolaeva EI, Popova LV, et al. Dynamics of adaptive indices, lipid peroxidation and antioxidant protection in unstable angina pectoris. *Cardiology*. 1998;38(7):16–21. (In Russ).]
- Жданов Г.Г., Соколов И.М. Новые пути использования ГБО при остром инфаркте миокарда // *Гипербарическая физиология и медицина*. 1998. № 1. С. 13–20. [Zhdanov GG, Sokolov IM. New ways of using HBO in acute myocardial infarction. *Hyperbaric Physiol Med*. 1998;(1):13–20. (In Russ).]
- Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trial. *J Am Med Association*. 2005;293(23):2908–2917. doi: 10.1001/jama.293.23.2908
- Саливончик Д.П. Гипербарическая оксигенация при остром коронарном синдроме: современные предпосылки (обзор литературы) // *Проблемы здоровья и экологии*. 2009. Т. 1, № 19. С. 35–42. [Salivonchik DP. Hyperbaric oxygen therapy in acute coronary syndrome: current background (literature review). *Health Environmental Issues*. 2009;1(19):35–42. (In Russ).]
- Саливончик Д.П. Немедикаментозная терапия ИБС: роль и место гипербарической оксигенации (обзор литературы) // *Проблемы здоровья и экологии*. 2012. № 1. С. 27–36. [Salivonchik DP. Non-drug therapy of coronary artery disease: the role and place of hyperbaric oxygen therapy (literature review). *Health Environmental Issues*. 2012;1(31):27–36. (In Russ).]
- Bennett MH, Lehm JP, Jepson N. Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Systematic Review*. 2015;2015(7):CD004818. doi: 10.1002/14651858.CD004818.pub4

23. Vlahovic A, Nesković AN, Dekleva M, et al. Hyperbaric oxygen treatment does not affect left ventricular chamber stiffness after myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am Heart J*. 2004;148(1):e1. doi: 10.1016/j.ahj.2004.02.009
24. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperbaric Med*. 2017;47(1):24–32. doi: 10.28920/dhm47.1.24-32
25. Гипербарическая медицина: практическое руководство / под ред. Д. Матъе; пер. с англ. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. 720 с. [Hyperbaric medicine: a practical guide. Ed. by D. Mate; transl. from English. Moscow: BINOM. Laboratory Knowledge; 2009. 720 p. (In Russ).]
26. Tabrah FL, Tanner R, Vega R, Batkin S. Baromedicine today — rational uses of hyperbaric oxygen therapy. *Hawaii Med J*. 1994;53(4):112–119.
27. Пархоменко А.Н. Жизнеспособный миокард и кардиопротекция: возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца // *Украинский медицинский журнал*. 2001. Т. 3, № 23. С. 5–11. [Parkhomenko AN. Viable myocardium and cardioprotection: possibilities of metabolic therapy in acute and chronic forms of coronary heart disease. *Ukr Med J*. 2001;3(23):5–11. (In Russ).]
28. Доценко Э.А., Саливончик Д.П. Современная роль гипербарической оксигенации в терапии кардиоваскулярных заболеваний // *Проблемы здоровья и экологии*. 2010;3(25):58–64. [Dotsenko EA, Salivonchik DP. The modern role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of cardiovascular diseases. *Health Environmental Issues*. 2010;3(25):58–64. (In Russ).]
29. Li Y, Dong H, Chen M, et al. Preconditioning with repeated hyperbaric oxygen induces myocardial and cerebral protection in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *J Cardiothoracic Vascular Anesthesia*. 2011;25(6):908–916. doi: 10.1053/j.jvca.2011.06.017
30. Allen MW, Golembe E, Gorenstein S, Butler GJ. Protective effects of hyperbaric oxygen therapy (HBO2) in cardiac care. A proposal to conduct a study into the effects of hyperbaric preconditioning in elective coronary artery bypass graft surgery (CABG). *Undersea Hyperbaric Med*. 2015;42(2):107–114.
31. Yin X, Wang X, Fan Z, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates myocardium ischemia-reperfusion injury through upregulation of heme oxygenase 1 expression: PI3K/Akt/Nrf2 pathway involved. *J Cardiovascul Pharmacol Therapeutics*. 2015;20(4):428–438. doi: 10.1177/1074248414568196
32. Chen C, Chen W, Li Y, et al. Hyperbaric oxygen protects against myocardial reperfusion injury via the inhibition of inflammation and the modulation of autophagy. *Oncotarget*. 2017;8(67):111522–111534. doi: 10.18632/oncotarget.22869
33. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. Kirklin/barratt-boyes cardiac surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. 2256 p.
34. Ziemer G, Haverich A. Cardiac surgery: operations on the heart and great vessels in adults and children. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2017. 1158 p.
35. Киселев С.О. Новая версия саногенеза оксигенобаротерапии (адаптационно-физиологическая концепция) // *Гипербарическая физиология и медицина*. 1998. № 2. С. 3–14. [Kiselev SO. New version of sanogenesis of oxygenobarotherapy (adaptive-physiological concept). *Hyperbaric Physiol Med*. 1998;(2):3–14. (In Russ).]
36. Гордеев М.Л. Осложненные формы ИБС. Хирургия ремоделированного левого желудочка. Москва: ИД Академии им. Н.Е. Жуковского, 2019. 432 с. [Gordeev ML. Complicated forms of ischemic heart disease. Surgery of the remodeled left ventricle. Moscow: ID Akademii im. N.E. Zhukovskog; 2019. 432 p. (In Russ).]
37. Бураковский В.И., Рапопорт Я.Л. Классификация ранних послеоперационных осложнений в хирургии сердца // *Грудная хирургия*. 1969. № 6. С. 3–10. [Burakowski VI, Rapoport YL. Classification of early postoperative complications in cardiac surgery. *Thoracic Sur*. 1969;(6):3–10. (In Russ).]
38. Бураковский В.И., Рапопорт Я.Л., Гельштейн Г.Г., и др. Осложнения при операциях на открытом сердце. Москва: Медицина, 1972. 304 с. [Burakovskiy VI, Rapoport YL, Gelshtein GG, et al. Complications of open-heart surgery. Moscow: Meditsina; 1972. 304 p. (In Russ).]
39. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. The accordion severity grading system of surgical complications // *Annals Sur*. 2009;250(2):177–186. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181afde41
40. Казарян А.М., Акопов А.Л. Российская редакция классификации осложнений в хирургии // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2014. № 2. С. 86–91. [Kazaryan AM, Akopov AL. Russian edition of complications in surgery. *Bulletin Sur Named After I.I. Grekov*. 2014;(2):86–91. (In Russ).]
41. Yang ZJ, Bosco G, Montante A, et al. Hyperbaric O2 reduces intestinal ischemia-reperfusion-induced TNF-alpha production and lung neutrophil sequestration. *Eur J Applied Physiology*. 2001;85(1–2):96–103. doi: 10.1007/s004210100391
42. Rausch MK, Tibayan FA, Miller DC, Kuhl E. Evidence of adaptive mitral leaflet growth. *J Mechanical Behavior Biomed Materials*. 2012;15:208–217. doi: 10.1016/j.jmbbm.2012.07.001
43. Beaudoin J, Dal-Bianco JP, Aikawa E, et al. Mitral leaflet changes following myocardial infarction clinical evidence for maladaptive valvular remodeling. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(11):e006512. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006512
44. Calafiore AM, Totaro A, Testa N, et al. The secret life of the mitral valve. *J Cardiac Sur*. 2021;36(1):247–259. doi: 10.1111/jocs.15151
45. Бокерия Л.А., Белобородова Н.В. Инфекция в кардиохирургии. Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. 580 с. [Bokeriia LA, Beloborodova NV. Infection in cardiac surgery. Moscow: NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN; 2007. 580 p. (In Russ).]
46. Чернявский А.М., Таркова А.Р., Рузматов Т.М., и др. Инфекции в кардиохирургии // *Хирургия*. 2016. № 5. С. 64–68. [Chernyavskiy AM, Tarkova AR, Ruzmatov TM, et al. Infections in cardiac surgery. *Surgery*. 2016;(5):64–68. (In Russ).] doi: 10.17116/hirurgia2016564-68
47. Antunes PE, Bernardo JE, Eugenio L, et al. Mediastinitis after aorto-coronary bypass surgery. *Eur J Cardio-Thoracic Sur*. 1997;12(3):443–449. doi: 10.1016/s1010-7940(97)00179-6
48. Zhang Q, Chang Q, Cox RA, et al. Hyperbaric oxygen attenuates apoptosis and decreases inflammation in an ischemic wound model. *J Invest Dermatol*. 2008;128(8):2102–2112. doi: 10.1038/jid.2008.53

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Крылов Владислав Викторович;

адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;

e-mail: malus5@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6115-4291;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2706-3496>

Соавтор:

Колчина Елена Яковлевна, к.м.н., доцент;

e-mail: kafedragbo@yandex.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0671-9783>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Vladislav V. Krylov, MD;

address: 61/2, Shepkina street, Moscow, 129110 Russia;

e-mail: malus5@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6115-4291;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2706-3496>

Co-author:

Elena Ya. Kolchina, MD, PhD, Associate Professor;

e-mail: kafedragbo@yandex.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0671-9783>

ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© А.М. Чаулин^{1, 2}

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

² Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Российская Федерация

Статины уже давно занимают центральное место в сердечно-сосудистой медицине, являясь неотъемлемым компонентом профилактики и лечения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца и ее основных клинических форм — стенокардии и инфаркта миокарда; транзиторных ишемических атак; ишемических инсультов и др.). Блокируя ключевой фермент биосинтеза холестерина — 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазу (ГМГ-КоА-редуктаза), статины нормализуют параметры липидного спектра, и в первую очередь сывороточные уровни атерогенного холестерина липопротеинов низкой плотности. Однако, помимо благоприятных эффектов, статинам свойственны и побочные реакции, которые являются значимой проблемой в современной клинической практике в связи с тем, что могут вызывать опасные нарушения, вынуждая врачей снижать дозировки или полностью отменять данные препараты. Понимание побочных эффектов и механизмов, лежащих в основе их формирования, имеет важное значение для улучшения мероприятий по раннему выявлению, профилактике и лечению нарушений. В данном обзоре рассматриваются такие побочные эффекты статинов, как миотоксичность, гепатотоксичность, нефротоксичность, и обсуждаются их патогенетические механизмы. Особое внимание уделяется влиянию статинов на окислительный стресс, механизмы окислительного повреждения клеточных макромолекул (липидов, белков и ДНК) и их потенциальную роль в развитии миотоксичности, гепатотоксичности и нефротоксичности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; холестерин; липопротеины низкой плотности; статины; побочные эффекты; миотоксичность; гепатотоксичность; нефротоксичность; окислительный стресс; клиническая практика.

Для цитирования: Чаулин А.М. Основные побочные эффекты статинов в клинической практике. *Клиническая практика*. 2022;13(2):98–107. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract108076>

Поступила 20.05.2022

Принята 30.05.2022

Опубликована 18.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Статины, так же известные как ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), являются наиболее важным классом гиполипидемических препаратов, которые снижают синтез холестерина у пациентов с гиперхолестеринемией путем регулирования выработки липопротеинов плазмы [1]. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы блокируют синтез холестерина в печени, вызывая тем самым компенсаторные реакции, которые приводят к снижению уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме. Наше понимание этого механизма снижения ЛПНП исходит, в первую очередь, из исследований на клеточных культурах и экспериментальных исследований на животных [2].

Статины хорошо зарекомендовали себя при лечении гиперхолестеринемии и заняли центральное

место в сердечно-сосудистой медицине из-за их доказанной пользы как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий.

Статины включают липофильные и гидрофильные типы: так, симвастатин, ловастатин, церивастатин, флувастатин, питавастатин и аторвастатин являются липофильными статинами, тогда как правастатин представляет собой гидрофильные статины [3–5]. По сравнению с большинством других статинов розувастатин является относительно гидрофильным, сходным в этом отношении с правастатином [6]. Структурные различия статинов могут определять их различия в функциях и побочных эффектах.

Статины широко используются для снижения заболеваемости и смертности, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, для профилактики нестабильной стенокардии и ин-

THE MAIN SIDE EFFECTS OF STATINS IN CLINICAL PRACTICE

© A.M. Chaulin^{1, 2}

¹ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

² Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation

Statins have long occupied a central place in cardiovascular medicine, being an integral component of the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases (coronary heart disease and its main clinical forms, angina pectoris and myocardial infarction; transient ischemic attacks, ischemic strokes, etc.). By blocking a key enzyme of cholesterol biosynthesis, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA-reductase), statins normalize the parameters of the lipid spectrum, primarily, the serum levels of atherogenic low-density lipoprotein cholesterol. However, in addition to the beneficial effects of statins, side effects are also characteristic, which are a significant problem in modern clinical practice due to the fact that they can cause dangerous disorders, forcing physicians to reduce dosages or completely cancel these drugs. Understanding the side effects and the mechanisms underlying their formation is important for improving the measures for the early detection, prevention and treatment of those disorders. This article discusses such side effects of statins as myotoxicity, hepatotoxicity, nephrotoxicity. The pathogenetic mechanisms underlying these toxic effects of statins are discussed. A particular attention is paid to the effect of statins on the oxidative stress, the mechanisms of oxidative damage to cellular macromolecules (lipids, proteins and DNA) and their potential role in the development of myotoxicity, hepatotoxicity and nephrotoxicity.

