



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

# клиническая практика

2022

Том 13 №4

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК



[www.clinpractice.ru](http://www.clinpractice.ru)

**JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE**

**Volume 13 Issue 4**

# клиническая практика

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

2022, Том 13, № 4

мультидисциплинарный рецензируемый журнал для врачей

Издаётся с 2009 г. Выходит четыре раза в год

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

ORCID: 0000-0003-2143-8696

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

ORCID: 0000-0003-1039-4245

## Редакционная коллегия:

**Аверьянов А.В.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1031-6933

**Агзамов Д.С.**, д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1714-0635

**Акимкин В.Г.**, д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-4228-9044

**Алтынник Н.А.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Scopus Author ID: 57192084869

**Ахпашев А.А.**, к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-2938-5173

**Белопасов В.В.**, д.м.н., проф. (Астрахань, Россия)

ORCID: 0000-0003-0458-0703

**Белоусов В.В.**, д.б.н., чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6637-8098

**Бойко А.Н.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-2975-4151

**Войтенков В.Б.**, к.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)

ORCID: 0000-0003-0448-7402

**Гурина О.И.**, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-1066-5423

**Даминов В.Д.**, д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-7141-6052

**Девиченский В.М.**, д.б.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-4642-2295

**Дундуа Д.П.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-7345-0385

**Екушева Е.В.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-3638-6094

**Забозлаев Ф.Г.**, д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-7445-8319

**Затейщиков Д.А.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-7065-2045

**Зотов А.С.**, к.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-2385-7456

**Зыков К.А.**, д.м.н., проф. РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-3385-2632

**Иванов Ю.В.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6209-4194

**Иванова Г.Е.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-3180-5525

**Ищенко Р.В.**, д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-7999-8955

**Кедрова А.Г.**, д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1031-9376

**Клыпа Т.В.**, д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-2732-967X

**Конопляников М.А.**, к.б.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1180-2343

**Копецкий И.С.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-4723-6067

**Кочубей А.В.**, д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-7438-7477

**Лазко Ф.Л.**, д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-5292-7930

**Лесняк В.Н.**, к.м.н., доцент (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-2739-0649

**Луцкий Д.Л.**, д.м.н., доцент (Астрахань, Россия)

ORCID: 0000-0002-1412-3322

**Мамошин А.В.**, д.м.н., проф. (Орел, Россия)

ORCID: 0000-0002-1799-6778

**Мартынов М.Ю.**, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-2797-7877

**Медведев М.В.**, д.м.н. (Москва, Россия)

Scopus Author ID: 57192084583

**Олесов Е.Е.**, д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-9165-2554

**Олесова В.Н.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-3461-9317

**Орехов П.Ю.**, к.м.н. (Москва, Россия)

Scopus Author ID: 400834

**Павлова Г.В.**, д.б.н., проф. РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-6885-6601

**Панченков Д.Н.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-8539-4392

**Писарев В.М.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-5729-9846

**Полунина Е.Г.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-8551-0661

**Решетов И.В.**, д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-0909-6278

**Савина М.И.**, д.б.н., проф. (Москва, Россия)

Scopus Author ID: 000000000049

**Скворцов Д.В.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-2794-4912

**Соодаева С.К.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6453-0017

**Трубилин В.Н.**, д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-9123-909X

**Туруспекова С.Т.**, д.м.н. (Алматы, Казахстан)

ORCID: 0000-0002-4593-3053

**Хабазов Р.И.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6801-6568

**Хайтов М.Р.**, д.м.н., чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-4961-9640

**Чернова А.А.**, д.м.н., доцент (Красноярск, Россия)

ORCID: 0000-0003-2977-1792

**Чупин А.В.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-5216-9970

**Ширшова Е.В.**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-9193-0534

**Mally Ju.**, Dr. Habilis, PhD, Professor (Шопрон, Венгрия)

ORCID: 0000-0001-7299-2692

**Wang Guowen**, PhD, MD (Тяньжин, Китай)

ORCID: 0000-0001-6549-1144

**Xin Wang**, PhD (Тяньжин, Китай)

ORCID: 0000-0001-9325-3194

**Zhang Chao**, PhD, MD (Тяньжин, Китай)

ORCID: 0000-0001-7096-8488

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

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

Журнал включен в перечень ВАК.

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](http://www.clinpractice.ru); <https://journals.eco-vector.com/clinpractice/index>

Фото на обложке: травматологическая операционная ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, оперирует Ф.Х. Оруджев, ассистируют Г.А. Барбетов и В.В. Трач.

Общий тираж: 1300 экз.

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.Г. Винокуров, А.А. Калинин, А.А. Бочаров, С.М. Чупаленков, В.Н. Лесняк, Г.М. Юсубалиева, Е.С. Казьмина, О.Н. Калинин, В.В. Белоусов**  
 ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОВАСКУЛЯРНОЙ ДЕКОМПРЕССИИ С ВИДЕОЭНДОСКОПИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АТИПИЧНОЙ НЕВРАЛГИЕЙ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА ..... 5
- В.Р. Станкевич, А.В. Смирнов, А.И. Злобин, Д.Н. Панченков, В.И. Шаробаро, Ю.В. Иванов**  
 БЕССИМПТОМНЫЙ ХОЛЕЛИТИАЗ В БАРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ..... 17
- Е.А. Звездкина, А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, С.Э. Красильников, О.В. Крестьянинов, Т.А. Гремян, Д.Н. Панченков, Ю.А. Степанова**  
 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННО-НАСЫЩАЕМЫМИ МИКРОСФЕРАМИ С ИРИНОТЕКАНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ ..... 27
- А.С. Зотов, И.А. Хамнагадаев, Э.Р. Сахаров, О.О. Шелест, Л.А. Белоусов, М.Л. Коков, М.С. Мичурова, И.А. Булавина, Р.И. Хабазов, Н.Г. Мокрышева, А.В. Троицкий**  
 ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГИБРИДНОГО ПОДХОДА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ..... 38
- Т.М. Алиев, Н.В. Загородний, А.П. Призов, Ф.Л. Лазко, А.А. Ахпашев, Е.А. Беляк**  
 РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕТРОГРАДНОЙ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОЙ ТЕХНИКИ ..... 51

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- А.А. Зуйкова, В.И. Шевцова, А.Н. Шевцов, А.С. Кургузова**  
 САРКОПЕНИЧЕСКОЕ ОЖИРЕНИЕ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ ..... 60
- А.А. Николаев, В.В. Белопасов**  
 ФЕРРОПТОЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ..... 68
- С.Е. Романов, П.П. Лактионов**  
 ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МАССОВОГО ПАРАЛЛЕЛЬНОГО РЕПОРТЕРНОГО АНАЛИЗА В БИОТЕХНОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ ..... 74

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Т.Э. Вербх, О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт, Е.С. Остапчук**  
 АСПЕРГИЛЛЕЗ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ..... 88
- М.А. Горохов, Н.В. Загородний, В.И. Кузьмин, Т.Г. Шарамко**  
 МАЛОИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРИТА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА МЕТОДОМ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ..... 93
- Е.А. Беляк, Д.Л. Пасхин, Ф.Л. Лазко, С.А. Асратян, А.П. Призов, Д.С. Смирнов, М.Ф. Лазко**  
 ОПЫТ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ТРАНСКАПСУЛЯРНОГО НЕВРОЛИЗА ПОДМЫШЕЧНОГО НЕРВА: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ..... 99
- Л.Е. Фомина, И.Н. Киева, А.В. Аникин, Н.В. Нуднов, Л.М. Абдуллаева**  
 РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ВОСПАЛЕНИЯ (СИНДРОМА CLIPPERS) ..... 109

## РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- УВЕДОМЛЕНИЕ О РЕТРАКЦИИ СТАТЬИ ЗОТОВА А.С. И СОАВТ. «НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХ ТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ АБЛЯЦИОННЫХ СТРАТЕГИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИЗОЛИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ» DOI: 10.17816/CLINPRACT110719 ..... 120

# journal of clinical practice

ISSN 2618-8627 (Online)

ISSN 2220-3095 (Print)

Vol 13, N 4 (2022)