Keywords: cardiovascular diseases; cholesterol; low-density lipoproteins; statins; side effects; myotoxicity; hepatotoxicity; nephrotoxicity; oxidative stress; clinical practice.

For citation: Chaulin AM. The Main Side Effects of Statins in Clinical Practice. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(2):98–107. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract108076>

Submitted 20.05.2022

Revised 30.05.2022

Published 18.06.2022

фарктов миокарда, а также для уменьшения необходимости хирургической коронарной реваскуляризации [7]; симвастатин также потенциально эффективен в снижении риска развития болезни Альцгеймера [8–10]. Недавние исследования показали взаимосвязь между приемом статинов и снижением риска развития рака [11, 12].

Статины обычно имеют приемлемый профиль безопасности в терапевтических дозах, за исключением церивастатина (Липобай), который был снят с производства в 2001 году из-за его серьезных побочных эффектов [7]. Применение аторвастатина в настоящее время ограничено из-за ряда острых и хронических побочных эффектов, включая печеночную токсичность, почечную токсичность и нейротоксичность, однако аторвастатин является высокоэффективным препаратом, используемым для лечения гиперхолестеринемии [13, 14].

Одним из побочных эффектов лечения статинами является миотоксичность [15–17] с частотой возникновения миотоксических реакций у 1–7% пациентов, получавших ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы [18]. Миотоксичность рассматривается как дозоза-

висимая побочная реакция, приводящая к широкому спектру состояний — от легкой миалгии до потенциально летального рабдомиолиза или молниеносного рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью в результате миоглобинурии [19, 20]. Риск развития миозита и рабдомиолиза, которые могут привести к почечной недостаточности, возрастает при сочетании статинов с циклоспорином, гемфибросилом, клофибратом или ниацином.

Гепатотоксичность статинов проявляется повышением активности печеночных ферментов в сыворотке крови (щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) [13, 21–23] и нефротоксичности, весьма характерной для аторвастатина [23, 24].

В целом, статины, по-видимому, обладают сходным профилем побочных эффектов, отличаясь только их максимальной эффективностью.

По эффективности гиполипидемического действия (степень снижения уровней ЛПНП) статины уступают новой группе гиполипидемических агентов, основанных на ингибировании энзима протеиновой конвертазы субтилизин-кексинового

типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9). Группа препаратов-ингибиторов PCSK9 в зависимости от механизма действия условно подразделяется на ряд подгрупп [25–27]. Среди препаратов группы ингибиторов PCSK9 представители подгруппы анти-PCSK9-моноклональных антител (алирокумаб и эволокумаб) недавно были одобрены для практического использования [25], однако их высокая стоимость препятствует широкому назначению этих средств. Учитывая последнее обстоятельство, статины еще долго будут использоваться в качестве основной линии гиполипидемической терапии в клинической практике.

Помимо своего основного эффекта (снижение концентрации холестерина ЛПНП) статины имеют дополнительное терапевтическое воздействие, в частности снижают окислительный стресс путем модуляции окислительно-восстановительных систем. Обнаружено также, что статины приводят к антиоксидантному эффекту при сердечно-сосудистой патологии, такой как ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), транзиторные ишемические атаки, инсульты и др. [28, 29]. Показано, что антиатерогенные эффекты статинов связаны с их плейотропной активностью, особенно с антиоксидантными реакциями организма [30]. В последнее десятилетие описан ряд плейотропных эффектов статинов [31], и их способность подавлять системный окислительный стресс, вероятно, является одним из наиболее важных механизмов, с помощью которых они оказывают свое благотворное воздействие на сердечно-сосудистую систему [32]. Исследования, проведенные *in vitro* и *in vivo*, подтверждают роль окислительного стресса в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Статины снижают окислительный стресс, блокируя образование активных форм кислорода (АФК) и снижая соотношение никотинамиддинуклеотид / никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NAD⁺/NADH) [33]. Эти препараты также активируют синтазу оксида азота, приводят к повреждению биомембран и повышают уровень адипонектина. Возможно, что антиоксидантные свойства статинов способствуют защитному сердечно-сосудистому эффекту, независимо от гиполипидемического действия этих агентов [33].

Влияние на окислительный стресс может быть причиной возможных побочных реакций, вызванных статинами, в частности различных диабетических осложнений [34], миопатии [35] и развития жировой дистрофии печени [36]. Например, воз-

можное неблагоприятное воздействие статинов на гомеостаз глюкозы может быть связано с окислительно-восстановительной системой [34]. При этом в тканях, пораженных атеросклерозом, статины могут играть антиоксидантную роль, тогда как в клетках печени, почек и мышц — вызывать гепатотоксичность, нефротоксичность и миотоксичность в результате окислительного стресса [37].

Появляется все больше свидетельств того, что токсичность статинов тесно связана с окислительным стрессом. Хорошо известно, что недостаточная антиоксидантная защита или перепроизводство свободных радикалов обычно приводит к окислительному стрессу, который может быть инициирован АФК, такими как супероксидный анион (O₂^{•-}), гидроксильный радикал (HO[•]) и пергидроксильный радикал (HOO⁻) [38]. Обнаружено, что АФК образуются во время метаболизма статинов, что приводит к окислительному стрессу и различным токсическим проявлениям, включая токсичность для скелетных мышц и повреждение печени и почек [13, 23, 39]. Учитывая широкое применение статинов во всем мире, всесторонний анализ их побочных эффектов заслуживает большего внимания. В ряде недавних клинических исследований изучались побочные эффекты, связанные с влиянием статин-индуцированного окислительного стресса и АФК на миотоксичность, гепатотоксичность и нефротоксичность [13, 22, 23]. Различные исследования *in vitro* на клеточных культурах, а также исследования *in vivo* на морских свинках, крысах и мышах выявили, что окислительный стресс играет решающую роль в токсических эффектах, вызванных статинами.

На сегодняшний день опубликовано несколько систематических обзоров и метаанализов по применению статинов при первичной профилактике венозной тромбоземболии [40], сахарном диабете 2-го типа [41], по оценке эффективности и безопасности статинов в комбинации с физическими упражнениями [42], в том числе наблюдательные исследования побочных эффектов статинов в общей популяции [43], анализ механизмов гепатотоксичности [44], миотоксичности [35, 45] и других побочных эффектов статинов [46]. Механизмы токсического действия, роль окислительного стресса в миотоксичности, гепатотоксичности, почечной токсичности и нейротоксичности, а также применение антиоксидантов в качестве антагонистов токсичности статинов в последнее время привлекают все более пристальное внимание.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ ИЛИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ СТАТИНОВ: МИОТОКСИЧНОСТЬ, ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

Наиболее неблагоприятными побочными эффектами, связанными со статинами, являются миопатия и гепатотоксичность, которые диагностируются при помощи исследования уровней мышечных и печеночных ферментов в сыворотке крови. В широко освещаемом исследовании был зарегистрирован 31 летальный исход пациентов от тяжелой миопатии из-за распада поперечнополосатых мышц, обусловленного приемом церивастатина (Липобай), что привлекло широкое внимание к рискам применения статинов [47]. О мышечных симптомах, связанных со статинами, сообщают 10–29% пациентов в клинической практике, что является основной причиной отказа от приема статинов, прекращения приема и замены данных препаратов на другие, менее эффективные классы гиполипидемических средств [48]. Из числа респондентов, использующих статины, примерно 60% сообщили, что испытывали новые или усилившиеся мышечные боли во время приема статинов. При снижении дозировки статинов происходило некоторое облегчение симптомов, связанных с мышцами, которые тем не менее были зафиксированы у 25% пациентов [48].

Недавнее перекрестное исследование, проведенное среди 300 взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца, принимающих статины и посещавших амбулаторное отделение больницы третичного звена в северной Индии, показало, что такие признаки миопатии, как мышечная боль, судороги и мышечная слабость, были наиболее распространенными побочными эффектами (32; 34 и 47% соответственно), за которыми следовали онемение, покалывание и жжение в конечностях (по 31%). Кроме того, почти у 20% пациентов наблюдались боли в суставах и когнитивные нарушения [49].

В недавнем международном исследовании статинассоциированных мышечных симптомов (statin-associated muscle symptoms, SAMS) показано, что 72% общих побочных эффектов были связаны со скелетными мышцами [50]. Хотя частота мышечных симптомов, связанных со статинами, в рандомизированных контролируемых исследованиях относительно низка и аналогична плацебо, распространенность в клинической практике заметно выше, при этом данные наблюдения оценивают показатели от 11 до 29% [50]. В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях получены

противоречивые результаты при оценке жалоб на мышечные симптомы. Так, по данным некоторых наблюдений, примерно 40% испытуемых сообщают о мышечных симптомах, связанных с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, но не при приеме плацебо [51, 52]. Однако в другом когортном исследовании сообщается о выраженных мышечных симптомах при приеме плацебо, но не при приеме статинов [53]. Подобные результаты, по мнению авторов, обусловлены различием в дизайнах исследований, в частности отсутствием контроля, других факторов, вызывающих повреждение скелетных мышц, и субъективностью при оценке мышечных симптомов во время исследований [50].

Для оптимальной диагностики и лечения непереносимости статинов необходимо помимо опроса пациента оценивать клинический индекс статиновой миалгии, прерывистость терапии, снижение дозировки препаратов, а при тяжелых проявлениях полностью отменять данные препараты. Стоит отметить, что только одного прекращения приема статинов не всегда достаточно для восстановления мышц до состояния, предшествовавшего статининдуцированному повреждению. Впоследствии неполное восстановление мышц можете перейти в хроническое аутоиммунное воспаление скелетных мышц. Подобные случаи были выявлены у пожилых пациентов, ранее получавших высокие дозы статинов [54]. Тем не менее необходимы дополнительные исследования для разработки ориентированных на пациента и основанных на фактических данных подходов к лечению мышечных симптомов, связанных со статинами, что особенно важно в свете недавних данных, которые сообщают о повышенном сердечно-сосудистом риске среди тех пациентов, которые прекращают терапию статинами [50, 54].

В ряде исследований показано, что статины могут вызывать гепатотоксичность [55–57]. Гепатотоксичность статинов, в отличие от миотоксичности, практически не зависит от дозы. Так, статины повышают уровень аланинаминотрансферазы с небольшой зависимостью от дозы, и при значительном повышении дозировки препарата уровень аланинаминотрансферазы может повышаться непропорционально дозе или останется прежним [55]. Однако печень играет важную роль в метаболизме статинов, который снижается у пациентов с уже существующими заболеваниями печени. Назначать таким пациентам статины следует с осторожностью.

В дополнение к миопатии и гепатотоксичности обычно используемые статиновые препараты также повышают риск гиперкалиемии [58], а при приеме аторвастатина возможны случаи нефротоксичности [23, 24].

Варианты лечения гиперхолестеринемии у пациентов с непереносимостью статинов и миотонической дистрофией в настоящее время ограничены, при этом у некоторых пациентов вскоре после лечения симвастатином развиваются тяжелые миалгии в проксимальных отделах нижних и верхних конечностей наряду с повышением уровня креатинкиназы в сыворотке крови до 317 Ед/л [59]. У пациентов, получавших различные другие статины, включая розувастатин, впоследствии регистрировались аналогичные результаты [59].

Поскольку многие пациенты обычно получают фармакологическую терапию сопутствующих состояний во время курса лечения статинами, а статины назначаются на долгосрочной основе, их возможное взаимодействие с другими лекарственными средствами заслуживает особого внимания [60]. В последнее время внимание исследований привлекли факторы, которые могут способствовать развитию токсичности статинов. Одними из них являются полиморфизмы, определяющие генетическую предрасположенность к риску развития статининдуцированной токсичности. Так, по данным метаанализа, полиморфизм гена *SLCO1B1*, кодирующего транспортный белок, который регулирует захват статинов печенью (*SLCO1B1-521T>C*), может быть фактором риска побочных реакций, вызванных статинами, особенно при терапии симвастатином [61, 62].

Особого внимания при терапии статинами требуют случаи длительного приема препаратов, при которых вероятность побочных эффектов возрастает, а также случаи одномоментного приема статинов с препаратами, ингибирующими их клиренс, что приводит к повышению концентрации статинов в плазме.

СТАТИНИНДУЦИРОВАННАЯ ГЕНЕРАЦИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

Индуцируемая статинами генерация АФК играет решающую роль в миотоксичности, гепатотоксичности и нефротоксичности [13, 22–24]. В исследовании по изучению функции митохондрий и продукции АФК в скелетных мышцах после изнурительных физических нагрузок у крыс, получавших аторвастатин (10 мг/кг массы тела) в течение 2 нед, было

выявлено, что физические нагрузки на фоне приема статина усиливают метаболические нарушения и продукцию АФК [63]. Это позволяет предположить, что физические нагрузки у пациентов, принимающих статины, могут усиливать выработку АФК и статинассоциированные мышечные симптомы.

Другое исследование показало, что АФК запускают индуцированную аторвастатином активацию пути митохондриального биогенеза с улучшением антиоксидантных возможностей сердца, в то время как воздействие АФК на мышцы было противоположным: в целом, все указывает на разные роли генерации АФК в защите от сердечно-сосудистой смертности и скелетной миотоксичности [62]. Исследование индуцированного статином (доза 150 мкмоль/л [μM]) нарушения митохондриальной функции в клетках печени крыс показало, что ловастатин, симвастатин и церивастатин в наибольшей степени нарушают митохондриальное дыхание путем ингибирования окислительного фосфорилирования. Степень (сила) ингибирования окислительного фосфорилирования в митохондриях различными статинами препаратами имела следующую картину: симвастатин > ловастатин > флувастатин = церивастатин > аторвастатин = правастатин [64]. Однако взаимосвязь между индуцированной статинами генерацией АФК и последующим изменением митохондриального дыхания до сих пор неизвестна, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в мышечных и печеночных клетках.