multidisciplinary peer-review medical journal

Published since 2009. Issued quarterly

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

ORCID: 0000-0003-2143-8696

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

ORCID: 0000-0003-1039-4245

## Editorial Board:

**Agzamov D.S.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1714-0635

**Akimkin V.G.**, Full member of Russian Academy of Sciences, M.D., Ph.D.,

Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-4228-9044

**Akhpashev A.A.**, M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-2938-5173

**Altynnik N.A.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Scopus Author ID: 57192084869

**Averyanov A.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-1031-6933

**Belopasov V.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Astrakhan, Russia)

ORCID: 0000-0003-0458-0703

**Belousov V.V.**, Corresponding Member of the RAS, Ph.D., Dr. Sci. (Biol.),

Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-6637-8098

**Boyko A.N.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-2975-4151

**Chernova A.A.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Krasnoyarsk, Russia)

ORCID: 0000-0003-2977-1792

**Chupin A.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-5216-9970

**Daminov V.D.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-7141-6052

**Devichenskiy V.M.**, Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-4642-2295

**Dundua D.P.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-7345-0385

**Ekusheva E.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-3638-6094

**Gurina O.I.**, Corresponding Member of the RAS, Ph.D., Dr. Sci. (Med.),

Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-1066-5423

**Ishchenko R.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-7999-8955

**Ivanov Yu.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-6209-4194

**Ivanova G.E.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-3180-5525

**Kedrova A.G.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-1031-9376

**Khabazov R.I.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-6801-6568

**Khaitov M.R.**, Corresponding Member of the RAS, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.)

(Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-4961-9640

**Klypa T.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-2732-967X

**Kochubey A.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-7438-7477

**Konoplyannikov M.A.**, M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-1180-2343

**Kopetskiy I.S.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-4723-6067

**Lazko F.L.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-5292-7930

**Lesnyak V.N.**, M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-2739-0649

**Lutskiy D.L.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Astrakhan, Russia)

ORCID: 0000-0002-1412-3322

**Mally Ju.**, Dr. Habilis, Ph.D., Professor (Sopron, Hungary)

ORCID: 0000-0001-7299-2692

**Mamoshin A.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Orel, Russia)

ORCID: 0000-0002-1799-6778

**Martynov M.Y.**, Corresponding Member of the RAS, M.D., Ph.D.,

Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-2797-7877

**Medvedev M.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

Scopus Author ID: 57192084583

**Olesov E.E.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-9165-2554

**Olesova V.N.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-3461-9317

**Orehov P.Y.**, M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)

Scopus Author ID 400834

**Pavlova G.V.**, Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-6885-6601

**Panchenkov D.N.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-8539-4392

**Pisarev V.M.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-5729-9846

**Polunina E.G.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-8551-0661

**Reshetov I.V.**, Full member of Russian Academy of Sciences, M.D., Ph.D.,

Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-0909-6278

**Savina M.I.**, Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia)

Scopus Author ID: 000000000049

**Shirshova E.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-9193-0534

**Skvortsov D.V.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-2794-4912

**Soodaeva S.K.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-6453-0017

**Trubilin V.N.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-9123-909X

**Turuspekova S.T.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Almaty, Kazakhstan)

ORCID: 0000-0002-4593-3053

**Voytenkov V.B.**, M.D., Ph.D. (Saint Petersburg, Russia)

ORCID: 0000-0003-0448-7402

**Wang Guowen**, Ph.D., M.D. (Tianjin, China)

ORCID: 0000-0001-6549-1144

**Xin Wang**, Ph.D. (Tianjin, China)

ORCID: 0000-0001-9325-3194

**Zabozlaev F.G.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0002-7445-8319

**Zateyshchikov D.A.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0001-7065-2045

**Zhang Chao**, Ph.D., M.D. (Tianjin, China)

ORCID: 0000-0001-7096-8488

**Zotov A.S.**, M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-2385-7456

**Zykov K.A.**, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-3385-2632

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

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

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

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

Circulation in print 1300 copies.

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

# CONTENTS

## ORIGINAL STUDY ARTICLES

- A.G. Vinokurov, A.A. Kalinkin, A.A. Bocharov, S.M. Chupalenkov, V.N. Lesnyak, G.M. Yusubalieva, E.S. Kazmina, O.N. Kalinkina, V.V. Belousov**  
LONG-TERM RESULTS OF MICROVASCULAR DECOMPRESSION WITH VIDEO ENDOSCOPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ATYPICAL TRIGEMINAL NEURALGIA ..... 5
- V.R. Stankevich, A.V. Smirnov, A.I. Zlobin, D.N. Panchenkov, V.I. Sharobaro, Yu.V. Ivanov**  
ASYMPTOMATIC CHOLELITHIASIS IN BARIATRIC PRACTICE ..... 17
- E.A. Zvezdkina, A.G. Kedrova, D.P. Lebedev, S.E. Krasilnikov, O.V. Krestyaninov, T.A. Greyan, D.N. Panchenkov, Yu.A. Stepanova**  
EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION IRINOTECAN-LOADED WITH DRUG-SATURABLE MICROSPHERES FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS WITH LIVER METASTASES ..... 27
- A.S. Zotov, I.A. Khamnagadaev, E.R. Sakharov, O.O. Shelest, L.A. Belousov, M.L. Kokov, M.S. Michurova, I.A. Bulavina, R.I. Khabazov, N.G. Mokrysheva, A.V. Troitsky**  
THE FIRST EXPERIENCE OF A HYBRID APPROACH IN THE SURGICAL TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION ..... 38
- T.M. Aliev, N.V. Zagorodniy, A.P. Prizov, F.L. Lazko, A.A. Akhpashev, E.A. Belyak**  
RESULTS OF THE SURGICAL TREATMENT OF INTRA-ARTICULAR FRACTURES OF THE DISTAL FEMUR USING A RETROGRADE INTRAMEDULLARY TECHNIQUE ..... 51

## REVIEWS

- A.A. Zuikova, V.I. Shevcova, A.N. Shevcov, A.S. Kurguzova**  
SARCOPENIC OBESITY IN COMORBID PATIENTS ..... 60
- A.A. Nikolaev, V.V. Belopasov**  
FERROPTOSIS IN THE PATHOGENESIS OF BRAIN TUMORS ..... 68
- S.E. Romanov, P.P. Laktionov**  
PRACTICAL APPLICATION OF MASSIVELY PARALLEL REPORTER ASSAY IN BIOTECHNOLOGY AND MEDICINE ..... 74

## CASE REPORTS

- T.E. Verbakh, O.A. Kicherova, L.I. Reikhert, E.S. Ostapchuk**  
ASPERGILLOSIS OF THE BRAIN: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES. CASE REPORT ..... 88
- M.A. Gorokhov, N.V. Zagorodniy, V.I. Kuzmin, T.G. Sharamko**  
MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS OF THE HIP JOINT BY RADIOFREQUENCY DENERVATION: A CLINICAL CASE ..... 93
- E.A. Belyak, D.L. Pashkin, F.L. Lazko, S.A. Asratyan, A.P. Prizov, D.S. Smirnov, M.F. Lazko**  
EXPERIENCE OF ENDOSCOPIC TRANSCAPSULAR AXILLARY NERVE DECOMPRESSION: A SERIES OF CLINICAL CASES ..... 99
- L.E. Fomina, I.N. Kieva, A.V. Anikin, N.V. Nudnov, L.M. Abdullaeva**  
THE ROLE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE EARLY DIAGNOSIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC INFLAMMATION (CLIPPERS SYNDROME) ..... 109

## EDITORIAL

- RETRACTION NOTICE ON THE ARTICLE BY A.S. ZOTOV ET AL. "SHORT-TERM RESULTS OF TWO STRATEGIES IN THORACOSCOPIC ABLATION FOR LONE ATRIAL FIBRILLATION" DOI: 10.17816/CLINPRACT110719 ..... 120

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОВАСКУЛЯРНОЙ ДЕКОМПРЕССИИ С ВИДЕОЭНДОСКОПИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АТИПИЧНОЙ НЕВРАЛГИЕЙ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

А.Г. Винокуров<sup>1</sup>, А.А. Калинин<sup>1</sup>, А.А. Бочаров<sup>1</sup>, С.М. Чупаленков<sup>1</sup>, В.Н. Лесняк<sup>1</sup>, Г.М. Юсубалиева<sup>1,2</sup>, Е.С. Казьмина<sup>1</sup>, О.Н. Калинин<sup>3</sup>, В.В. Белоусов<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта, Москва, Российская Федерация

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

<sup>4</sup> Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Частота встречаемости атипичной невралгии тройничного нерва (аНТН) варьирует от 1 до 7 человек на 100 000 населения в год. Основной причиной развития является компрессия корешка тройничного нерва веной и/или артерией в мостомозжечковой цистерне. До настоящего времени не определена окончательная тактика лечения больных аНТН. Эффективность консервативных методов терапии не превышает 50%. **Цель исследования** — оценить отдаленные результаты микроваскулярной декомпрессии с применением видеоэндоскопии при лечении пациентов с атипичной невралгией тройничного нерва. **Методы.** В период с 2014 по 2021 г. прооперировано 34 пациента с аНТН, из них у 18 (53%) боль имела нейропатический характер (по шкале DN4 >4 баллов), а у 15 (44%) отмечена трансформация классической НТН (кНТН) в атипичную через 5±3 лет от начала заболевания. Консервативная терапия (карбамазепин, габапентин, прегабалин), проводимая всем пациентам в дооперационном периоде, не сопровождалась значимым снижением болевого синдрома. Максимальная интенсивность боли при поступлении в стационар по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составила 10 баллов, по шкале выраженности болевого синдрома BNI (Barrow Neurological Institute) — V (сильная, неутрачиваемая боль). Всем больным выполнена микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва с применением тефлона; у 12 (35%) пациентов кроме микроскопа дополнительно использована видеоэндоскопия. Средний период наблюдения после операции составил 3,4±1,7 лет (от 1 года до 5 лет). **Результаты.** У всех (100%) больных после операции боли полностью купированы (BNI I). Суммарный пятилетний отличный и хороший исход заболевания по шкалам J. Miller и BNI (I–II) отмечен у 80% (n=27) больных аНТН. Риск рецидива боли в первые три года после микроваскулярной декомпрессии составил 14% (n=3), а через 5 лет — 34% (n=4). Легкое онемение в лице, не приносящее дискомфорта и беспокойства (II балла по шкале BNI), отмечено в 6 (17%) случаях сразу после операции. Применение видеоэндоскопии позволило выявить сосуды, компримирующие корешок тройничного нерва с минимальным смещением мозжечка и черепно-мозговых нервов при визуализации нейроваскулярного конфликта. **Заключение.** Метод микроваскулярной декомпрессии с видеоэндоскопией является эффективным в лечении пациентов с аНТН.

**Ключевые слова:** невралгия тройничного нерва; микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва; нейроваскулярный конфликт.

**Для цитирования:** Винокуров А.Г., Калинин А.А., Бочаров А.А., Чупаленков С.М., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Казьмина Е.С., Калинин О.Н., Белоусов В.В. Отдаленные результаты микроваскулярной декомпрессии с видеоэндоскопией при лечении пациентов с атипичной невралгией тройничного нерва. *Клиническая практика*. 2022;13(4):5–16.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114755>

Поступила 21.11.2022

Принята 03.12.2022

Опубликована 30.12.2022

# LONG-TERM RESULTS OF MICROVASCULAR DECOMPRESSION WITH VIDEO ENDOSCOPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ATYPICAL TRIGEMINAL NEURALGIA

A.G. Vinokurov<sup>1</sup>, A.A. Kalinkin<sup>1</sup>, A.A. Bocharov<sup>1</sup>, S.M. Chupalenkov<sup>1</sup>, V.N. Lesnyak<sup>1</sup>, G.M. Yusubaliev<sup>1, 2</sup>, E.S. Kazmina<sup>1</sup>, O.N. Kalinkina<sup>3</sup>, V.V. Belousov<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

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

<sup>4</sup> Federal center of brain research and neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

**Background:** The incidence of atypical trigeminal neuralgia (aNTN) varies from 1 to 7 per 100,000 population per year. The main cause of its development is compression of the trigeminal nerve (TN) root by a vein and/or artery in the cerebellar cistern. To date, the final tactics of treatment for patients with aNTN has not been specified. The effectiveness of conservative methods of therapy does not exceed 50%. **The aim** of this study was to evaluate the results of microvascular decompression using video endoscopy in the treatment of patients with atypical trigeminal neuralgia. **Methods:** In the period from 2014 to 2021, 34 patients with aNTN were operated on, of which 18 (53%) patients had neuropathic pain (more than 4 points on the DN4 scale), and 15 (44%) patients had transformation of classical trigeminal neuralgia into atypical neuralgia. The conservative therapy (carbamazepine, gabapentin, pregabalin), administered to all the patients in the preoperative period, was not accompanied by a significant relief of pain syndrome. The maximum intensity of pain upon admission to the hospital was, according to the visual analog scale (VAS), 10 points, according to the BNI (Barrow Neurological Institute) Pain Intensity Scale — V (severe, persistent pain). All the patients underwent microvascular decompression of the trigeminal nerve root with the use of Teflon; in 12 (35%) patients, in addition to microscopy, video endoscopy was used. The average follow-up period after the surgery was  $3.4 \pm 1.7$  years (from 1 to 5 years). **Results:** In all (100%) patients, the pain was completely eliminated (BNI I) after the surgery. A total five-year excellent and good outcome of the disease on the J. Miller and BNI scale (I -II) was noted in 80% ( $n=27$ ) of patients with aNTN. The risk of pain recurrence after microvascular decompression was 14% ( $n=3$ ) in the first three years, and 34% ( $n=4$ ) after 5 years. The use of video endoscopy made it possible to identify the blood vessels compressing the root of the trigeminal nerve with a minimal displacement of the cerebellum and cranial nerves when visualizing the neurovascular conflict. **Conclusion:** The microvascular decompression method with video endoscopy is effective in the treatment of patients with aNTN.

**Keywords:** trigeminal neuralgia; microvascular decompression of the trigeminal nerve root; neurovascular conflict.

**For citation:** Vinokurov AG, Kalinkin AA, Bocharov AA, Chupalenkov SM, Lesnyak VN, Yusubaliev GM, Kazmina ES, Kalinkina ON, Belousov VV. Long-Term Results of Microvascular Decompression with Video Endoscopy in the Treatment of Patients with Atypical Trigeminal Neuralgia. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):5–16. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114755>

Submitted 21.11.2022

Revised 03.12.2022

Published 30.12.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

Согласно определению Международного общества головной боли (International Headache Society, IHS) и Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP), атипичная невралгия тройничного нерва (aНТН) характеризуется односторонней постоян-

ной болью в лице, которая может сочетаться с классическими приступами [1]. В последней пересмотренной классификации атипичная невралгия и невралгия типа 2 относятся к классической НТН (кНТН) с постоянной болью [1], однако для упрощения восприятия мы будем пользоваться прежней терминологией.

Частота встречаемости аНТН варьирует от 1 до 7 человек на 100 000 населения в год. Среди всех пациентов с НТН атипичная форма с постоянной болью в той или иной степени представлена у 24–49% [2, 3]. Основной причиной возникновения аНТН, как и классической, является компрессия корешка тройничного нерва венной и/или артерией в мостомозжечковой цистерне [4, 5]. Для пациентов с аНТН характерны более грубые структурные изменения (демиелинизация, гибель аксонов) в корешке тройничного нерва, что сопровождается снижением порога возбуждения денервированных нейронов, патологической импульсацией и вторичными изменениями в таламусе и коре головного мозга [6, 7].

Практически у всех пациентов с кНТН через 1,5–3 года заболевания развивается аНТН с нейропатическим компонентом боли [2]. Одной из причин неудовлетворительных результатов микроваскулярной декомпрессии является развитие грубых структурных изменений в корешке тройничного нерва с нейропатией, которая наблюдается у 94% пациентов с аНТН [4, 8]. Эффективность микроваскулярной декомпрессии в раннем послеоперационном периоде у данных больных варьирует от 73 до 92%, а в позднем (через 20 мес) — не более 40% [4, 9, 10].

По мнению J. Nai и соавт. [11], основной причиной неудовлетворительных результатов микроваскулярной декомпрессии является неполная декомпрессия корешка тройничного нерва вследствие выраженного спаечного процесса и высокого риска интраоперационного повреждения верхней мозжечковой артерии и каменистой вены.

Своевременная и полная декомпрессия тройничного нерва у пациентов с НТН на фоне невровазкулярного конфликта не только предотвращает прогрессирование заболевания (переход классической формы НТН в атипичную), но и улучшает прогнозы лечения [5, 10]. В доступной литературе мало публикаций отдаленных результатов лечения пациентов с аНТН, что, по нашему мнению, недостаточно для окончательного определения роли микроваскулярной декомпрессии в лечении данных больных.

В нашем стационаре с 2014 года выполняется микроваскулярная декомпрессия тройничного нерва с применением видеоэндоскопии при лечении пациентов с аНТН.

**Цель исследования** — оценить отдаленные (3–5-летние) результаты микроваскулярной декомпрессии при аНТН.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Открытое ретроспективное клиническое.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:* согласие на участие в исследовании; возраст старше 18 лет; наличие фармакорезистентной боли в лице по ВАШ 10 баллов, по шкале BNI — V; подтвержденный методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режимах 3D FIESTA, или CISS, или DRIVE невровазкулярный конфликт; сроки после операции от 1 года до 5 лет.

*Критерии исключения:* отказ от участия в исследовании; возраст моложе 18 лет; сроки после операции менее 1 года.

### Условия проведения

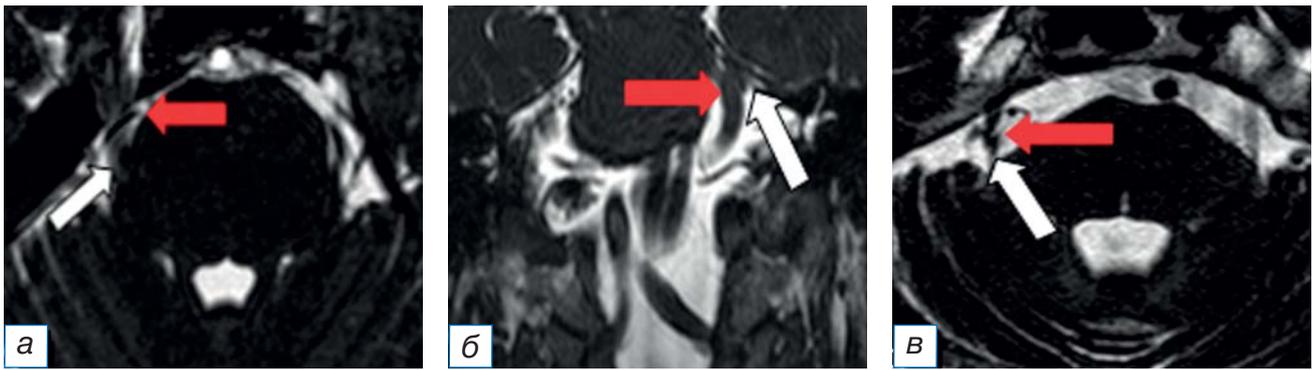
Исследование выполнено в период с 2014 по 2021 г. в нейрохирургическом отделении Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России).

### Описание медицинского вмешательства

Прооперировано 34 пациента с аНТН, из них у 18 (53%) боль имела нейропатический характер (по шкале DN4 более 4 баллов), а у 15 (44%) отмечена трансформация кНТН в атипичную через  $5 \pm 3$  года от начала заболевания.

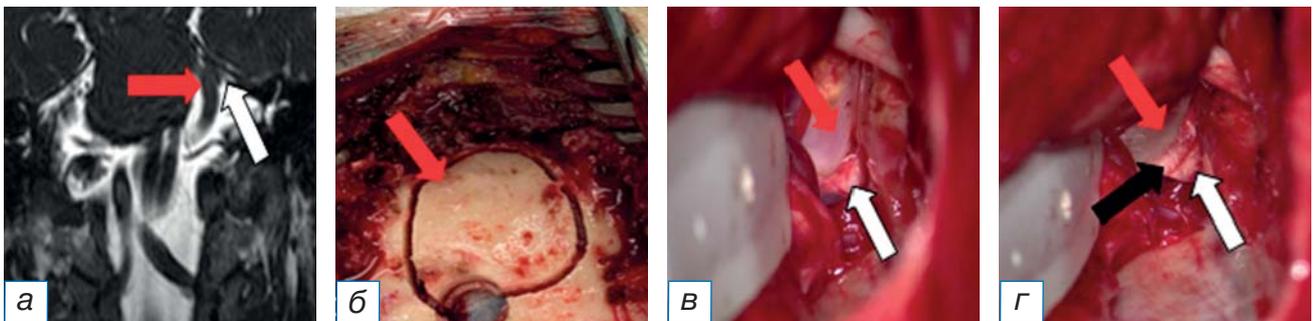
Диагноз подтверждали на основании клинического осмотра и наличия невровазкулярного конфликта по данным МРТ головного мозга на аппарате мощностью 1,5–3 Тесла в режиме 3D CISS, или FIESTA, или DRIVE. Во всех случаях был выявлен невровазкулярный конфликт между артерией и/или венной и корешком тройничного нерва. Степень выраженности невровазкулярного конфликта оценена по шкале M. Sindou и соавт. [12]. Так, I степень компрессии (сосуд контактирует с нервом) выявили у 16 (47%), II степень (сосуд дислоцирует нерв) — у 6 (18%), а III степень (сосуд вызывает видимую атрофию нерва в зоне контакта) — у 12 (35%) пациентов (рис. 1).

У 12 (35%) пациентов при сравнении площади поперечного сечения корешка тройничного нерва на здоровой и больной стороне выявлена атрофия нерва в месте невровазкулярного конфликта. Другая нейрохирургическая патология исключена.



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме FIESTA в аксиальной (а, б) и фронтальной (в) плоскостях у пациентов с невралгией тройничного нерва в зависимости от степени выраженности нейроваскулярного конфликта по шкале M. Sindou [12]: а — I степень; б — II степень; в — III степень. Стрелкой красного цвета указан сосуд, белого — корешок тройничного нерва.