Имеются данные о роли статининдуцированного стресса в развитии фототоксичности препаратов. Так, фототоксичность аторвастатина может быть объяснена образованием синглетного кислорода с фенантреноподобным фотопродуктом в качестве фотосенсибилизатора [65]. Однако фототоксичность статинов в отличие от мио- и гепатотоксичности встречается в клинической практике намного реже и не является основанием для снижения дозировки или отмены этих препаратов.

Индуцированное статинами образование АФК в настоящее время рассматривается как мощный механизм повреждения печени и почек при приеме данных антигиперлипидемических средств. Недавнее исследование показало, что статины (200 μM симвастатина, 200 μM ловастатина и 450 μM аторвастатина) приводили к очень значительному увеличению образования АФК через 1, 2 и 3 ч после обработки ими свежеизолированных гепатоцитов крыс в сравнении с контролем [66]. Другое ис-

следование показало, что аторвастатин приводил к увеличению образования АФК в митохондриях клеток печени после того, как крыс лечили диетой с высоким содержанием жиров, содержащей аторвастатин (0,3% рациона), в течение 8 нед [67]. Недавнее исследование показало, что аторвастатин увеличивал выработку АФК в тканях печени и почек наряду со значительным повреждением почечных канальцев и повреждением печени после введения аторвастатина в суточной дозе 30 мг/кг массы тела в течение 8 нед [23]. S. Pal и др. [13] сообщили, что высокие дозы аторвастатина (10, 30 и 50 мг/кг массы тела) увеличивали выработку АФК наряду с повышением уровней щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы и вызывали повреждение ткани печени после введения мышам высоких доз аторвастатина. В исследовании по оценке цитотоксических эффектов наиболее часто используемых статинов (аторвастатин 250, 450 и 500 μM ; ловастатин 150, 200 и 250 μM ; симвастатин 150, 200 и 250 μM) воздействие на изолированные гепатоциты крыс в течение 1, 2 и 3 ч соответственно показало, что значительное повышение образования АФК сопровождалось значительным уровнем перекисного окисления липидов и деполяризации мембран митохондрий. Это свидетельствует о том, что неблагоприятное воздействие статинов на гепатоциты опосредовано окислительным стрессом, и митохондрии гепатоцитов играют важную роль в токсичности, вызванной статинами [68]. После того как гепатоциты человека линии HepG2 обрабатывали низкими дозами статиновых препаратов (аторвастатин и церивастатин в дозе 10, 100 и 1000 нМ), было выявлено увеличение выработки АФК. Это указывает на то, что даже низкие дозы статинов могут привести к выработке АФК [69]. В исследовании, направленном на выявление механизма гепатотоксичности, вызванной статинами, наблюдалось образование АФК наряду с нарушением функции митохондрий во время обработки гепатоцитов крыс аторвастатином (450 μM), или симвастатином (200 μM), или ловастатином (200 μM) в течение 1, 2 и 3 ч соответственно [70, 71].

Индукцированная статином продукция АФК приводит к гибели клеток различных клеточных линий. Когда клетки рака молочной железы (MCF-7) обрабатывали флувастатином (1,25 μM), симвастатином (2,5 μM) и аторвастатином (40 μM) в течение 2 ч, индуцированное статинами увеличение продукции АФК, ассоциированное с гибелью клеток, снижало пролиферацию клеток, что приводило к снижению

синтеза ДНК и остановке клеточного цикла в фазах G1 и G2 митоза [72]. Это позволяет предположить, что индуцированный статинами цитотоксический эффект опосредован выработкой АФК.

Взятые вместе результаты рассмотренных выше исследований показали, что образование АФК играет решающую роль в индуцированном статинами окислительном стрессе и связанной с ним токсичности. Генерация АФК может способствовать повреждению многих клеток, но наиболее существенное влияние, по-видимому, оказывает на мышцы, печень и почки. Причина различной генерации АФК в кардиомиоцитах и скелетных миоцитах, обуславливающая отсутствие кардиотоксичности, заслуживает дальнейшего изучения.

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ, ОПОСРЕДОВАННОЕ СТАТИНАМИ

Индукцируемая статинами генерация АФК может вызвать окислительный стресс и изменение системы антиоксидантной защиты, что может привести к повреждению клеточных макромолекул, таких как липиды, ДНК и белки [68, 70–74]. После окислительного стресса гибель клеток может происходить путем апоптотических или некротических механизмов [74]. Во время окислительного процесса могут наблюдаться усиленное перекисное окисление липидов (ПОЛ), повреждение ДНК и окислительное повреждение белков, что приводит к мышечно-, гепато- и нефротоксическим эффектам статинов. Увеличение продукции АФК и дисбаланс антиоксидантного статуса могут индуцировать окисление липидов, белков и ДНК, что приводит к токсичности и апоптозу через различные сигнальные и внутренние митохондриальные пути.

Основные токсические эффекты статининдуцированного окислительного стресса проявляются на уровне таких макромолекул, как липиды, ДНК и белки.

ПОЛ является одним из основных результатов химически индуцированного окислительного повреждения липидов клеточных мембран. Малоновый диальдегид (МДА) и реактивные соединения тиобарбитуровой кислоты (thiobarbituric acid reacting substances, TRABS) являются основными параметрами, отражающими изменения в ПОЛ. МДА как одна из составляющих TBARS является наиболее распространенным индивидуальным альдегидом, образующимся в результате ПОЛ, причем его уровень служит маркером окисления липидов [38].

Аторвастатин вызывал значительное увеличение уровней МДА как в тканях печени, так и в тканях почек у мышей после 8 нед лечения в дозе 30 мг/кг массы тела [23]. Другое исследование подтвердило индуцированное аторвастатином повышение уровня МДА в печени мышей, а также показало, что гораздо более низкая доза аторвастатина (1 мг/кг массы тела) в течение 8 нед все еще может привести к значительному повышению уровня МДА в печени мышей наряду со значительным повышением уровня щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови экспериментальных мышей. Это свидетельствует о том, что маркеры ПОЛ и уровни печеночных ферментов могут быть чувствительным индикатором в диагностике статининдуцированного повреждения печени [13].

Сообщалось, что когда крыс лечили симвастатином в дозах 20 и 40 мг/кг массы тела в течение 30 дней, наблюдалось заметное повышение уровней МДА в печени в сочетании с повышением уровней ряда ферментов сыворотки крови (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и креатинкиназы) [73]. Аналогичным образом высокие дозы аторвастатина (10 мг/кг массы тела) приводили к повышению уровня МДА в печени, тогда как низкие дозы препарата (2 и 5 мг/кг массы тела) снижали уровни МДА в печени после 21 дня лечения у крыс, что указывает на зависимость воздействия аторвастатина на печень от дозы, и что ПОЛ в печени, а также окислительный стресс играют определенную роль в гепатотоксичности, вызванной аторвастатином [21, 71]. N. Abdoli и соавт. [71] показали, что три представителя статинов (аторвастатин 450 μM ; симвастатин 200 μM и ловастатин 200 μM) приводят к значительной цитотоксичности, характеризующейся увеличением гибели клеток, увеличением образования АФК и, следовательно, ПОЛ и нарушением функции митохондрий. Аналогичным образом было обнаружено, что клеточный TBARS значительно повышался, когда свежеизолированные гепатоциты крыс обрабатывали теми же тремя статинами в течение 1–3 ч, что позволяет предположить, что ПОЛ может быть важным маркером в мониторинге связанного с окислительным стрессом неблагоприятного воздействия статинов на гепатоциты [66, 68, 70].

Таким образом, было продемонстрировано, что ПОЛ, как правило, является универсальным и значительным явлением в связанной с окислительным стрессом токсичности статинов *in vivo* и *in vitro*.

Кроме того, различные исследования показали, что индуцированное статинами ПОЛ, по-видимому, зависит от дозы или времени.

ДНК чувствительна к окислительному стрессу, при котором образуется основной продукт окислительного повреждения ДНК — 8-гидроксидезоксигуанозин. Поэтому 8-гидроксидезоксигуанозин является обычно используемым индикатором окислительного повреждения ДНК [75, 76]. Было установлено, что более высокие дозы симвастатина (5 и 10 μM) могут привести к значительному увеличению степени окислительного стресса ядерной ДНК в клеточной линии гепатоцитов HepG2, а также к повышению уровня 8-гидроксидезоксигуанозина, что позволяет предположить, что высокие дозы статинов могут вызывать повреждение ДНК в результате окислительного стресса [77]. По сравнению с ПОЛ, существует мало сообщений о повреждении ДНК, связанном с окислительным стрессом, и роль этого механизма в токсичности, вызванной статинами, вероятно, невысока. Однако высокие дозы статинов, по-видимому, могут привести к окислительному повреждению ДНК, в связи с чем этот токсический эффект, вызванный статинами, заслуживает дальнейшего изучения.

Белок также является мишенью окислительного стресса: вследствие окисления молекулы белка возникают карбонилы [23]. Карбонилы белка рассматриваются в качестве маркеров системного окисления белка, и они могут генерироваться множеством различных АФК в крови, тканях и клетках [78–80]. Несмотря на то, что было проведено большое количество исследований окислительного стресса, вызванного статинами, о перекисном окислении белков и их связи с токсичностью сообщалось редко. Было обнаружено, что аторвастатин может значительно повышать уровни карбонила белка в тканях печени и почек мышей после 8 нед лечения в дозе 30 мг/кг массы наряду со значительной продукцией АФК в митохондриях, что может привести к повреждению печени и почек. Это указывает на то, что карбонилы белка образуются в результате повышенного образования АФК митохондриями клеток при приеме статинов и могут служить маркером окислительных нарушений при токсичности, вызванной статинами [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статины широко используются в качестве антигиперлипидемических средств во всем мире для профилактики и лечения атеросклеротических

сердечно-сосудистых заболеваний. Основными и клинически значимыми побочными эффектами статинов являются мышечная токсичность, гепатотоксичность и нефротоксичность. Основным механизмом формирования данных побочных эффектов является окислительный стресс вследствие избыточной генерации АФК, которые, в свою очередь, вызывают окислительное повреждение макромолекул (липидов, ДНК и белков). Повреждение клеточных компартментов запускает некротические и апоптотические механизмы, вызывающие гибель клеток.

Изучение механизмов окислительного стресса при действии статинов на клетки организма человека имеет важное значение для ранней диагностики (поиск новых ранних маркеров), ранней терапии (поиск мишеней для терапевтических агентов) и профилактики развития побочных эффектов и осложнений от терапии статинами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (получение и анализ литературных данных, написание статьи, редактирование статьи, полная ответственность за содержание, утверждение окончательной версии для публикации).

Author's contribution. The author confirms the compliance of his authorship with the international ICMJE criteria (obtaining and analyzing literary data, writing an article, editing an article, full responsibility for the content, approval of the final version for publication).

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства автора.

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

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

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhang Z, Li Z, Cao K, et al. Adjunctive therapy with statins reduces residual albuminuria/proteinuria and provides further renoprotection by downregulating the angiotensin II-AT1 pathway in hypertensive nephropathy. *J Hypertens*. 2017;35(7):1442–1456. doi: 10.1097/HJH.0000000000001325
- Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Recent insights into low-density lipoprotein metabolism and therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2021;24(2):120–126. doi: 10.1097/MCO.0000000000000727
- Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(4):518–535. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04139.x
- Kubota T, Fujisaki K, Itoh Y, et al. Apoptotic injury in cultured human hepatocytes induced by HMG-CoA reductase inhibitors. *Biochem Pharmacol*. 2004;67(12):2175–2186. doi: 10.1016/j.bcp.2004.02.037
- Viola G, Grobelny P, Linardi MA, et al. Pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, induces phototoxicity in human keratinocytes NCTC-2544 through the formation of benzophenanthridine-like photoproducts. *Arch Toxicol*. 2012;86(3):483–496. doi: 10.1007/s00204-011-0772-4
- Li J, Wang Y, Zhang W, et al. The role of a basolateral transporter in rosuvastatin transport and its interplay with apical breast cancer resistance protein in polarized cell monolayer systems. *Drug Metab Dispos*. 2012;40(11):2102–2108. doi: 10.1124/dmd.112.045666
- Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(7):517–526. doi: 10.1038/nrd1112
- Abrahamson EE, Ikonovic MD, Dixon CE, DeKosky ST. Simvastatin therapy prevents brain trauma-induced increases in beta-amyloid peptide levels. *Ann Neurol*. 2009;66(3):407–414. doi: 10.1002/ana.21731
- Robin NC, Agoston Z, Biechele TL, et al. Simvastatin promotes adult hippocampal neurogenesis by enhancing Wnt/ β -catenin signaling. *Stem Cell Reports*. 2013;2(1):9–17. doi: 10.1016/j.stemcr.2013.11.002
- Ostrowski SM, Johnson K, Siefert M, et al. Simvastatin inhibits protein isoprenylation in the brain. *Neuroscience*. 2016;329:264–274. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.04.053
- Afzali M, Vatankhah M, Ostad SN. Investigation of simvastatin-induced apoptosis and cell cycle arrest in cancer stem cells of MCF-7. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(2):725–730. doi: 10.4103/0973-1482.146127
- Atil B, Berger-Sieczkowski E, Bardy J, et al. In vitro and in vivo downregulation of the ATP binding cassette transporter B1 by the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2016;389(1):17–32. doi: 10.1007/s00210-015-1169-3
- Pal S, Ghosh M, Ghosh S, et al. Atorvastatin induced hepatic oxidative stress and apoptotic damage via MAPKs, mitochondria, calpain and caspase12 dependent pathways. *Food Chem Toxicol*. 2015;83:36–47. doi: 10.1016/j.fct.2015.05.016
- Sakaeda T, Kadoyama K, Okuno Y. Statin-associated muscular and renal adverse events: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *PLoS One*. 2011;6(12):e28124. doi: 10.1371/journal.pone.0028124
- Singh F, Charles AL, Schlagowski AI, et al. Reductive stress impairs myoblasts mitochondrial function and triggers mitochondrial hormesis. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1853(7):1574–1585. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.03.006
- Bouitbir J, Singh F, Charles AL, et al. Statins trigger mitochondrial reactive oxygen species-induced apoptosis in glycolytic skeletal muscle. *Antioxid Redox Signal*. 2016;24(2):84–98. doi: 10.1089/ars.2014.6190
- Bonifacio A, Sanvee GM, Bouitbir J, Krähenbühl S. The AKT/mTOR signaling pathway plays a key role in statin-induced myotoxicity. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1853(8):1841–1849. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.04.010
- Goli AK, Goli SA, Byrd RP, Roy TM. Simvastatin-induced lactic acidosis: a rare adverse reaction? *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(4):461–464. doi: 10.1067/mcp.2002.127943
- Echaniz-Laguna A, Mohr M, Tranchant C. Neuromuscular symptoms and elevated creatine kinase after statin withdrawal. *N Engl J Med*. 2010;362(6):564–565. doi: 10.1056/NEJMc0908215
- Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med*. 2009;150(12):858–868. doi: 10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00009