**Fig. 1.** Magnetic resonance imaging of the brain in the FIESTA mode in the axial (а, б) and frontal (в) planes in patients with trigeminal neuralgia, depending on the severity of the neurovascular conflict on the M. Sindou scale [12]: а — I degree; б — II degree; в — III degree. The red arrow indicates the blood vessel, the white arrow indicates the root of the trigeminal nerve.



**Рис. 2.** Пациент М. с невралгией тройничного нерва вследствие нейроваскулярного конфликта на фоне долихоэктазии базилярной артерии: а — дооперационные снимки во фронтальной плоскости: определяются сдавление и дислокация тройничного нерва (белая стрелка) базилярной артерией (красная стрелка); б — интраоперационные снимки трепанационного окна размером 3×4 см; в — интраоперационные снимки после диссекции базилярной артерии (красная стрелка) от корешка тройничного нерва (белая стрелка); г — интраоперационные снимки после установки тefлоновой прокладки (черная стрелка) между базилярной артерией (красная стрелка) и тройничным нервом (белая стрелка).

**Fig. 2.** Patient M. with trigeminal neuralgia due to the neurovascular conflict against the background of basilar artery dolichoectasia: а — preoperative images in the frontal plane, compression and dislocation of the trigeminal nerve (white arrow) by the basilar artery (red arrow) is determined; б — intraoperative images of the trepanation window measuring 3×4 cm; в — intraoperative images after dissections of the basilar artery (red arrow) from the root of the trigeminal nerve (white arrow); г — intraoperative images after installing a Teflon gasket (black arrow) between the basilar artery (red arrow) and the trigeminal nerve (white arrow).

**Ход операции.** Операцию проводили в положении пациента на животе с поворотом головы в сторону операции на 15–20°. Применяли ретро-сигмовидный доступ. В 29 (85%) случаях выполнена костно-пластическая трепанация черепа, в остальных — резекционная. Размер трепанации варьировал от 3 до 5 см. Твердую мозговую оболочку вскрывали С-образно, вдоль границ синусов основанием к средней линии. Края твердой мозговой оболочки разводили на лигатурах с целью увеличения угла

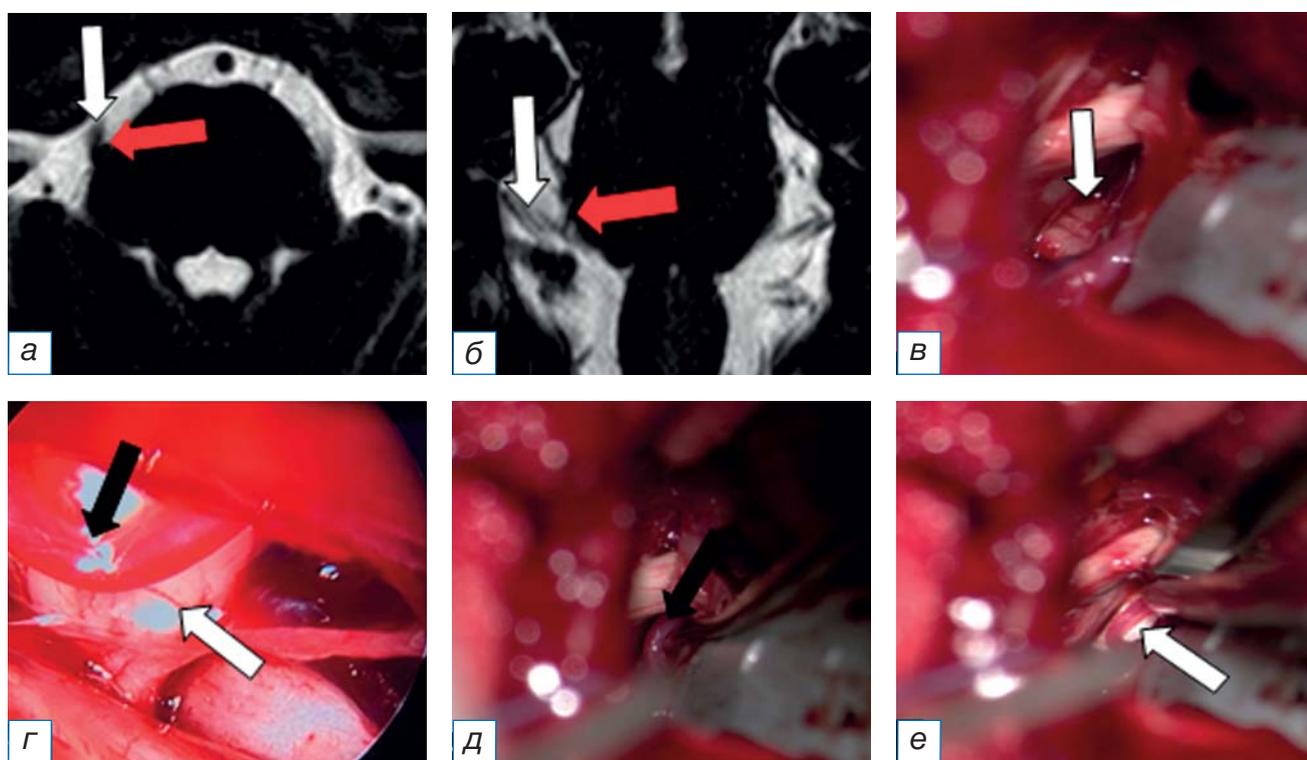
операционного действия. Затем с целью релаксации мозжечка с помощью микроскопа ZEISS OPMI PENTERO 900 (Германия) вскрывали большую затылочную оболочку. После аспирации ликвора полушария мозжечка отводили шпателем медиально и выполняли доступ в мостомозжечковый угол. После вскрытия мостомозжечковой цистерны обнаруживали нейроваскулярный конфликт и проводили диссекцию корешка тройничного нерва от сосудов и арахноидальных спаек (рис. 2).

С целью визуализации компримирующих сосудов и контроля радикальности васкулярной декомпрессии у 12 (35%) пациентов кроме микроскопа дополнительно использовали видеоэндоскопию компании Karl Storz (Германия) диаметром 4 мм (угол обзора 0° и 70°) и Minop Invent компании Aescular (Германия) диаметром 2,7 мм (угол обзора 30°); рис. 3.

Необходимость видеоэндоскопии во время микровазкулярной декомпрессии мы оценивали по трем критериям: I — улучшение визуализации зоны выхода корешка тройничного нерва из моста; II — эндоскопическое обнаружение нейроваскулярного конфликта, который не был виден через микроскоп; III — контроль радикальности микроваз-

лярной декомпрессии. Таким образом, у 7 (58%) из 12 пациентов с аНТН применение видеоэндоскопии во время микровазкулярной декомпрессии позволило улучшить визуализацию зоны выхода корешка тройничного нерва из моста (I критерий), у 2 (17%) больных обнаружили нейроваскулярный конфликт (II критерий), а у 3 (25%) провели контроль радикальности микровазкулярной декомпрессии.

У 27 (80%) пациентов после обнаружения нейроваскулярного конфликта проведена диссекция сосудов от корешка тройничного нерва с последующей установкой тefлоновой прокладки между ними, а у 7 (20%) выполнена транспозиция компримирующего сосуда с последующей установкой



**Рис. 3.** Пациент А. с невралгией тройничного нерва на фоне нейроваскулярного конфликта, выявленного при помощи интраоперационной видеоэндоскопии: а, б — магнитно-резонансная томография головного мозга в режиме FIESTA в аксиальной (а) и фронтальной плоскости, на которых выявлен нейроваскулярный конфликт между верхней мозжечковой артерией (красная стрелка) и корешком тройничного нерва (белая стрелка); в — интраоперационные снимки с микроскопа, на которых нейроваскулярный конфликт не выявлен (белая стрелка); г — интраоперационные снимки с эндоскопа Minop Invent (угол обзора 30°), на которых выявлена верхняя мозжечковая артерия (красная и черная стрелки) в проекции выхода корешка тройничного нерва из моста (белая стрелка); д — после микровазкулярной декомпрессии визуализирована верхняя мозжечковая артерия (стрелка); е — установлена тefлоновая прокладка (стрелка) между нервом и артерией.

**Fig. 3.** Patient A. with trigeminal neuralgia against the background of the neurovascular conflict, which was detected by intraoperative video endoscopy: а, б — magnetic resonance imaging of the brain in the FIESTA mode in the axial (а) and frontal planes, which revealed the neurovascular conflict between the superior cerebellar artery (red arrow) and the root of the trigeminal nerve (white arrow); в — intraoperative images from a microscope, in which the neurovascular conflict was not detected (arrow); г — intraoperative images from the Minop Invent endoscope (viewing angle 30°), which revealed the superior cerebellar artery (red and black arrow) in the projection of the exit of the trigeminal nerve root from the pons (white arrow); д — after microvascular decompression, the superior cerebellar artery was visualized (arrow); е — a Teflon gasket (arrow) was installed between the nerve and the artery.

тефлоновой прокладки. Причиной нейроваскулярного конфликта у 18 (53%) больных была артерия (у 16 пациентов — верхняя мозжечковая, у 1 — передняя нижняя мозжечковая, у 1 — базилярная артерия). У 14 (41%) пациентов отмечена сочетанная компрессия (артерия и вена). У 2 (6%) пациентов причиной нейроваскулярного конфликта были вены каменистой группы.

У 2 (6%) пациентов между чувствительной и двигательной порциями корешка проходила артерия, коагуляция которой была невозможна из-за высоких рисков ишемических осложнений. В этих случаях с целью декомпрессии корешка тройничного нерва выполнена частичная ризотомия чувствительной порции. У 1 (3%) больного между чувствительной и двигательной порциями корешка проходили верхняя мозжечковая артерия и вена: с целью устранения нейроваскулярного конфликта мы коагулировали и пересекли вену, а также пересекли чувствительную порцию корешка тройничного нерва (рис. 4). После ризотомии отмечалось развитие чувствительных нарушений, степень которых не приносила дискомфорта (BN I–II). Во время операции у 2 (6%) пациентов через корешок тройничного нерва проходила вена, которая была коагулирована и пересечена. У 30 (88%) пациентов интраоперационно отмечен выраженный спаечный процесс в зоне операции, который затруднял идентификацию нейроваскулярного конфликта.