21. Farag MM, Mohamed MB, Youssef EA. Assessment of hepatic function, oxidant/antioxidant status, and histopathological changes in rats treated with atorvastatin: Effect of dose and acute intoxication with acetaminophen. *Hum Exp Toxicol*. 2015; 34(8):828–837. doi: 10.1177/0960327114559991
22. Motawi TK, Teleb ZA, El-Boghdady NA, Ibrahim SA. Effect of simvastatin and naringenin coadministration on rat liver DNA fragmentation and cytochrome P450 activity: an in vivo and in vitro study. *J Physiol Biochem*. 2014;70(1):225–237. doi: 10.1007/s13105-013-0296-x
23. Pal S, Sarkar A, Pal PB, Sil PC. Protective effect of arjunolic acid against atorvastatin induced hepatic and renal pathophysiology via MAPK, mitochondria and ER dependent pathways. *Biochimie*. 2015;112:20–34. doi: 10.1016/j.biochi.2015.02.016
24. Annigeri RA, Mani RM. Acute interstitial nephritis due to statin and its class effect. *Indian J Nephrol*. 2015;25(1):54–56. doi: 10.4103/0971-4065.136883
25. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Роль PCSK9 в регуляции транспорта липопротеинов (обзор литературы) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021. Т. 24, № 1. С. 42–45. [Chaulin AM, Duplyakov DV. The role of PCSK9 in the regulation of lipoprotein transport (literature review). *Problems Biological, Med Pharmaceutical Chemistry*. 2021;24(1):42–45. (In Russ).] doi: 10.29296/25877313-2021-01-00
26. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7, № 2. С. 45–57. [Chaulin AM, Duplyakov DV. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Cardiology News Opinions Training*. 2019;7(2):45–57. (In Russ).] doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005
27. Чаулин АМ, Дупляков ДВ. О роле PCSK9 в развитии атеросклероза: молекулярные аспекты // *Молекулярная медицина*. 2021. Т. 19, № 2. С. 8–15. [Chaulin AM, Duplyakov DV. On the role of PCSK9 in the development of atherosclerosis: molecular aspects. *Molecular Med*. 2021;19(2):8–15. (In Russ).] doi: 10.29296/24999490-2021-02-02
28. Tissier F, Farhat F, Philouze C, et al. Long-term atorvastatin treatment decreases heart maximal oxygen consumption and its vulnerability to in vitro oxidative stress in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018; 96(11):1112–1118. doi: 10.1139/cjpp-2018-0085
29. Mason RP, Dawoud H, Jacob RF, et al. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function and nitric oxide bioavailability in a manner that is enhanced in combination with a statin. *Biomed Pharmacother*. 2018;103:1231–1237. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.118
30. Profumo E, Buttari B, Saso L, Rigano R. Pleiotropic effects of statins in atherosclerotic disease: focus on the antioxidant activity of atorvastatin. *Curr Top Med Chem*. 2014;14(22): 2542–2551. doi: 10.2174/156802661466614203130324
31. Фесенко Э.В., Прошаев К.И., Поляков В.И. Плейотропные эффекты статинотерапии и их роль в преодолении проблемы полиморбидности // *Современные проблемы науки и образования*. 2012. № 2. С. 48. [Fesenko EV, Proshaev KI, Polyakov VI. Pleiotropic effects of statin therapy and their role in overcoming the problem of polymorbidity. *Modern Problems Sci Education*. 2012;(2):48. (In Russ).]
32. Antoniadou C, Channon KM. Statins: pleiotropic regulators of cardiovascular redox state. *Antioxid Redox Signal*. 2014; 20(8):1195–1197. doi: 10.1089/ars.2014.5836
33. Lim S, Barter P. Antioxidant effects of statins in the management of cardiometabolic disorders. *J Atheroscler Thromb*. 2014; 21(10):997–1010. doi: 10.5551/jat.24398
34. Park J, Kwon OS, Cho SY, et al. Chronic administration of atorvastatin could partially ameliorate erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0172751. doi: 10.1371/journal.pone.0172751
35. Du Souich P, Roederer G, Dufour R. Myotoxicity of statins: Mechanism of action. *Pharmacol Ther*. 2017;175:1–16. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.029
36. Hadzi-Petrushev N, Dimovska K, Jankulovski N, et al. Supplementation with alpha-tocopherol and ascorbic acid to nonalcoholic fatty liver disease's statin therapy in men. *Adv Pharmacol Sci*. 2018;2018:4673061. doi: 10.1155/2018/4673061
37. Jiao X, Ashtari N, Rahimi-Balaei M, et al. Mevalonate cascade and neurodevelopmental and neurodegenerative diseases: future targets for therapeutic application. *Curr Mol Pharmacol*. 2017;10(2):115–140. doi: 10.2174/1874467209666160112125446
38. Wang X, Wu Q, Liu A, et al. Paracetamol: overdose-induced oxidative stress toxicity, metabolism, and protective effects of various compounds in vivo and in vitro. *Drug Metab Rev*. 2017;49(4):395–437. doi: 10.1080/03602532.2017.1354014
39. Bouitbir J, Daussin F, Charles AL, et al. Mitochondria of trained skeletal muscle are protected from deleterious effects of statins. *Muscle Nerve*. 2012;46(3):367–373. doi: 10.1002/mus.23309
40. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2017;4(2):e83–e93. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30184-3
41. Elnaem MH, Mohamed MH, Huri HZ, et al. Statin therapy prescribing for patients with type 2 diabetes mellitus: a review of current evidence and challenges. *J Pharm Bioallied Sci*. 2017;9(2):80–87. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_30_17
42. Gui YJ, Liao CX, Liu Q, et al. Efficacy and safety of statins and exercise combination therapy compared to statin monotherapy in patients with dyslipidaemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(9):907–916. doi: 10.1177/2047487317691874
43. Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:51. doi: 10.1186/1741-7015-12-51
44. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol*. 2012;56(2):374–380. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.023
45. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):6C–26C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.006
46. Baker SK, Tarnopolsky MA. Statin myopathies: pathophysiologic and clinical perspectives. *Clin Invest Med*. 2001;24(5):258–272.
47. Zeman M, Zák A, Vecka M, Romaniv S. [Long-term hypolipidemic treatment of mixed hyperlipidemia with a combination of statins and fibrates. (In Czech)]. *Cas Lek Cesk*. 2003;142(8):500–504.
48. Jacobson TA, Khan A, Maki KC, et al. Provider recommendations for patient-reported muscle symptoms on statin therapy: Insights from the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education survey. *J Clin Lipidol*. 2018;12(1): 78–88. doi: 10.1016/j.jacl.2017.09.006
49. Mulchandani R, Lyngdoh T, Chakraborty P, Kakkar AK. Statin related adverse effects and patient education: a study from resource limited settings. *Acta Cardiol*. 2018;73(4):393–401. doi: 10.1080/00015385.2017.1406884
50. Backes JM, Ruisinger JF, Gibson CA, Moriarty PM. Statin-associated muscle symptoms-Managing the highly intolerant. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):24–33. doi: 10.1016/j.jacl.2017.01.006
51. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al.; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(15): 1580–1590. doi: 10.1001/jama.2016.3608
52. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127(1):96–103. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101
53. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al.; Odyssey Alternative Investigators. Efficacy and safety of alicumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the odyssey alternative randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758–769. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.006
54. Canzonieri E, de Candia C, Tarascio S, et al. A severe myopathy case in aged patient treated with high statin dosage. *Toxicol Rep*. 2017;4:438–440. doi: 10.1016/j.toxrep.2017.07.009

55. Schulze J, Glass X. Statin hepatotoxicity and the dilemma of causality in rare hepatic adverse drug reactions. *J Hepatol*. 2012;57(3):702–703. doi: 10.1016/j.jhep.2012.03.010
56. Буланова Е.Ю. Статины и печень // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013. № 3. С. 11–16. [Bulanova EY. Statins and liver. *Atherosclerosis Dyslipidemia*. 2013;(3):11–16. (In Russ.)]
57. Остроумова О.Д. Статины и печень: взгляд кардиолога // *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19, № 10. С. 85–88. [Ostroumova OD. Statins and the liver: a cardiologist's view. *Consilium Medicum*. 2017;19(10):85–88. (In Russ.)] doi: 10.26442/2075-1753_19.10.85-88
58. Deska P, Nowicki M. Short-term changes of serum potassium concentration induced by physical exercise in patient with arterial hypertension treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor alone or in combination with statin. *J Physiol Pharmacol*. 2017;68(1):133–138.
59. Shakir MK, Shin T, Hoang TD, Mai VQ. Successful treatment of a patient with statin-induced myopathy and myotonic dystrophy type II with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor, alirocumab (Praluent). *J Clin Lipidol*. 2017;11(6):1485–1487. doi: 10.1016/j.jacl.2017.08.014
60. Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(6):933–946. doi: 10.1517/14740338.2012.712959
61. Jiang J, Tang Q, Feng J, et al. Association between SLC01B1 -521T>C and -388A>G polymorphisms and risk of statin-induced adverse drug reactions: A meta-analysis. *Springerplus*. 2016;5(1):1368. doi: 10.1186/s40064-016-2912-z
62. Bouitbir J, Charles AL, Echaniz-Laguna A, et al. Opposite effects of statins on mitochondria of cardiac and skeletal muscles: a 'mitohormesis' mechanism involving reactive oxygen species and PGC-1. *Eur Heart J*. 2012;33(11):1397–407. doi: 10.1093/eurheartj/ehr224
63. Bouitbir J, Charles AL, Rasseneur L, et al. Atorvastatin treatment reduces exercise capacities in rats: involvement of mitochondrial impairments and oxidative stress. *J Appl Physiol (1985)*. 2011;111(5):1477–1483. doi: 10.1152/jappphysiol.00107.2011
64. Nadanaciva S, Dykens JA, Bernal A, et al. Mitochondrial impairment by PPAR agonists and statins identified via immunocaptured OXPHOS complex activities and respiration. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;223(3):277–287. doi: 10.1016/j.taap.2007.06.003
65. Montanaro S, Lhiaubet-Vallet V, Iesce MI, et al. A mechanistic study on the phototoxicity of atorvastatin: singlet oxygen generation by a phenanthrene-like photoproduct. *Chem Res Toxicol*. 2009;22(1):173–178. doi: 10.1021/tx800294z
66. Abdoli N, Azarmi Y, Eghbal MA. Mitigation of statins-induced cytotoxicity and mitochondrial dysfunction by L-carnitine in freshly isolated rat hepatocytes. *Res Pharm Sci*. 2015;10(2):143–151.
67. Wat E, Ng CF, Wong EC, et al. The hepatoprotective effect of the combination use of Fructus Schisandrae with statin-- A preclinical evaluation. *J Ethnopharmacol*. 2016;178:104–114. doi: 10.1016/j.jep.2015.12.004
68. Abdoli N, Heidari R, Azarmi Y, Eghbal MA. Mechanisms of the statins cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes. *J Biochem Mol Toxicol*. 2013;27(6):287–294. doi: 10.1002/jbt.21485
69. Kromer A, Moosmann B. Statin-induced liver injury involves cross-talk between cholesterol and selenoprotein biosynthetic pathways. *Mol Pharmacol*. 2009;75(6):1421–1429. doi: 10.1124/mol.108.053678
70. Eghbal MA, Abdoli N, Azarmi Y. Efficiency of hepatocyte pretreatment with coenzyme Q10 against statin toxicity. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2014;65(1):101–108. doi: 10.2478/10004-1254-65-2014-2398
71. Abdoli N, Azarmi Y, Eghbal MA. Protective effects of n-acetylcysteine against the statins cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes. *Adv Pharm Bull*. 2014;4(3):249–254. doi: 10.5681/apb.2014.036
72. Sánchez CA, Rodríguez E, Varela E, et al. Statin-induced inhibition of MCF-7 breast cancer cell proliferation is related to cell cycle arrest and apoptotic and necrotic cell death mediated by an enhanced oxidative stress. *Cancer Invest*. 2008;26(7):698–707. doi: 10.1080/07357900701874658
73. Motawi TK, Teleb ZA, El-Boghdady NA, Ibrahim SA. Effect of simvastatin and naringenin coadministration on rat liver DNA fragmentation and cytochrome P450 activity: an in vivo and in vitro study. *J Physiol Biochem*. 2014;70(1):225–237. doi: 10.1007/s13105-013-0296-x
74. Costa RA, Fernandes MP, de Souza-Pinto NC, Vercesi AE. Protective effects of L-carnitine and piracetam against mitochondrial permeability transition and PC3 cell necrosis induced by simvastatin. *Eur J Pharmacol*. 2013;701(1-3):82–86. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.01.001
75. Ihsan A, Wang X, Liu Z, et al. Long-term mequindox treatment induced endocrine and reproductive toxicity via oxidative stress in male Wistar rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011;252(3):281–288. doi: 10.1016/j.taap.2011.02.020
76. Shaukat Z, Liu D, Hussain R, et al. The role of JNK signalling in responses to oxidative DNA damage. *Curr Drug Targets*. 2016;17(2):154–63. doi: 10.2174/1389450116666150126111055
77. Tavintharan S, Ong CN, Jeyaseelan K, et al. Reduced mitochondrial coenzyme Q10 levels in HepG2 cells treated with high-dose simvastatin: a possible role in statin-induced hepatotoxicity? *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;223(2):173–179. doi: 10.1016/j.taap.2007.05.013
78. Bolton JL, Dunlap T. Formation and biological targets of quinones: cytotoxic versus cytoprotective effects. *Chem Res Toxicol*. 2017;30(1):13–37. doi: 10.1021/acs.chemrestox.6b00256
79. Wang X, Martínez MA, Dai M, et al. Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism. A review. *Environ Res*. 2016;149:86–104. doi: 10.1016/j.envres.2016.05.003
80. Wang X, Martínez MA, Wu Q, et al. Fipronil insecticide toxicology: oxidative stress and metabolism. *Crit Rev Toxicol*. 2016;46(10):876–899. doi: 10.1080/10408444.2016.1223014