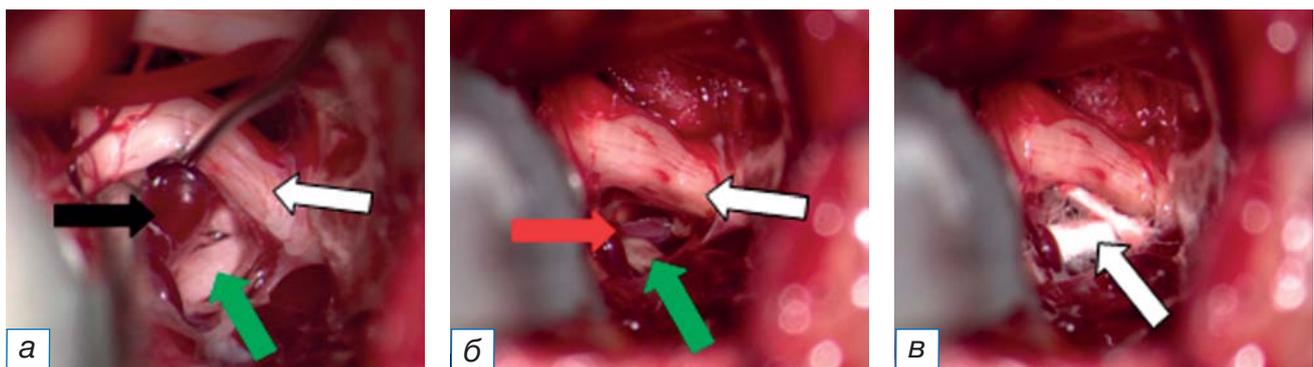
#### Методы регистрации исходов

Результат хирургического лечения оценивали через 3–5 лет после операции. Для оценки болевого синдрома применяли 10-балльную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), где 0 — нет боли, а 10 — нестерпимая боль; для оценки выраженности болевого синдрома — шкалу Неврологического института Барроу (Barrow Neurological Institute, BNI), где I — нет боли, а V — сильная неутрачиваемая боль. Чувствительные нарушения отмечали по шкале выраженности онемения в лице BNI, где I — нет онемения, а V — выраженное онемение, очень беспокоящее пациента. Нейропатический характер боли оценивали по четырем вопросам шкалы DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions).

Данные шкалы являются общепринятыми и в полном объеме отражают клинические исходы лечения. Исход заболевания оценивали по шкалам ВАШ, BNI и J. Miller (очень хороший, хороший и неудовлетворительный).

#### Этическая экспертиза

Лечение выполняли согласно клиническим рекомендациям хирургической коррекции синдромов сосудистой компрессии черепных нервов, утвержденным на Пленуме Правления Ассоциации нейрохирургов России (Казань, 2014). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.



**Рис. 4.** Интраоперационные снимки этапов микроваскулярной декомпрессии у пациента А. с невралгией тройничного нерва: а — визуализирован нейроваскулярный конфликт, который обусловлен прохождением артерии и вены (черная стрелка) через чувствительную (зеленая стрелка) и двигательную (белая стрелка) порции корешка; б — после рассечения чувствительной порции корешка (зеленая стрелка) и коагуляции с пересечением вены выполнена полная декомпрессия корешка тройничного нерва (белая стрелка) с сохранением верхней мозжечковой артерии (красная стрелка); в — после установки тефлоновой прокладки (белая стрелка).

**Fig. 4.** Intraoperative images of the stages of microvascular decompression of in patient A. with trigeminal neuralgia: а — a visualized neurovascular conflict, which is caused by the passage of an artery and vein (black arrow) through the sensitive (green arrow) and motor (white arrow) portions of the root; б — after dissection of the sensitive portion of the root (green arrow) and coagulation with vein crossing, complete decompression of the trigeminal nerve root (white arrow) was performed with preservation of the superior cerebellar artery (red arrow); в — intraoperative images after installing a Teflon gasket (white arrow).

**Статистический анализ**

Статистическую обработку производили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Russia).

**РЕЗУЛЬТАТЫ****Объекты (участники) исследования**

Прооперировано 34 пациента с аНТН, из них 11 мужчин и 23 женщины. Возраст пациентов от 34 до 76 (в среднем  $53 \pm 14$ ) лет. Средний период от начала болевого синдрома до оперативного лечения составил  $9 \pm 7$  (от 2 до 25) лет. Несмотря на проводимую в дооперационном периоде консервативную терапию (карбамазепин, габапентин, прегабалин), максимальная интенсивность боли при поступлении в стационар по ВАШ составляла 10 баллов, по шкале выраженности болевого синдрома BNI — V. Диагноз выставляли согласно рекомендациям IHS/IASP [1]. Провоцирующими факторами были такие действия, как прием пищи, разговор, глотание, умывание, курение, чистка зубов. У 18 (53%) пациентов выявили нейропатический компонент боли, который по шкале DN4 в среднем составил 6,1 балла.

Мы отметили, что у 15 (44%) больных через  $5 \pm 3$  лет от начала заболевания кНТН переходила в атипичную. У 25 (73%) больных локализация боли была в проекции второй и третьей ветви тройничного нерва, у 4 (12%) — только в проекции третьей ветви, а у 5 (15%) — в проекции второй ветви. У 10 (29%) больных развитию заболевания предшествовали стоматологические манипуляции (удаление, лечение зуба; установка имплантата).

**Основные результаты исследования**

Средний период наблюдения после операции составил  $3,4 \pm 1,7$  (от 3 до 5) лет.

У всех 34 (100%) больных после операции боли полностью купированы (BNI I).

Из 34 больных у 12 (35%) максимальный период наблюдения после операции составил 5 лет, а у 22 (65%) — 3 года. Суммарный пятилетний отличный и хороший исход заболевания по шкалам J. Miller и BNI (I–II) отмечен у 80% ( $n=27$ ) больных аНТН (табл. 1).

Через год после операции у 32 (94%) пациентов боли не было (BNI I), а у 2 (6%) через 10 и 11 мес после операции появились периодические боли в лице, которые не требовали приема препаратов (BNI I–II).

Через 3 года отличный исход лечения (BNI I) зафиксирован у 17 (77%) из 22 пациентов, у 2 (9%) — хороший (BNI II), у 2 (9%) — удовлетворительный (BNI III — боль, контролируемая лекарствами); у 1 (5%) пациента через 2 года после операции вновь появились неконтролируемые лекарствами боли (BNI IV).

Через 5 лет после операции отличный результат лечения (BNI I) отмечен у 7 (58%) пациентов, у 1 (8%) — BNI II, у 2 (17%) — BNI III, у 2 (17%) больных через 2 года и 3 года 8 мес соответственно вновь появились боли в лице (BNI IV).

В качестве второго этапа терапии у 3 пациентов с возобновлением болевого синдрома выполнено радиохирургическое лечение. Принимать лекарства в дозе ниже, чем до операции, стали 4 пациента с результатом лечения BNI III.

Риск рецидива боли в первые 3 года после микровазкулярной декомпрессии составил 14% ( $n=3$ ), а через 5 лет — 34% ( $n=4$ ).

Легкое онемение в лице, не приносящее дискомфорта и беспокойства (II балла по шкале BNI), отмечено у 6 (17%) пациентов сразу после операции.

Консервативная терапия, направленная на купирование НТН, была полностью отменена с первых суток после операции.

Таблица 1 / Table 1

**Эффективность микровазкулярной декомпрессии у пациентов с невралгией тройничного нерва по шкале выраженности болевого синдрома BNI,  $n$  (%) /****The effectiveness of microvascular decompression in patients with trigeminal neuralgia on the pain severity scale Barrow Neurological Institute,  $n$  (%)**

Градация по шкале BNI	Длительность наблюдения после операции		
	1 год	3 года	5 лет
I	34 (100)	17 (77)	7 (58)
II	-	2 (9)	1 (8)
III	-	2 (9)	2 (17)
IV	-	1 (5)	2 (17)
V	-	-	-

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основной причиной развития НТН является демиелинизация аксонов нервного корешка вследствие длительного нейроваскулярного конфликта [13–15]. Демиелинизация сопровождается гипервозбудимостью аксонов и эктопическим возбуждением корешка тройничного нерва [14]. В недавних исследованиях выявлена роль мутации генов *Nav1,6* и *Nav1,8*, которая приводит к демиелинизации и повышает гипервозбудимость аксонов корешка тройничного нерва [16, 17]. Определена также роль каналов транзитного рецепторного потенциала (TRP) — потенциалзависимых каналов в развитии НТН, активация которых сопровождается нарушением проведения нервного импульса по тройничному нерву, что ускоряет процессы демиелинизации [17].

Длительная компрессия корешка тройничного нерва сопровождается грубыми структурными изменениями с развитием гипервозбудимости тройничного нерва, длительным раздражением понтобульбоспинального тракта и ретикулярной формации, что в конечном итоге приводит к вовлечению структур среднего мозга, таламических ядер, лимбической системы и коры головного мозга к формированию патологической аллогенной системы [18, 19]. Однако, по мнению G. Antonini и соавт. [20], у 17% пациентов имеется нейроваскулярный конфликт без клинических проявлений, а анатомические изменения, такие как атрофия, смещение и странгуляционная борозда, определяются только у 52% пациентов с НТН. Н.С. Моон и соавт. [21] исследовали структурные изменения в корешке тройничного нерва и ядрах моста у пациентов с при помощи МРТ на аппарате мощностью 7 Тесла. Исследователи отметили снижение фракционной и количественной анизотропии в цистернальной части корешка тройничного нерва на стороне нейроваскулярного конфликта без изменений в ядрах тройничного нерва при диффузионно-тензорной визуализации.

Согласно рекомендациям IHS/IASP [1], диагноз аНТН (классическая невралгия с постоянной болью в лице) выставляется при наличии следующих критериев:

- 1) рецидивирующие пароксизмы односторонней лицевой боли в одном или нескольких дерматомах тройничного нерва без распространения за их пределы, отвечающие следующим критериям:
  - а) боль имеет все следующие характеристики:
    - продолжительность боли от доли секунды до двух минут;

- высокая интенсивность боли;
  - боль внезапная, острая, стреляющая, колющая по типу «электрического разряда»;
- б) развитие боли возникает на фоне триггерных факторов (умывание, бритье, курение, разговор, чистка зубов) и различного воздействия на триггерные зоны;
  - в) боли не связаны с другими заболеваниями (опухоли, артериовенозные мальформации, аневризмы, рассеянный склероз);
  - г) при МРТ или во время операции обнаруживается наличие нейроваскулярного конфликта с морфологическими изменениями в корешке тройничного нерва (атрофия или смещение);
- 2) сопутствующая постоянная или почти непрерывная боль между приступами пораженного тройничного нерва.