ОБ АВТОРЕ

Чаулин Алексей Михайлович, аспирант;
адрес: Россия, 443001, Самара,
ул. Арцыбушевская, д. 171;
e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;
eLibrary SPIN: 1107-0875;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

AUTHOR'S INFO

Aleksey M. Chaulin, graduate student, MD;
address: 171, Artsibyeshevskaya street,
443001 Samara, Russia;
e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;
eLibrary SPIN: 1107-0875;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

ПРОБЛЕМЫ ОПЕРИРОВАННОГО ПОЗВОНОЧНИКА. ЛЕЧЕНИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЕДИКУЛЯРНОЙ ФИКСАЦИИ И ПАТОЛОГИИ СМЕЖНОГО УРОВНЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© С.В. Очкал¹, В.А. Сороковиков^{1,2}, П.В. Селиверстов², С.Н. Ларионов², В.Э. Потапов²,
А.П. Животенко²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Иркутск, Российская Федерация

² Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российская Федерация

Обоснование. Декомпрессивно-стабилизирующие оперативные вмешательства с применением транспедикулярных винто-стержневых конструкций занимают важное место среди современных методов хирургического лечения дегенеративных стенозов поясничного отдела позвоночника. Использование металлоконструкции обусловлено не столько особенностями дегенеративного процесса, степенью или протяженностью стенозирования, сколько наличием нестабильности позвоночно-двигательных сегментов. В свою очередь, широкое применение фиксирующих конструкций закономерно привело к увеличению специфических осложнений (10–20% от общего количества оперативных вмешательств). Одним из грозных осложнений декомпрессивно-стабилизирующих операций является перелом элементов конструкции, нередко с формированием патологии на смежных уровнях. Причины этих осложнений связаны как с ошибочным выбором параметров конструкции, так и нарушением техники установки системы транспедикулярной фиксации. **Описание клинического случая.** Представлен анализ клинической симптоматики при формировании синдрома смежного уровня вследствие перелома винтов системы транспедикулярной фиксации, использованной для лечения центрального стеноза позвоночного канала на уровне LIV–LV. Коррекция патологии осуществлена при повторном оперативном вмешательстве. **Заключение.** Клинический пример обращает внимание на сочетание синдрома смежного уровня с переломом металлоконструкции у пациента после декомпрессивно-стабилизирующей операции с применением винто-стержневой фиксации. Ранняя диагностика и адекватная коррекция патологии позволяют избежать усугубления симптоматики и инвалидизации пациентов.

Ключевые слова: дегенеративный стеноз позвоночного канала; транспедикулярная фиксация; перелом винта; синдром смежного уровня; осложнения хирургического лечения.

Для цитирования: Очкал С.В., Сороковиков В.А., Селиверстов П.В., Ларионов С.Н., Потапов В.Э., Животенко А.П. Проблемы оперированного позвоночника. Лечение несостоятельности транспедикулярной фиксации и патологии смежного уровня: клинический случай. *Клиническая практика.* 2022;13(2):108–113. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract89414>

Поступила 29.11.2021

Принята 14.06.2022

Опубликована 30.06.2022

ОБОСНОВАНИЕ

В течение жизни боли в позвоночнике испытывают более 84% взрослого населения земного шара [1], а у 23% боль имеет хронический характер и преимущественно локализуется в поясничном отделе позвоночника [2]. Наиболее частой причиной болевого синдрома являются дегенеративные заболевания пояснично-крестцового отдела позвоночника [2], при этом подавляющее большинство составляют заболевания, сопровождаемые сужением позвоночного канала. Так, по мнению

J.L. Melancia и соавт. [3], показатель заболеваемости с формированием стеноза позвоночника на поясничном уровне составляет 5 случаев на 100 000 жителей в год.

Среди современных методов лечения дегенеративных заболеваний, сопровождаемых сужением позвоночного канала, декомпрессивно-стабилизирующие оперативные вмешательства с транспедикулярными винто-стержневыми конструкциями занимают особое место [4]. Выбор такого агрессивного способа лечения нередко обусловлен особен-

THE PROBLEMS OF THE OPERATED SPINE. TREATMENT OF TRANSPEDICULAR FIXATION FAILURE AND THE ADJACENT LEVEL PATHOLOGY: A CLINICAL CASE

© S.V. Ochkal¹, V.A. Sorokovikov^{1, 2}, P.V. Seliverstov², S.N. Larionov², V.E. Potapov², A.P. Zhivotenko²

¹ Irkutsk State Academy of Postgraduate Education, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

Background: Among the modern methods of surgical treatment of the lumbar spine's degenerative stenoses, decompressive-stabilizing surgical interventions using transpedicular screw-rod structures occupy an important place. The use of metal structures is justified not so much by the degenerative process specifics, degree or length of stenosis, but by the presence of instability in the spinal motion segments. In turn, the widespread use of fixing structures has naturally led to an increase in the specific complications, reaching 10–20 per cent of the total number of operated patients. One of the threatening complications of decompressive-stabilizing operations is the fracture of structural elements, often with the formation of pathology at the adjacent levels. The reasons for these complications are associated with both an erroneous choice of the construct parameters and a violation of the technique for installing the transpedicular fixation system (TPS). **Clinical case description:** The article presents an analysis of the clinical symptoms appearing with the formation of the adjacent level syndrome due to a fracture of the TPS system screws used to treat central stenosis of the spinal canal at the LIV -LV level. The correction of the pathology was carried out with a repeated surgical intervention. **Conclusion:** This clinical example draws attention to the combination of the adjacent level syndrome with a fracture of the metal structure in a patient after a decompressive-stabilizing operation using screw-rod fixation. An early diagnosis and adequate correction of the pathology helps to avoid the aggravation of symptoms and disability of patients.

Keywords: complications of surgical treatment; degenerative stenosis of the spinal canal; transpedicular fixation of the spinal motion segment; fracture of the transpedicular screw; clinical case.

For citation: Ochkal SV, Sorokovikov VA, Seliverstov PV, Larionov SN, Potapov VE, Zhivotenko AP. The Problems of the Operated Spine. Treatment of Transpedicular Fixation Failure and the Adjacent Level Pathology: A Clinical Case. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(2):108–113. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract89414>

Submitted 29.11.2021

Revised 14.06.2022

Published 30.06.2022

ностями дегенеративного процесса, видом и протяженностью стеноза, наличием нестабильности позвоночно-двигательных сегментов [4]. Однако применение металлоконструкции способствует не только жесткой фиксации позвоночно-двигательного сегмента, но и повышает риск развития специфических осложнений [5, 6], одним из которых является перелом элементов винто-стержневой системы [7] с формированием стеноза позвоночного канала на смежном уровне. Представленное клиническое наблюдение является ярким примером вышеизложенного.

Целью данной работы является анализ клинического случая, связанного с осложнением хирургического лечения дегенеративного стеноза позвоночного канала, требующего своевременной и адекватной коррекции.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Больной К., 42 года, обратился в Иркутский научный центр хирургии и травматологии с жалобами на постоянные боли и дискомфорт в поясничном отделе позвоночника: боли распространяются в обе нижние конечности по передней поверхности бедра справа и по заднебоковой поверхности бедра и голени слева, также отмечает слабость разгибателей левой стопы, ограничение подвижности поясничного отдела позвоночника.

Из анамнеза известно, что ранее по поводу дегенеративного центрального стеноза позвоночного канала в г. Иркутске выполнено плановое оперативное вмешательство в объеме микрохирургической декомпрессии корешков спинного мозга посредством ламинэктомии LV, медиальной фасетэктомии

с двух сторон, резекции гипертрофированной желтой связки. Задняя стабилизация сегмента LIV–LV осуществлена четырьмя полиаксиальными транспедикулярными винтами (размеры винтов 5,5×55) и продольными штангами.

Через 5 лет после операции возобновились боли в области поясницы, правой и левой нижних конечностях, возникла слабость в левой стопе. При контрольном обследовании (рентгенография, мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография) поясничного отдела позвоночника выявлены перелом правого верхне-

го винта системы транспедикулярной фиксации, стенозирование позвоночного канала на уровне LIII–LIV (рис. 1–3).

Физикальная диагностика

При объективном осмотре определяется напряжение паравертебральных мышц поясничного отдела позвоночника, левосторонний поясничный сколиоз. Выраженный стойкий болевой и мышечно-тонический синдромы. В неврологическом статусе проявления радикулоневрита L5 слева с парезом разгибателей стопы и радикулоневрита L4 справа. Симптом Ласега слева и справа с угла 45°.

Локально: в поясничном отделе по средней линии послеоперационный рубец длиной до 15 см без признаков воспаления.

Предварительный диагноз

На основании клинических и инструментальных исследований выставлен диагноз: «Дорсопатия. Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника, центральный стеноз позвоночного канала на уровне LIV–LV. Левосторонний поясничный сколиоз. Спондилез. Деформирующий спондилоартроз. Операция (2017) ламинэктомия LV с медиальной фасетэктомией с двух сторон, резекция гипертрофированной желтой связки. Задняя стабилизация сегмента LIV–LV. Несостоятельность металлоконструкции, перелом правого верхнего винта. Фораминальный стеноз LIII–LIV справа. Радикулоневрит L5 слева, L4 справа. Выраженный стойкий болевой и мышечно-тонический синдромы (код МКБ М51.1)».

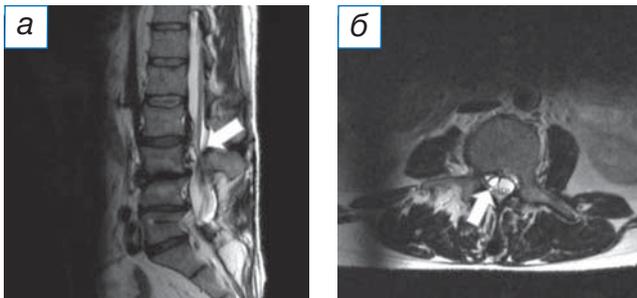


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография в T2-режиме: а (сагиттальный срез) — область дегенеративно-дистрофических изменений позвоночно-двигательного сегмента над стабилизированным сегментом (стрелка); б (аксиальный срез) — параартикулярная киста, вызывающая фораминальный стеноз на уровне LIII–LIV справа (стрелка).

Fig. 1. Magnetic resonance imaging in T2-mode: a (sagittal section) — the area of degenerative-dystrophic changes in the spinal motion segment above the stabilized segment (arrow); б (axial section) — paraarticular cyst causing foraminal stenosis at the LIII–LIV level on the right (arrow).

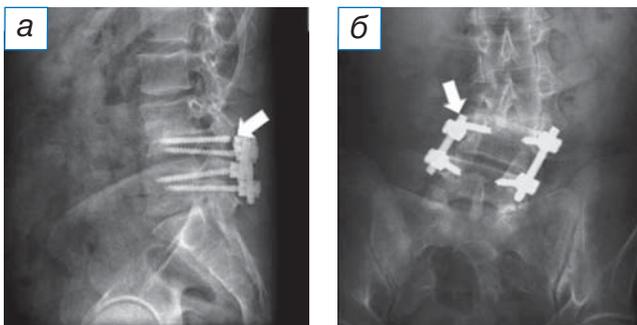


Рис. 2. Рентгенография: а (боковая проекция) — отмечен перелом транспедикулярного винта на уровне LIV; б (прямая проекция) — указана область перелома транспедикулярного винта на уровне LIV справа.