Таким образом, отличительной особенностью кНТН от атипичной является наличие боли в межприступном периоде.

По данным ряда исследователей, риск развития аНТН пропорционален длительности нейроваскулярного конфликта, что сопровождается грубыми структурными изменениями в корешке тройничного нерва [2, 4]. В нашем исследовании мы также отметили влияние длительности нейроваскулярного конфликта на развитие аНТН. Так, у 15 (44%) больных через 5±3 года от начала заболевания произошла трансформация кНТН в атипичную.

Отсутствие единого мнения о необходимости проведения микроваскулярной декомпрессии у пациентов с аНТН обусловлено несколькими причинами: во-первых, у 10–20% больных методы нейровизуализации не выявляют нейроваскулярного конфликта, и наоборот, у 17–73% бессимптомных обследуемых имеется конфликт между корешком нерва и сосудом головного мозга [20]; во-вторых, для пациентов с аНТН характерны меньшая, в сравнении с больными кНТН, эффективность микроваскулярной декомпрессии и высокий процент рецидива заболевания [3, 9, 10, 22].

По данным Д.А. Рзаева и соавт. [4], сразу после микроваскулярной декомпрессии боль полностью была купирована только у 70,6% ( $n=24$ ) пациентов. В среднем через 9,2 мес после операции болевой синдром рецидивировал у 34% ( $n=12$ ) больных, при этом у 6 из 12 пациентов отмечали боли сразу после операции. Основной причиной неудовлетворительных результатов исследователи считают наличие выраженных признаков нейропатической боли, ко-

торая была у 11 из 12 больных. Однако, несмотря на сохранение симптомов заболевания у части пациентов, авторы сообщают об их удовлетворенности. По мнению больных, интенсивность боли снизилась на 34% и стала контролироваться препаратами.

Согласно А. Wu и соавт. [22], представившими результаты микроваскулярной декомпрессии у 73 пациентов с аНТН и 386 с кНТН, купирование боли отмечено в 93% случаев при кНТН и в 91,8% при аНТН. Период наблюдения после операции составил 20 мес. Рецидив боли возник у 60,3% ( $n=44$ ) пациентов с аНТН и у 19,9% с кНТН.

J. Hai и соавт. [11] при анализе лечения 24 пациентов с аНТН выявили, что в 46,2% случаев причиной невровазкулярного конфликта явилась компрессия корешка тройничного нерва несколькими сосудами. При полной декомпрессии корешка боли полностью были купированы только у 50% пациентов, уменьшение болевого синдрома авторы отметили в 30,8% случаев, а рецидив боли возник у 19,2% пациентов.

G. Antonini и соавт. [20] сравнили результаты лечения НТН после микроваскулярной декомпрессии ( $n=2650$ ) и радиохирургического лечения с помощью Гамма-ножа ( $n=2846$ ). Авторы определили, что микроваскулярная декомпрессия является наиболее эффективным методом лечения НТН в сравнении с радиохирургическим. Полное купирование боли (BNI I) сразу после микроваскулярной декомпрессии произошло в 92,2% случаев, после радиохирургического лечения — в 61,5%. Рецидив болевого синдрома в позднем послеоперационном периоде после микроваскулярной декомпрессии был у 15%, а после радиохирургического лечения — у 19,4%.

В нашем исследовании отличный и хороший исходы заболевания по шкалам J. Miller и BNI I–II достигнут в 100% случаев ( $n=34$ ) через год после операции. Через 3 года отличный и хороший исходы был у 19 (86%) из 22 пациентов, 2 (9%) больных начали принимать лекарственную терапию, на фоне которой отметили полное купирование болевого синдрома. У 1 (5%) пациента через 2 года после операции вновь появились неконтролируемые лекарствами боли (BNI IV). Через 5 лет после операции отличные и хорошие результаты лечения были у 8 (66%) из 12 пациентов. У 2 (17%) боли купировались приемом препаратов (BNI III), еще у 2 (17%) через 2 года и 3 года 8 мес соответственно вновь появились фармакорезистентные боли в лице. Риск рецидива боли в первые три года после микроваскулярной декомпрессии составил 14% ( $n=3$ ), а через

5 лет — 34% ( $n=4$ ). У 18 (53%) пациентов выявили нейропатический компонент боли, который по шкале DN4 в среднем составил 6,1 балла.

У 88% больных во время операции мы выявили выраженный спаечный процесс, в условиях которого верификация невровазкулярного конфликта и проведение микроваскулярной декомпрессии были затруднительны и сопровождалась крайне высоким риском повреждения структур мостомозжечковой цистерны. В данной ситуации ряд авторов предлагают использовать видеозендоскопию. Так, по сообщению M. Broggi и соавт. [23], применение видеозендоскопии во время микроваскулярной декомпрессии позволило в 9% ( $n=12$ ) случаев обнаружить невровазкулярный конфликт, который не виден при микроскопическом осмотре, и в 3% случаев выявить неполную декомпрессию корешка тройничного нерва.

S. Luzzi и соавт. [24] опубликовали результаты микроваскулярной декомпрессии с видеозендоскопией у 43 пациентов. Авторы дали оценку, по которой определяли полезность видеозендоскопии в соответствии с системой классификации трех типов: тип I — улучшение визуализации зоны входа/выхода корешка нерва; тип II — эндоскопическое обнаружение одного или нескольких конфликтов, затрагивающих вентральную поверхность нерва и пропущенных под микроскопом; тип III — проведение декомпрессии с помощью эндоскопа. По мнению исследователей, наиболее полезной видеозендоскопия была при II и III типах у 21 и 14% пациентов соответственно. В нашем исследовании у 12 (35%) пациентов во время микроваскулярной декомпрессии была использована видеозендоскопия: в 7 (58%) случаях она позволила улучшить визуализацию зоны выхода корешка тройничного нерва из моста, в 2 (17%) — обнаружить невровазкулярный конфликт (II критерий), еще в 3 (25%) — провести контроль радикальности микроваскулярной декомпрессии.

По нашему мнению, сложность применения эндоскопа во время операции заключается в узком анатомическом коридоре, который образован веной Денди, полушарием мозжечка, пирамидой височной кости и тройничным нервом. Данный треугольник можно разделить на два отдела — супра- и инфратрегиминальный, в которые проводится эндоскоп с целью контроля радикальности микроваскулярной декомпрессии для вентральной поверхности тройничного нерва. Однако данная опция необходима была у 5 (42%) из 12 пациентов, которым проводили видеозендоскопию.

М.К. Kim и соавт. [25] выделили четыре вида хирургической декомпрессии корешка тройничного нерва: 1 — вставка тефлоновых прокладок; 2 — транспозиция компримирующих сосудов и установка тефлоновых прокладок; 3 — транспозиция компримирующих сосудов и их фиксация с помощью тефлона и фибринового клея; 4 — коагуляция и рассечение компримирующих вен. В нашем исследовании у 27 (80%) пациентов после обнаружения невровакулярного конфликта проведена диссекция сосудов от корешка тройничного нерва с последующей установкой тефлоновой прокладки между ними, в 7 (20%) случаях выполнена транспозиция компримирующего сосуда с последующей установкой тефлоновой прокладки. У 2 (9%) пациентов выполнена частичная ризотомия чувствительной порции корешка тройничного нерва, еще у 2 (6%) была коагулирована и пересечена вена, участвующая в невровакулярном конфликте.

По данным E. Pressman и соавт. [26], частота осложнений после микроваскулярной декомпрессии может достигать 12%. В нашем наблюдении у 1 (0,03%) пациента в первые сутки после операции развились отек и ишемия мозжечка, что потребовало экстренного хирургического лечения в объеме резекции нежизнеспособных тканей и установки наружного вентрикулярного дренажа сроком на 96 ч. На 11-е сутки пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Болей в лице и парезов в конечностях не было. Развитие ишемии мы связываем с чрезмерной тракцией мозжечка ретракторами при визуализации невровакулярного конфликта вследствие малых размеров задней черепной ямки, мостомозжечковой цистерны и ригидности мозжечка. У 6 (17%) пациентов в послеоперационном периоде появилось также легкое онемение в лице, не приносящее дискомфорта и беспокойства (II балла по шкале BNI).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроваскулярная декомпрессия является эффективным методом лечения не только классической, но и атипичной НТН. Отличный и хороший исход заболевания по шкалам J. Miller и BNI (I–II) достигнуты у 100% больных ( $n=34$ ) в течение года после операции, а суммарный пятилетний — у 80% ( $n=27$ ). Риск рецидива боли в первые три года после микроваскулярной декомпрессии достиг 14% ( $n=3$ ), а через 5 лет — 34% ( $n=4$ ).

Необходимо применение видеозендоскопической ассистенции, которая позволяет визуализиро-

вать зону выхода корешка тройничного нерва из моста, обнаружить невровакулярный конфликт и провести контроль радикальности микроваскулярной декомпрессии.

Несмотря на сложность операции, микроваскулярная декомпрессия является безопасным методом лечения. Риск развития осложнений не превышает 0,3%.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Все пациенты перед операцией подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Клиническая практика».

## INFORMED CONSENT

The patient voluntarily signed informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal “Journal of Clinical Practice”.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** А.Г. Винокуров, А.А. Калинин, А.А. Бочаров — проведение оперативного лечения, сбор и статистический анализ данных, написание рукописи, концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи; С.М. Чупаленков — проведение оперативного лечения, сбор и статистический анализ данных, написание рукописи; В.Н. Лесняк, Г.М. Юсубалиева, Е.С. Казьмина, О.Н. Калинин — сбор и обработка материала, написание рукописи, В.В. Белоусов — редактирование 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).

**Author contribution.** A.G. Vinokurov, A.A. Kalinkin, A.A. Bocharov — surgical treatment, data collection and statistical analysis, manuscript writing, research concept and design, manuscript editing; S.M. Chupalenkov — surgical treatment, data collection and statistical analysis, manuscript writing; V.N. Lesnyak, G.M. Yusubalieva, E.S. Kazmina, O.N. Kalinkina — collecting and processing material, writing a manuscript, V.V. Belousov — manuscript editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

**Funding source.** The work was carried out as part of the state assignment of the FMBA of Russia (NIR “Personalized platform for postoperative immunotherapy globor”, the cipher “Tils-Glioblastoma”).

**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

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Concomitant persistent pain in classical trigeminal neuralgia—evidence for different subtypes. *Headache*. 2014;54(7):1173–1183. doi: 10.1111/head.12384
- Di Stefano G, Maarbjerg S, Nurmikko T, et al. Triggering trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1049–1056. doi: 10.1177/0333102417721677
- Рзаев Д.А., Шулев Ю.А., Мойсак Г.И., и др. Атипичная тригеминальная невралгия: поможет ли микроваскулярная декомпрессия? // *Российский нейрохирургический журнал им. А.Л. Поленова*. 2016. Т. 8, № 3. С. 53–61. [Rzaev DA, Shulev YA, Moysak GI, et al. Atypical trigeminal neuralgia: Will microvascular decompression help? *Russ Neurosurgical J named after A.L. Polenov*. 2016;8(3):53–61. (In Russ).]
- Винокуров А.Г., Калинин А.А., Бочаров А.А., Калинин О.Н. Пятилетний результат микроваскулярной декомпрессии с применением видеоэндоскопии при лечении пациентов с классической невралгией тройничного нерва с пароксизмальной болью в лице // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 4. С. 5–13. [Vinokurov AG, Kalinkin AA, Vocharov AA, Kalinkina ON. Five-year result of microvascular decompression using video endoscopy in the treatment of patients with classical trigeminal neuralgia with paroxysmal facial pain. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(4):5–13. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract50130
- Obermann M, Yoon MS, Ese D, et al. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology*. 2007;69(9):835–841. doi: 10.1212/01.wnl.0000269670.30045.6b
- Di Stefano G, De Stefano G, Leone C, et al. Concomitant continuous pain in patients with trigeminal neuralgia is associated with trigeminal nerve root atrophy. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1502–1510. doi: 10.1177/0333102420949206
- Tyler-Kabara E, Kassam A, Horowitz M, et al. Predictors of outcome in surgically managed patients with typical and atypical trigeminal neuralgia: comparison of results following microvascular decompression. *J Neurosurg*. 2002;96(3):527–531. doi: 10.3171/jns.2002.96.3.0527
- Mendelson ZS, Velagala JR, Kohli G, et al. Pain-Free outcomes and durability of surgical intervention for trigeminal neuralgia: a comparison of gamma knife and microvascular decompression. *World Neurosurg*. 2018;112:e732–e746. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.141
- Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008; 15(10):1013–1028. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02185.x
- Hai J, Li ST, Pan QG. Treatment of atypical trigeminal neuralgia with microvascular decompression. *Neurol India*. 2006;54(1): 53–56; discus. 57. doi: 10.4103/0028-3886.24706
- Sindou M, Howeidy T, Acevedo G. Anatomical observations during microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia. Prospective study in a series of 579 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144(1):1–13; discus. 12–3. doi: 10.1007/s701-002-8269-4
- Балаязина Е.В., Исаханова Т.А., Балаязин В.А., и др. Физический механизм формирования двух типов нейроваскулярного конфликта у больных классической невралгией тройничного нерва // *Неврологический журнал*. 2017. Т. 22, № 4. С. 190–197. [Balyazina EV, Isakhanova TA, Balyazin VA, et al. Physical mechanism of formation of two types of neurovascular conflict in patients with classical trigeminal neuralgia. *Neurological J*. 2017;22(4):190–197. (In Russ).] doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-190-197
- Мартынова О.А. Патофизиологические механизмы развития тригеминальной невралгии как проявление нейроваскулярной компрессии. Современные подходы к лечению // *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2017. Т. 4, № 19. С. 82–85. [Martynova OA. Pathophysiological mechanisms of the development of trigeminal neuralgia as manifestations of neurovascular compression. Modern approaches to treatment. *Bulletin Council Young Scientists Specialists Chelyabinsk Region*. 2017;4(19):82–85. (In Russ).]
- Cruccu G. Trigeminal neuralgia. *Continuum*. 2017;23(2): 396–420. doi: 10.1212/CON.0000000000000451
- Tanaka BS, Zhao P, Dib-Hajj FB, et al. A gain-of-function mutation in Nav1.6 in a case of trigeminal neuralgia. *Mol Med*. 2016;22:338–348. doi: 10.2119/molmed.2016.00131
- Di Stefano G, Yuan JH, Cruccu G, et al. Familial trigeminal neuralgia—a systematic clinical study with a genomic screen of the neuronal electrogenisome. *Cephalalgia*. 2020;40(8):767–777. doi: 10.1177/0333102419897623
- Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain*. 2001;124(Pt 12):2347–2360. doi: 10.1093/brain/124.12.2347
- Dworkin R, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*. 2003;60(11):1524–1534. doi: 10.1001/archneur.60.11.1524
- Antonini G, Di Pasquale A, Cruccu G, et al. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: A blinded case-control study and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(8):1464–1471. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.020
- Moon HC, Park CA, Jeon YJ, et al. Magn Reson Imaging. 2018;51:144–150. doi: 10.1016/j.mri.2018.05.005
- Wu A, Doshi T, Hung A, et al. Immediate and long-term outcomes of microvascular decompression for mixed trigeminal neuralgia. *World Neurosurg*. 2018;117:e300–e307. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.016
- Broggi M, Acerbi F, Ferroli P, et al. Microvascular decompression for neurovascular conflicts in the cerebello-pontine angle: Which role for endoscopy? *Acta Neurochir*. 2013;155:1709–1716. doi: 10.1007/s00701-013-1824-8
- Luzzi S, Del Maestro M, Trovarelli D, et al. endoscope-assisted microneurosurgery for neurovascular compression syndromes: Basic principles, methodology, and technical notes. *Asian J Neurosurg*. 2019;14(1):193–200. doi: 10.4103/ajns.AJNS\_279\_17
- Kim MK, Park JS, Ahn YH. Microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia: Clinical analyses of 30 cases. *J Korean Neurosurg Soc*. 2017;60(6):738–748. doi: 10.3340/jkns.2017.0506.010
- Pressman E, Jha RT, Zavadskiy G, et al. Teflo or Ivalon: A scoping review of implants used in microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurosurg Rev*. 2020;43(1):79–86. doi: 10.1007/s10143-019-01187-0

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Калинкин Александр Александрович**, к.м.н.;  
адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28;  
e-mail: aleksandr\_kalinkin27@mail.ru;  
eLibrary SPIN: 9919-5834;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1605-9088>

Соавторы:

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

**Бочаров Андрей Александрович**, к.м.н.;  
e-mail: nsi7@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8970-3762>

**Чупаленков Сергей Михайлович**;  
e-mail: chupalenkovsm@gmail.com;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-3124>

**Лесняк Виктор Николаевич**, к.м.н.;  
e-mail: lesnyak\_kb83@mail.ru; eLibrary SPIN: 5483-3113;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2739-0649>

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

**Казьмина Евгения Сергеевна**;  
e-mail: Evg.k@bk.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3715-5140>

**Калинкина Ольга Николаевна**;  
e-mail: sunny1917@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5538-904X>

**Белюсов Всеволод Вадимович**,  
чл.-корр. РАН, д.б.н.;  
e-mail: belousov@fccps.ru; eLibrary SPIN: 6517-8373;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6637-8098>

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Aleksandr A. Kalinkin**, MD, PhD;  
address: 28, Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;  
e-mail: aleksandr\_kalinkin27@mail.ru;  
eLibrary SPIN: 9919-5834;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1605-9088>

Co-authors:

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

**Andrey A. Bocharov**, MD, PhD;  
e-mail: nsi7@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8970-3762>

**Sergey M. Chupalenkov**;  
e-mail: chupalenkovsm@gmail.com;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-3124>

**Viktor N. Lesnyak**, MD, PhD;  
e-mail: lesnyak\_kb83@mail.ru; eLibrary SPIN: 5483-3113;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2739-0649>

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

**Evgeniya S. Kazmina**;  
e-mail: Evg.k@bk.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3715-5140>

**Olga N. Kalinkina**;  
e-mail: sunny1917@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5538-904X>

**Vsevolod V. Belousov**, Corresponding Member of the RAS,  
Doctor of Biological Sciences;  
e-mail: belousov@fccps.ru; eLibrary SPIN: 6517-8373;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6637-8098>

## БЕССИМПТОМНЫЙ ХОЛЕЛИТИАЗ В БАРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.Р. Станкевич<sup>1</sup>, А.В. Смирнов<sup>1</sup>, А.И. Злобин<sup>1,2</sup>, Д.Н. Панченков<sup>1,2</sup>, В.И. Шаробаро<sup>3</sup>,  
Ю.В. Иванов<sup>1,2</sup>

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

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

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

**Обоснование.** Необходимость симультанной холецистэктомии при бессимптомном холелитиазе у больных, подвергнутых бариатрическому вмешательству, является предметом дискуссий. Представлен опыт ведения пациентов с ожирением и сопутствующим заболеванием — желчнокаменной болезнью. **Цель исследования** — определить показания к бариатрической операции с одновременным выполнением холецистэктомии при сочетании морбидного ожирения и бессимптомного холелитиаза. **Методы.** Проанализированы результаты наблюдения за 37 пациентами с изначально бессимптомным холелитиазом, из них 27 больным были выполнены бариатрическая операция и холецистэктомия, а 10 больным — только бариатрическое вмешательство. Оценены непосредственные и отдаленные результаты лечения, качество жизни пациентов и себестоимость расходов на лечение. **Результаты.** В течение 12 мес наблюдения ни у одного из пациентов, которым была выполнена симультанная холецистэктомия, не развилось каких-либо осложнений. Из 10 пациентов группы наблюдения трое были прооперированы: двум пациентам выполнена лапароскопическая холецистэктомия по поводу острого холецистита и одному больному — операция по поводу холедохолитиаза с механической желтухой. Наибольшее улучшение качества жизни наблюдали в группе гастрошунтирования с холецистэктомией, при этом расходы на лечение одного пациента оказались ниже в этой же группе наблюдения. **Заключение.** Бариатрическое вмешательство с одновременной холецистэктомией при наличии бессимптомного холелитиаза у пациентов с морбидным ожирением позволили предотвратить развитие осложнений желчнокаменной болезни и тем самым потенциально улучшить качество жизни и снизить расходы на медицинскую помощь.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь; холелитиаз; холецистит; симультанная холецистэктомия; бариатрическая хирургия; холецистэктомия; гастрошунтирование; продольная резекция желудка.