Fig. 2. Radiography: a (lateral view) — a fracture of the pedicle screw at the LIV level is noted; б (direct projection) — the area of the pedicle screw fracture at the LIV level on the right is indicated.

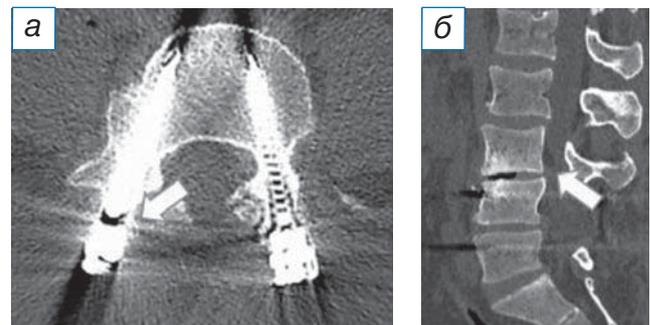


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография: а (аксиальный срез) — стрелкой показана область перелома транспедикулярного винта; б (сагиттальная реконструкция) — стрелкой отмечена область дегенерации над стабилизированным позвоночно-двигательным сегментом.

Fig. 3. Multispiral computed tomography: a (axial section) — the area of the pedicle screw fracture is highlighted. б (sagittal reconstruction) — marked area of degeneration over the stabilized spinal motion segment.

По результатам магнитно-резонансной томографии выявлены признаки дегенеративно-дистрофических изменений поясничного отдела позвоночника, левосторонний поясничный сколиоз, параартикулярная киста со стенозированием межпозвоночного отверстия на уровне LIII–LIV справа.

По результатам мультиспиральной компьютерной томографии: дегенеративно-дистрофические изменения поясничного отдела позвоночника; левосторонний поясничный сколиоз; состояние после оперативного вмешательства, наличие металлоконструкции на уровне LIV–LV, перелом правого верхнего винта.

Оперативное вмешательство

Проведено плановое оперативное вмешательство для устранения стеноза позвоночного канала с микрохирургической декомпрессией корешков спинного мозга на уровне LIII–LIV, LIV–LV справа. Фораминотомия по ходу спинномозгового корешка L4 справа. Демонтаж нестабильной металлоконструкции. Задняя стабилизация LII–LIII–LIV–LV 8-винтовой транспедикулярной системой и двумя межтеловыми кейджами. После обработки операционного поля под эндотрахеальным наркозом в положении больного на животе по средней линии спины выполнен разрез кожи и подкожной клетчатки в проекции остистых отростков LII–LV (14 см). Иссечён старый послеоперационный рубец. Паравертебральные мышцы скелетированы до дужек и суставных отростков сегмента LII, LIII позвонков. Из рубцов выделена металлоконструкция на уровне LIV–LV. Произведён демонтаж фиксирующих гаек, удалены продольные стяжки. Правый верхний транспедикулярный винт нестабильный (определя-

ется перелом винта на границе резьбы и тьюльпана). Винт удален. Рана повторно санирована растворами антисептиков. Произведена гемиламинэктомия LIII справа. Осуществлен доступ в позвоночный канал. С применением микрохирургической техники произведена декомпрессия дурального мешка и корешковых нервов на уровне стеноза. Медиальная фасетэктомия LIII справа с последующей фораминотомией по ходу L4 корешка. Радикюлиз, корешок отведен медиально, обнажена задняя продольная связка на уровне LIII–LIV. Определяется костно-хрящевой узел, компримирующий латеральные отделы позвоночного канала и обусловливающий фораминальный стеноз с компрессией корешкового нерва. Выполнена резекция костно-хрящевого узла. Паравертебральные мышцы справа скелетированы до основания поперечных отростков LII, LIII позвонков. В стандартных точках произведена подготовка каналов для введения транспедикулярных винтов в тела LII, LIII позвонков. Под рентгеноконтролем установлены полиаксиальные транспедикулярные винты (6,5х50, 4 штуки). Головки транспедикулярных винтов отрегулированы в положение, соответствующее изгибу позвоночника. Продольные тяги смоделированы в соответствии с лордозом позвоночно-двигательного сегмента, и осуществлена стабилизация поясничного отдела позвоночника с уровня LII до LV. Редукционным инструментом латеральное смещение LIII позвонка устранено. Произведена фиксация продольных стяжек к винтам заглушками-фиксаторами. Дополнительно стяжки скреплены между собой поперечным фиксатором. На контрольных рентгенограммах состояние имплантируемой металлоконструкции удовлетворительное (рис. 4). Рана послойно ушита наглухо.

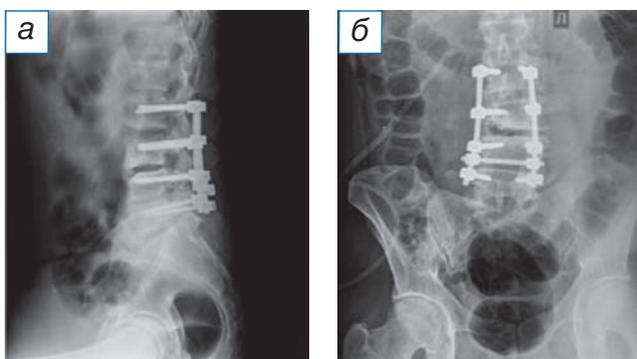


Рис. 4. Послеоперационная рентгенография в боковой (а) и прямой (б) проекциях: 8-винтовая система транспедикулярной фиксации LII–LIII–LIV–LV.

Fig. 4. Postoperative radiography in lateral (a) and direct (б) projections: 8 screw transpedicular fixation system LII–LIII–LIV–LV.

Динамика, исходы и прогноз

Пациент активизирован на 3-й день после операции. Отмечены регресс неврологических расстройств, купирование гиперестезии в зоне иннервации корешка L4 слева, L5 справа, отсутствие болевого синдрома. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на 5-й день после оперативного лечения.

Результаты повторного оперативного лечения можно оценить как удовлетворительные. Согласно данным послеоперационных инструментальных исследований, объективных данных физикального обследования и оценки качества жизни пациента, можно прогнозировать удовлетворительный исход

лечения как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленной перспективе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое лечение дегенеративной патологии позвоночника зачастую связано с риском развития не только ранних, но и поздних осложнений. Исключением не являются и декомпрессионно-стабилизирующие операции, применяемые для лечения стеноза позвоночника. Распространенность инфекционных и специфических осложнений составляет от 0,44 до 1,81% [8], которые, в свою очередь, делятся на раневые (1,38%), сердечно-сосудистые (2,67%), легочные (1,47%), желудочно-кишечные (1,38%), урологические (0,93%), приходящие (36,07%) и стойкие неврологические (3,98%) расстройства [9]. Нередко встречаются и осложнения, обусловленные использованием металлоконструкций (9,2%), в частности перелом имплантата [9, 10].

Проблема несостоятельности фиксирующих металлоконструкций актуальна не только для современной травматологии и ортопедии, но и нейрохирургии: разрабатываются новые способы профилактики и варианты лечения уже возникших переломов стабилизирующих систем [7], представлено большое количество вариантов для снижения риска развития этих осложнений [1]. Однако увеличение количества оперативных вмешательств с использованием транспедикулярной фиксации закономерно сопровождается и нарастанием числа осложнений, связанных с миграцией или несостоятельностью металлоконструкции, т.е. проблема требует разработки новых подходов и решений. Не менее значимыми для пациентов как со стабильной, так и нестабильной системой транспедикулярной фиксации в отдаленном периоде являются вопросы, связанные с формированием патологии или синдрома смежного уровня.

Важными остаются и проблемы ранней диагностики несостоятельности и переломов фрагмента стабилизирующей конструкции и прогрессирования дегенеративно-дистрофических изменений на смежном уровне с нарастанием неврологической симптоматики и инвалидизацией пациентов. Все эти аспекты указывают на важность изучения и обсуждения патологии прооперированного позвоночника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический пример, приведенный выше, указывает на актуальность распознавания ос-

ложнений, возникающих при использовании систем транспедикулярной фиксации позвоночника, и формирование синдрома смежного уровня в результате перелома винта металлоконструкции. Клиническая настороженность, своевременная диагностика и оперативное лечение позволили не только нивелировать болевой синдром и неврологическую симптоматику, но и избежать инвалидизации пациента.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию клинического случая (дата подписания 20.04.2021).

INFORMED CONSENT

Written voluntary informed consent was received from the patient for the publication of the description of the clinical case (date of signing 20.04.2021).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Walker BF. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord.* 2000;13(3):205–217. doi:10.1097/00002517-200006000-00003
2. Casiano VE, Dydyk AM, Varacallo M. Back Pain. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

3. Melancia JL, Francisco AF, Antunes JL. Spinal stenosis. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:541–549. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00035-7
4. Масевнин С.В., Пташников Д.А., Михайлов Д.А., и др. Роль основных факторов риска в раннем развитии синдрома смежного уровня у пациентов после спондилодеза поясничного отдела позвоночника // *Хирургия позвоночника.* 2016. Т. 13, № 3. С. 60–67. [Masevnin SV, Ptashnikov DA, Mikhailov DA, et al. The role of the main risk factors in the early development of adjacent-level syndrome in patients after lumbar spine fusion. *Spine Surgery.* 2016;13(3):60–67. (In Russ).] doi: 10.14531/ss2016.3.60-67
5. Sutovsky J, Sutovska M, Kosmalova M, et al. Degenerative lumbar spondylolisthesis: biochemical aspects and evaluation of stabilization surgery extent in terms of adjacent segment disease theory. *World Neurosurg.* 2019;121:e554–e565. doi: 10.1016/j.wneu.2018.09.163
6. Louie PK, Harada GK, Sayari AJ, et al. Etiology-based classification of adjacent segment disease following lumbar spine fusion. *HSS J.* 2020;16(2):130–136. doi:10.1007/s11420-019-09723-w
7. Ghiselli G, Wang JC, Bhatia NN, et al. Adjacent segment degeneration in the lumbar spine. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86(7):1497–1503. doi: 10.2106/00004623-200407000-00020
8. Knight RQ, Schwaegler P, Hanscom D, Roh J. Direct lateral lumbar interbody fusion for degenerative conditions: early complication profile. *J Spinal Disord Tech.* 2009;22(1):34–37. doi: 10.1097/BSD.0b013e3181679b8a
9. Hijji FY, Narain AS, Bohl DD, et al. Lateral lumbar interbody fusion: a systematic review of complication rates. *Spine J.* 2017;17(10):1412–1419. doi: 10.1016/j.spinee.2017.04.022
10. Youssef JA, McAfee PC, Patty CA, et al. Minimally invasive surgery: lateral approach interbody fusion: results and review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(26 Suppl):S302–311. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182023438

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Очкал Сергей Владимирович, аспирант;
адрес: Россия, 664049, Иркутск,
м-н Юбилейный-100;
е-mail: ostin.vl@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8845>

Соавторы:

Сороковиков Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор;
е-mail: svladimir10@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Селиверстов Павел Владимирович, д.м.н., профессор;
е-mail: pavv2001@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4050-9157>

Ларионов Сергей Николаевич, д.м.н., профессор;
е-mail: snlar@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

Потапов Виталий Энгельсович, к.м.н.;
е-mail: pva454@yandex.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Животенко Александр Петрович, м.н.с.;
е-mail: sivotenko1976@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Sergei V. Ochkal, Graduate Student;
address: 100, Yubileyny microdistrict, Irkutsk,
664049, Russia;
е-mail: ostin.vl@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8845>

Co-authors:

Vladimir A. Sorokovikov, MD, PhD, Professor;
е-mail: svladimir10@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Pavel V. Seliverstov, MD, PhD, Professor;
е-mail: pavv2001@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4050-9157>

Sergey N. Larionov, MD, PhD, Professor;
е-mail: snlar@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9189-3323>

Vitaly E. Potapov, MD, PhD;
е-mail: pva454@yandex.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9167-637X>

Alexander P. Zhivotenko, MD, Junior Research Associate;
е-mail: sivotenko1976@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4032-8575>

ПОВТОРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ДРЕНАЖНОГО КЛАПАННОГО УСТРОЙСТВА ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ ГЛАУКОМЕ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

© А.В. Старостина¹, М.Р. Хабазова², К.С. Бурлаков¹, 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. Одним из методов лечения рефрактерной глаукомы, резистентной к традиционным хирургическим вмешательствам, является имплантация различных дренажных устройств. Наибольшее распространение в практике получил антиглаукомный клапан Ахмед. Однако долгосрочный успех от операции может быть ограничен снижением гипотензивного эффекта в позднем послеоперационном периоде, что не позволяет контролировать достигнутый уровень внутриглазного давления. В таких случаях повторная имплантация дренажного клапанного устройства может представлять один из вариантов хирургического лечения. **Описание клинического случая.** В отделении хирургического лечения глаукомы МНТК «Микрохирургия глаза» г. Москвы выполнена имплантация второго клапана Ахмед двум пациентам с рефрактерной, многократно оперированной глаукомой. В анамнезе — установка дренажного устройства по месту жительства. В послеоперационном периоде у одного пациента выявлена инкапсулированная киста вокруг тела дренажа, в дальнейшем проведена ревизия зоны операции. В результате повторной имплантации клапана в обоих случаях удалось достичь компенсации внутриглазного давления в сроки до 9 мес после операции. **Заключение.** Повторная имплантация клапана после снижения эффективности предшествующей антиглаукомной операции с установкой дренажного устройства может считаться вариантом хирургического лечения для компенсации внутриглазного давления и сохранения зрительных функций у пациентов с рефрактерной, многократно оперированной глаукомой.

Ключевые слова: рефрактерная глаукома; клапанный дренаж; внутриглазное давление.

Для цитирования: Старостина А.В., Хабазова М.Р., Бурлаков К.С., Арисов А.А. Повторная имплантация дренажного клапанного устройства при рефрактерной глаукоме. Клиническое наблюдение. *Клиническая практика*. 2022;13(2):114–120. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract107179>

Поступила 06.05.2022

Принята 07.06.2022

Опубликована 24.06.2022

Список специфических сокращений, используемых в офтальмологии

Ах (буквально по) — положение оси корригирующего астигматизм цилиндра	OS (oculus sinister) — левый глаз
cyl (cylindrical lens) — цилиндрическая линза	OU (oculi utriusque) — оба глаза
OD (oculus dexter) — правый глаз	sph (spherical lens) — сферическая линза
	Vis (visus) — острота зрения

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время среди антиглаукомных операций широкое распространение получили дренажные устройства: клапаны и шунты, позволяющие осуществлять контроль внутриглазного давления (ВГД) путем улучшения оттока внутриглазной жидкости. Особую эффективность они доказали при имплантации у пациентов с рефрактерной глаукомой. Наиболее широкое применение получил антиглаукомный клапан Ахмед, состоящий

из тела дренажа и силиконовой трубки. В литературе сообщается об успешной имплантации дренажа Ахмед в 44,5–83,6% случаев [1–5]. Клапанный механизм дренажного устройства обеспечивает дозированный отток внутриглазной жидкости из глаза и активируется при давлении выше 10–12 мм рт.ст. В мировой офтальмохирургии клапан Ахмед начали применять с 1993 г., в России — с 2007 г., и по настоящее время клапан активно применяется в лечении рефрактерной глаукомы [6, 7]. Со-

REIMPLANTATION OF A DRAINAGE VALVE DEVICE IN REFRACTORY GLAUCOMA. A CLINICAL CASE

© A.V. Starostina¹, M.R. Khabazova², K.S. Burlakov¹, 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: Implantation of various drainage devices is one of the treatments for refractory glaucoma, resistant to traditional surgical methods. The most commonly used glaucoma drainage device for refractory glaucoma is the Ahmed glaucoma valve. However, the long-term success rate of the surgery may be limited because of the development of complications during the late postoperative period. The complications do not allow the control of the achieved intraocular pressure (IOP) level. In such cases, a repeated implantation of the Ahmed valve may be one of the options for the surgical treatment. **Clinical case description:** Second Ahmed valves were implanted to two patients with refractory repeatedly operated glaucoma at the Department of surgical glaucoma treatment of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution in Moscow. Previously, both patients had the Ahmed valves installed at their places of residence. During the postoperative period, one patient was found to have an encapsulated cyst around the drainage body, and later the revision of the operation area was performed. As a result of the repeated Ahmed valve implantation, the IOP compensation was achieved 9 months after the surgery. **Conclusion:** A repeated implantation of the Ahmed valve may be an option for the surgical treatment, if the first implant failed to control the IOP, in order to compensate the IOP and preserve the visual functions in patients with refractory repeatedly operated glaucoma.

Keywords: refractory glaucoma; valve drainage; Ahmed valve; intraocular pressure.

For citation: Starostina AV, Khabazova MR, Burlakov KS, Arisov AA. Reimplantation of A Drainage Valve Device in Refractory Glaucoma. A Clinical Case. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(2):114–120. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract107179>

Submitted 06.05.2022

Revised 07.06.2022

Published 24.06.2022

гласно данным А.Ю. Расческова [8], имплантация клапанной дренажной системы в хирургической практике пациентов с рефрактерной глаукомой сопровождается повышением остроты зрения и расширением поля зрения, а спустя 6 лет у 90,5% пациентов наблюдается стабилизация ВГД. Несмотря на показанную краткосрочную эффективность имплантации клапана, долгосрочный успех первичной операции может быть ограничен вследствие высокой частоты инкапсуляции тела клапана у пациентов с рефрактерной глаукомой. В этих случаях возможно проведение ревизии зоны операции, однако при неконтролируемом ВГД показатели успеха варьируют в небольших пределах — от 25 до 42% [5, 9, 10]. В связи с этим одним из вариантов повторного хирургического лечения является имплантация второго клапана Ахмед, если первый имплантат не контролирует ВГД.

В статье представлены два клинических случая повторной имплантации клапана Ахмед в один глаз у пациентов с рефрактерной, многократно оперированной глаукомой на единственном видящем глазу.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический случай 1

О пациенте

Пациент О., 38 лет, диагноз ювенильной глаукомы поставлен в 14-летнем возрасте по месту жительства. В том же году по месту жительства выполнена модифицированная синустрабекулэктомия с базальной иридэктомией на левом глазу. В период с 1998 по 2011 г. динамически наблюдался у офтальмолога по месту жительства. В 2011 г. из-за декомпенсации ВГД была проведена имплантация клапана Ахмед на левом глазу. В 2011 г. в связи с терминальной глаукомой и болевым синдромом на правом глазу выполнена эвисцерозенуклеация правого глазного яблока. С 2011 по 2021 г. лечился консервативно у офтальмолога по месту жительства. Декомпенсация ВГД левого глаза произошла в феврале 2021 г., в связи с чем по месту жительства была проведена лазерная циклофотокоагуляция. Поскольку компенсации давления после операции не произошло, пациент был направлен в МНТК «Микрохирургия глаза» г. Москвы для консультации и принятия решения об оперативном лечении.

Физикальная, инструментальная диагностика

По данным обследования на момент обращения.

Vis (visus — острота): OD (oculus dexter — правый глаз) — анофтальм; OS (oculus sinister — левый глаз) — 0,3 sph +2,0 cyl -2,5 Ax 80 = 0,6.

ВГД (пневмотонометрия) OS 25 мм рт.ст. на максимальном гипотензивном режиме с пероральным приемом ацетазоламида (по 250 мг/сут в течение 1 мес).

По данным ультразвукового исследования. OS: в стекловидном теле умеренно выраженные мелкоочечные включения средней акустической плотности, задняя отслойка стекловидного тела (высокая, подвижная), оболочки прилежат.

Эхобиометрия (А-метод): глубина передней камеры OS 3,80 мм, длина переднезадней оси глаза OS 26,40 мм. Поле зрения соответствует II стадии глаукомы.

Гониоскопия: угол передней камеры открыт, гониодисгенез, зона синустрабекулэктомии на 12 ч, трубка дренажа на 1 ч (рис. 1).

При биомикроскопии переднего отрезка OS: глаз спокоен, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, трубочка дренажа на 1 ч в правильном положении, радужка субатрофична, на 12 ч хирургическая базальная колобома, в хрусталике помутнение в кортикальных слоях.

Глазное дно: диск зрительного нерва бледный, границы четкие, экскавация диска зрительного нерва 0,7; сосуды сужены, макула без особенностей.

Клинический диагноз

По данным анамнеза и результатов офтальмологического обследования был выставлен диагноз: «OD: анофтальм. OS: ювенильная некомпенсированная оперированная глаукома. Осложненная катаракта. Сложный смешанный астигматизм».

Учитывая отсутствие компенсации ВГД на комбинированной терапии, было рекомендовано выполнение имплантации второго клапана Ахмед в левый глаз в соседний сегмент.

Динамика и исходы

В июне 2021 г. в МНТК «Микрохирургия глаза» г. Москвы имплантирован клапан Ахмед OS. В послеоперационном периоде без осложнений. На вторые сутки после операции пациент выписан, ВГД (пневмотонометрия) 8 мм рт.ст.

При плановом осмотре в МНТК «Микрохирургия глаза» через 5 мес: ВГД 13 мм рт.ст. без гипотензивных капель (рис. 2). Острота зрения соответствует дооперационной.

На плановом осмотре в апреле 2022 г.: ВГД 17 мм рт.ст. без гипотензивных капель. Острота зрения соответствует дооперационной.

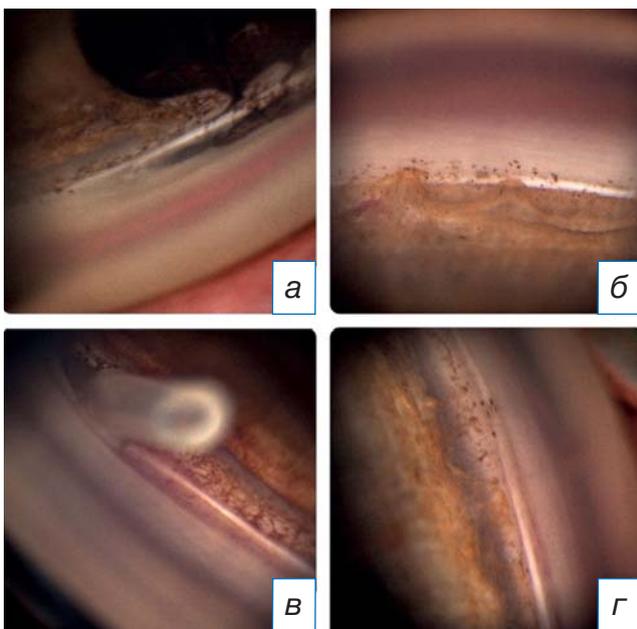


Рис. 1. Гониоскопия: а — зона синустрабекулэктомии; б, г — гониодисгенез; в — трубка клапана Ахмед.

Fig. 1. Gonioscopy: а — sinus trabeculectomy; б, г — goniodysgenesis; в — Ahmed valve tube.

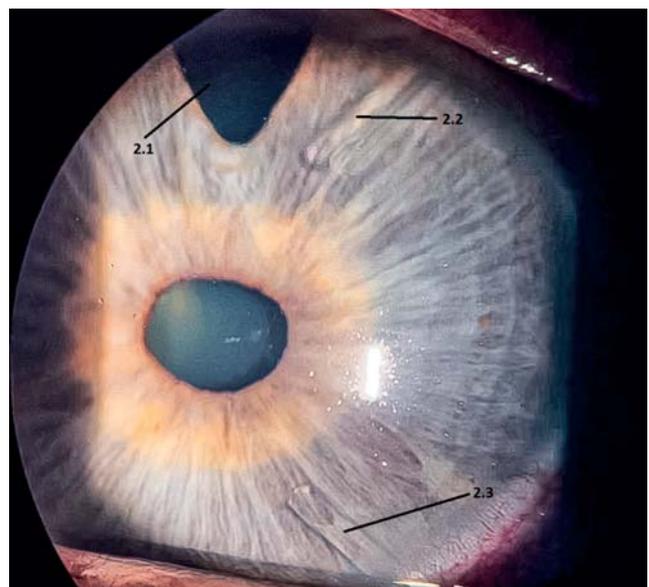


Рис. 2. Фотография переднего отрезка глаза OS после имплантации второго дренажа: 2.1 — зона синустрабекулэктомии; 2.2 — первый клапан; 2.3 — второй клапан.

Fig. 2. A photograph of the anterior segment of the left eye after the second drainage implantation: 2.1 — sinus trabeculectomy; 2.2 — the first valve; 2.3 — the second valve.

Клинический случай 2

О пациенте

Пациент Н., 71 год, в 1999 г. по месту жительства выставлен диагноз первичной открытоугольной глаукомы правого глаза, в связи с чем пациент был направлен в МНТК «Микрохирургия глаза» г. Москвы, где было выполнено хирургическое лечение в объеме непроникающей глубокой склерэктомии правого глаза. В этом же году из-за недостаточной компенсации ВГД была проведена лазерная десцеметогониопунктура. В период с 1999 по 2010 г. пациент получал консервативное лечение и наблюдался у офтальмолога по месту жительства. В 2010 г. по месту жительства из-за декомпенсации ВГД и снижения зрительных функций в правый глаз был имплантирован клапан Ахмед. С 2015 г. правый глаз не видит. В 2012 г. при наблюдении у офтальмолога по месту жительства выявлено повышение ВГД левого глаза. В 2012 г. на левый глаз выполнена непроникающая глубокая склерэктомия с последующей десцеметогониопунктурой, и в 2015 г. проведена синустрабекулэктомия с имплантацией дренажа по месту жительства. Однако в 2016 г. произошла декомпенсация ВГД левого глаза, в связи с чем по месту жительства был имплантирован клапан Ахмед в левый глаз: давление было компенсировано. В 2021 г. пациент был направлен в МНТК «Микрохирургия глаза» г. Москвы с жалобами на снижение остроты зрения: при осмотре выявлена осложненная катаракта и эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы. В мае 2021 г. проведена фактоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. В течение последующих 2 мес по месту жительства была выявлена декомпенсация ВГД левого глаза на максимальном гипотензивном режиме. В МНТК рекомендована повторная имплантация клапана Ахмед в соседний сегмент.

Физикальная, инструментальная диагностика

По данным обследования на момент обращения. Vis: OD ноль; OS 0,3 sph -2,0 cyl -0,75 Ax 65 = 0,4.

ВГД (пневмотонометрия) на максимальном гипотензивном режиме: OD 27 мм рт.ст, OS 31 мм рт.ст.

По данным ультразвукового исследования: OU-оболочки прилежат, задняя отслойка стекловидного тела.

Эхобиометрия (А-метод): глубина передней камеры OS 4,27 мм, длина переднезадней оси глаза OS 24,50. Поле зрения левого глаза соответствует III стадии глаукомы.

При биомикроскопии переднего отрезка OD: глаз спокоен, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, дренаж на 1 ч в правильном положении, радужка субатрофична, хрусталик диффузно мутный, глазное дно не офтальмоскопируется.

При биомикроскопии переднего отрезка OS: глаз спокоен, роговица отечная, передняя камера средней глубины, дренаж на 1 ч в правильном положении, радужка субатрофична, интраокулярная линза в правильном положении.

Глазное дно: диск зрительного нерва бледный, границы четкие, экскавация диска зрительного нерва 0,8, детали за флером.

Клинический диагноз

Исходя из данных анамнеза и результатов офтальмологического обследования, был выставлен диагноз: «OD: первичная открытоугольная глаукома 4В оперированная. Осложненная катаракта. OS: первичная открытоугольная глаукома 3В трижды оперированная. Эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы. Артификация».

Учитывая отсутствие компенсации ВГД на комбинированной терапии, рекомендовано выполнение имплантации второго клапана Ахмед в левый глаз в соседний сегмент.

Динамика и исходы

В июле 2021 г. в МНТК «Микрохирургия глаза» г. Москвы имплантирован клапан Ахмед OS. В послеоперационном периоде без осложнений. На вторые сутки после операции пациент выписан, ВГД компенсировано.

При осмотре через 2 мес после операции выявлено образование инкапсулированной кисты вокруг тела клапана Ахмед и повышение ВГД до 23 мм рт.ст. без гипотензивных капель. Под местной анестезией проведен нидлинг зоны операции со вскрытием кисты. ВГД снизилось до 12 мм рт.ст. Однако через 1 мес пациент повторно обратился с жалобами на образование кисты, в связи с чем было принято решение о проведении ревизии зоны операции с частичным иссечением капсулы кисты и введением в зону операции дренажного имплантата HealaFlow [11]. В послеоперационном периоде без осложнений, ВГД компенсировано без гипотензивных капель.

При плановом осмотре в МНТК «Микрохирургия глаза» через 9 мес после повторной имплантации клапана Ахмед ВГД было 14 мм рт.ст. без гипотензивных капель (рис. 3). Острота зрения соответствовала дооперационной.

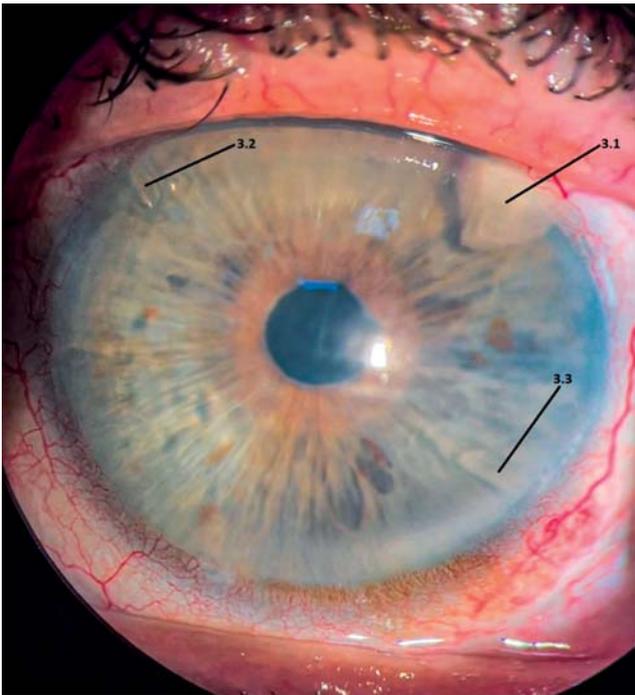


Рис. 3. Фотография переднего отрезка глаза OS: после имплантации второго дренажа: 3.1 — дренаж в зоне синустрабекулэктомии; 3.2 — первый клапан; 3.3 — второй клапан.

Fig. 3. A photograph of the anterior segment of the left eye after the second drainage implantation: 3.1 — sinus trabeculectomy with drainage; 3.2 — the first valve; 3.3 — the second valve.

ОБСУЖДЕНИЕ

В отдаленные сроки после операции у отдельных пациентов с имплантацией клапана Ахмед наблюдается повышение ВГД, что требует дополнительного хирургического вмешательства. В таких случаях выбор хирургического лечения с целью компенсации ВГД наиболее часто ограничивается циклодеструктивными вмешательствами, ревизией дренажа и повторной имплантацией клапана Ахмед. Циклодеструкция не считается методом выбора, поскольку выполняется при наличии болевого синдрома и у пациентов с низкими показателями остроты зрения, а также обладает рядом осложнений и может приводить к субатрофии глаза [12]. В исследовании А.А. Shah с соавт. [9] сообщалось, что при повышении ВГД после имплантации трубчатых дренажей дополнительная имплантация клапана привела к лучшему контролю ВГД, чем ревизия инкапсулированной кисты над зоной операции.

В результате повторной имплантации клапана Ахмеда в обоих случаях, представленных нами, удалось достичь компенсации ВГД в сроки до

9 мес после операции. Эти результаты соответствуют описанным в литературе. М. Smith и соавт. [13] в ретроспективном исследовании оценили послеоперационные показатели ВГД у пациентов, перенесших две операции по имплантации антиглаукомного клапанного дренажа, и обнаружили достижение компенсации в 84,2% случаев при наблюдении не менее 1 года. Согласно представленным результатам N. Nilforushan с соавт. [14], повторная имплантация клапана Ахмеда безопасна и эффективна. Среднее значение ВГД на заключительном осмотре составило 13 мм рт.ст., что в 2 раза ниже предоперационных показателей. Статистически значимого снижения остроты зрения у пациентов не наблюдалось. Отсутствовали значительные интраоперационные осложнения, в том числе не было ни одного случая эндофтальмита или отслойки сетчатки в послеоперационном периоде.

В работе R. Vecerril-Cazadero с соавт. [15] повторная имплантация клапана Ахмед была проведена 48 пациентам. Всем пациентам дренаж устанавливался в верхненазальном квадранте. Среднее ВГД до операции составило $24,3 \pm 7,9$ мм рт.ст., наименьшее значение показателей было достигнуто к 18 мес после операции — $12,9 \pm 2,0$ мм рт.ст., успех после операции составил 60%. Однако у 16 пациентов присутствовала гипертензивная фаза, у 9 из них — на первом месяце. У 18 пациентов наблюдались такие осложнения, как контакт трубки дренажа с роговицей, косоглазие и развитие катаракты.

При проведении нами повторной имплантации клапана Ахмед интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений не было. В отдаленном послеоперационном периоде у одного пациента наблюдалось образование кисты вокруг тела дренажа.

Образование инкапсулированной кисты является одной из основных причин, не позволяющих добиться компенсации ВГД после имплантации клапана Ахмед [1]. Вначале происходит разрастание фиброзной ткани вокруг тела дренажа, что ограничивает отток внутриглазной жидкости через капсулу, за этим следует постепенное повышение ВГД, потом образование инкапсулированной кисты, плохо проницаемой для жидкости.

В описанном нами случае проведение ревизии зоны операции с иссечением капсулы кисты и введением дренажного имплантата HealaFlow в ранние сроки после повторной имплантации клапана Ахмед позволило добиться стабилизации ВГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом повышения ВГД после первой имплантации клапана Ахмед, рефрактерности пациентов к традиционным хирургическим и медикаментозным методам, операция с повторной установкой дренажного устройства Ахмед может быть вариантом хирургического лечения для компенсации ВГД и сохранения зрительных функций, что показано в представленных клинических случаях.

Для более точной оценки эффективности указанной операции в отдаленные сроки необходимо проведение обширных и проспективных исследований.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентов получено письменное согласие на публикацию соответствующей медицинской информации и всех сопровождающих изображений в статье (даты подписания 16.06.2021 и 28.07.2021).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.В. Старостина — лечение пациентов, ведение пациентов в послеоперационном периоде, обсуждение результатов лечения, написание текста статьи; М.Р. Хабазова — поиск и обработка литературы, обработка данных, написание текста статьи, коррекция текста; К.С. Бурлаков, А.А. Арисов — анализ данных, поиск и обработка литературы. 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. Starostina — treatment of patients, examination of patients after the surgery, discussion of the treatment results, manuscript writing; M.R. Khabazova — literature search and analysis, data analysis, manuscript writing, manuscript editing; K.S. Burlakov, 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 публикация 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

- Luzu J, Baudouin C, Hamard P. The role of Ahmed glaucoma valve in the management of refractory glaucoma: long-term outcomes and complications. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(5): 2383–2389. doi: 10.1177/1120672120968733
- Budenz DL, Barton K, Feuer WJ, et al. Treatment outcomes in the Ahmed Baerveldt Comparison Study after 1 year of follow-up. *Ophthalmology.* 2011;118(3):443–452. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.07.016
- Papadaki TG, Zacharopoulos IP, Pasquale LR, et al. Long-term results of Ahmed glaucoma valve implantation for uveitic glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(1):62–69. doi: 10.1016/j.ajo.2007.03.013
- Christakis PG, Kalenak JW, Zurakowski D, et al. The Ahmed Versus Baerveldt study: one-year treatment outcomes. *Ophthalmology.* 2011;118(11):2180–2189. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.05.004
- Ong SC, Aquino MC, Chew P, Koh V. Surgical outcomes of a second Ahmed glaucoma valve implantation in Asian eyes with refractory glaucoma. *J Ophthalmol.* 2020;2020:8741301. doi: 10.1155/2020/8741301
- Coleman AL, Hill R, Wilson MR, et al. Initial clinical experience with the Ahmed glaucoma valve implant. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(1):23–31. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73755-9
- Kirmaci Kabakci A, Solmaz B, Basarir B, et al. Non-intraocular pressure-related revision surgeries after Ahmed glaucoma valve (AGV) implantation in refractory glaucoma. *Int Ophthalmol.* 2021;41(10):3533–3538. doi: 10.1007/s10792-021-01920-z
- Расческов А.Ю. Разработка хирургической технологии имплантации клапанной дренажной системы в лечении рефрактерной глаукомы: Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012. 120 с. [Raschekov AY. Development of surgical technology of implantation of the valve drainage system in the treatment of refractory glaucoma [dissertation]. Moscow; 2012. 120 p. (In Russ).]
- Shah AA, Wu Dunn D, Cantor LB. Shunt revision versus additional tube shunt implantation after failed tube shunt surgery in refractory glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(4):455–460. doi: 10.1016/s0002-9394(99)00410-9
- Fatehi N, Morales E, Parivisutt N, et al. Long-term outcome of second ahmed valves in adult glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2018;186:96–103. doi: 10.1016/j.ajo.2017.11.018
- Патент РФ № 2768189 от 26.07.2021. Старостина А.В., Сидорова А.В., Халецкая А.А., и др. Способ хирургического лечения рубцевания теноновой капсулы вокруг антиглаукомного клапана Ahmed. [RF Patent No. 2768189 dated 26.07.2021. Starostina AV, Sidorova AV, Khaletskaya AA, et al. Method of surgical treatment of scarring of the tenon capsule around the Ahmed antiglaucoma valve. (In Russ).] Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2768189C1/ru>. Дата обращения: 12.04.2022.
- Posarelli C, Toro MD, Rejdak R, et al. Safety and efficacy of second ahmed valve implant in refractory glaucoma. *J Clin Med.* 2020;9(7):2039. doi: 10.3390/jcm9072039

13. Smith M, Buys YM, Trope GE. Second Ahmed valve insertion in the same eye. *J Glaucoma*. 2009;18(4):336–340. doi: 10.1097/IJG.0b013e318182edfb
14. Nilforushan N, Yadgari M, Jazayeri AA, Karimi N. Evaluation of success after second Ahmed glaucoma valve implantation. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(3):206–210. doi: 10.4103/0301-4738.181740
15. Becerril-Cazadero R, Seibold LK, Turati-Acosta M, et al. Surgical outcomes of a second Ahmed glaucoma valve implant for the treatment of refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2020;29(10):948–951. doi: 10.1097/ijg.0000000000001585

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Хабазова Маргарита Робертовна, клинический ординатор;
адрес: Россия, 127473, Москва,
ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;
e-mail: rita.khabazova@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7770-575X>

Соавторы:

Старостина Анна Владимировна, к.м.н.;
e-mail: anna.mntk@mail.ru; eLibrary SPIN: 7106-2347;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-0703>

Бурлаков Константин Сергеевич, клинический ординатор;
e-mail: konstantin.burlakow@yandex.ru

Арисов Алексей Андреевич, клинический ординатор;
e-mail: docarisov@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3172-3880>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Margarita R. Khabazova, MD;
address: 20/1, Delegatskaya street,
Moscow, 127473, Russia;
e-mail: rita.khabazova@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7770-575X>

Co-authors:

Anna V. Starostina, MD, PhD;
e-mail: anna.mntk@mail.ru; eLibrary SPIN: 7106-2347;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-0703>

Konstantin S. Burlakov;
e-mail: konstantin.burlakow@yandex.ru

Alexey A. Arisov;
e-mail: docarisov@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3172-3880>