**Для цитирования:** Станкевич В.Р., Смирнов А.В., Злобин А.И., Панченков Д.Н., Шаробаро В.И., Иванов Ю.В. Бессимптомный холелитиаз в бариатрической практике. *Клиническая практика*. 2022;13(4):17–26. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract112390>

Поступила 06.11.2022

Принята 01.12.2022

Опубликована 28.12.2022

### ОБОСНОВАНИЕ

Частота желчнокаменной болезни (ЖКБ) у пациентов с морбидным ожирением чрезвычайно высока: холелитиазом страдают не менее 1/4 пациентов, которым планируется бариатрическое вмешательство [1, 2]. В ряде исследований было показано, что выполнение симультанной холецистэктомии сопряжено со статистически значимым ростом числа послеоперационных осложнений [3]. И если

при развернутой клинической картине хронического калькулезного холецистита большинство исследователей сходятся во мнении о необходимости одномоментного удаления желчного пузыря, то в отношении бессимптомного камненосительства подобного единства нет.

Наблюдательной тактике в отношении холелитиаза у бариатрических пациентов посвящено лишь несколько исследований, и в большинстве из них

## ASYMPTOMATIC CHOLELITHIASIS IN BARIATRIC PRACTICE

V.R. Stankevich<sup>1</sup>, A.V. Smirnov<sup>1</sup>, A.I. Zlobin<sup>1,2</sup>, D.N. Panchenkov<sup>1,2</sup>, V.I. Sharobaro<sup>3</sup>, Yu.V. Ivanov<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>3</sup> The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Background:** The need for simultaneous cholecystectomy for asymptomatic cholelithiasis in patients undergoing bariatric intervention has not been proven. The experience of managing patients with obesity and concomitant disease — cholelithiasis is presented. **Aim:** to determine the indications for simultaneous cholecystectomy and bariatric surgery in the combination of morbid obesity and a asymptomatic cholelithiasis. **Methods:** The results of observation of 37 patients with initially asymptomatic cholelithiasis were analyzed: 27 patients underwent bariatric surgery and simultaneous cholecystectomy, and 10 patients underwent only bariatric surgery. The immediate and long-term results of the treatment, the quality of life of patients and the cost of the treatment were assessed. **Results:** During 12 months of the follow-up, none of the patients who underwent simultaneous cholecystectomy developed any complications. Of the 10 patients in the observation group, 3 were operated on. Two patients underwent laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis and one patient was operated on for choledocholithiasis with obstructive jaundice. The greatest improvement in the quality of life was observed in the gastric bypass group with simultaneous cholecystectomy. The treatment cost per patient was lower in that group, too. **Conclusion:** In the presence of asymptomatic cholelithiasis in a patient with morbid obesity, bariatric intervention and simultaneous cholecystectomy prevents the development of complications of cholelithiasis and thereby potentially improves the quality of life and reduces the cost of medical care.

**Keywords:** cholelithiasis; cholecystitis; simultaneous cholecystectomy; bariatric surgery; cholecystectomy; gastric bypass; sleeve gastrectomy.

**For citation:** Stankevich VR, Smirnov AV, Zlobin AI, Panchenkov DN, Sharobaro VI, Ivanov YuV. Asymptomatic Cholelithiasis in Bariatric Practice. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):17–26. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract112390>

Submitted 06.11.2022

Revised 01.12.2022

Published 28.12.2022

показан минимальный риск развития осложнений ЖКБ. В систематическом обзоре A. Leyva-Alvizo и соавт. [4] риск перехода холелитиаза в симптоматические формы оценен в 5%, а выполнение симультанной холецистэктомии признано нецелесообразным. Однако данная рекомендация основана на анализе относительно небольшого числа пациентов. Мы считаем, что вероятность развития у бариатрических пациентов с бессимптомным камненосителем таких серьезных осложнений, как острый калькулезный холецистит и холедохолитиаз, серьезно недооценен.

Представляем собственный опыт наблюдения и лечения пациентов, страдающих ожирением и ЖКБ. Данное исследование является частью диссертационного исследования В.Р. Станкевича «Хирургическое лечение морбидного ожирения в сочетании с желчнокаменной болезнью» и ранее в периодической печати не публиковалось [5].

**Цель исследования** — определить показания к бариатрической операции и симультанной холецистэктомии при сочетании морбидного ожирения и бессимптомного холелитиаза.

### МЕТОДЫ

#### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное сравнительное исследование, в котором изучили непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения двух групп больных: пациентов с бессимптомным камненосителем без холецистэктомии и пациентов, которым одновременно выполнены бариатрическая операция и холецистэктомия.

#### Критерии соответствия

**Критерии включения:** включены все пациенты, которым выполнены бариатрические операции в ФНКЦ ФМБА России с 2011 по март 2020 г.

### Условия проведения

Проанализированы результаты лечения 178 пациентов с морбидным ожирением, которым на базе отделения хирургии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации была применена бариатрическая хирургия лапароскопическим доступом в период с 2011 по март 2020 г.

### Продолжительность исследования

Период наблюдения составил 12 мес, в течение которых с периодичностью 1 раз в 3 мес проводились осмотры врача с выполнением ультразвукового исследования брюшной полости.

### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам рекомендовали принимать препараты урсодезоксихолевой кислоты в дозе 500 мг/сут в течение года.

Оценивали продолжительность операции, количество послеоперационных осложнений, число послеоперационных койко-дней, индекс массы тела (ИМТ).

В отдаленном периоде оценивали характер течения ЖКБ, наличие отдаленных осложнений.

Произведена также оценка качества жизни с применением визуальной аналоговой шкалы EQ-VAS (EuroQol Visual Analogue Scale), представляющей собой своеобразный «термометр здоровья», на котором респондент ежедневно отмечает состояние своего здоровья [6].

### Этическая экспертиза

Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (в рамках диссертационного исследования В.Р. Станкевича «Хирургическое лечение морбидного ожирения в сочетании с желчнокаменной болезнью»).

### Статистический анализ

Различия между количественными характеристиками определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение качественных характеристик проводили при помощи точного теста Фишера. Полученные различия были признаны статистически достоверными при двустороннем  $p < 0,05$  (95% точности).

Для оценки экономической эффективности двух различных тактических подходов к лечению ЖКБ

у бариатрических пациентов нами был проведен клинико-экономический анализ. При этом мы использовали инструкцию Минздрава РФ № 01-23/4-10<sup>1</sup> по расчету стоимости медицинских услуг. Был выбран вариант анализа «минимизация затрат», поскольку он имеет сравнительный характер и не учитывает одинаковые для анализируемых групп расходы. Анализ производили по следующим позициям: затраты на оперативное пособие; наркоз; лечение в стационаре (койко-день); лабораторные и инструментальные исследования; лекарственные средства.

Услуга «койко-день» является составной и включает простые услуги, оказываемые в профильном отделении (осмотры врачей, работа перевязочного и процедурного кабинетов и т.п.).

Расчет стоимости простых медицинских услуг ( $C_y$ ) осуществляли по формуле

$$C_y = C_p + C_k = Z_t + H_z + M + I + O + P_r;$$

расчет стоимости койко-дня ( $C_{к-д}$ ) — по формуле

$$C_{к-д} = Z_t + H_z + M + P + I + O + C_k,$$

где  $C_p$  — прямые расходы;  $C_k$  — косвенные расходы;  $Z_t$  — расходы на оплату труда (с учетом условных единиц трудоемкости);  $H_z$  — начисления на заработную плату;  $M$  — расходы на медикаменты и перевязочные средства;  $I$  — износ мягкого инвентаря;  $O$  — износ оборудования;  $P$  — питание;  $P_r$  — прочие расходы.

Наш анализ основан исключительно на себестоимости услуг. Показателем экономической эффективности стала разница в себестоимости одного случая при выполнении симультанной холецистэктомии и случая, когда выбрано наблюдение.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Выполнен анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения двух групп больных ( $n=178$ ) с морбидным ожирением: 1-я группа ( $n=10$ ) — пациенты с бессимптомным камненосительством, которым холецистэктомия не выполнялась; 2-я группа ( $n=27$ ) — пациенты, которым одновременно выполнены бариатрическая операция и холецистэктомия.

<sup>1</sup> Инструкция Минздрава РФ № 01-23/4-10 и ПАМН № 01-02/41 от 10.11.1999 по расчету стоимости медицинских услуг (временная). Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/901839734>. Дата обращения: 15.10.2022.

В анамнезе 13/178 (7,3%) больных имели холецистэктомия. По данным ультразвукового исследования в ходе предоперационного обследования картина хронического калькулезного холецистита выявлена у 37/165 пациентов (22,4%), из них у 30 (81%) клиническая симптоматика полностью отсутствовала (бессимптомное камненосительство), 5 (13,5%) предъявляли периодические жалобы на боль в эпигастриальной области и правом подреберье, еще у 2 (5,4%) в анамнезе было стационарное лечение по поводу острого холецистита. Признаков холедохолитиаза на момент обследования не выявлено ни у одного больного; ни один из пациентов не сообщил о наличии желтухи в анамнезе. Из 30 пациентов с бессимптомным холелитиазом 10 (33%) человек отказались от выполнения симультанной холецистэктомии, поскольку при ультразвуковом исследовании у них не было выявлено расширения просвета общего желчного протока, слоистости или утолщения стенок желчного пузыря, а в его просвете определялись единичные подвижные конкременты размером более 1 см. Остальным 27 (73%) пациентам была выполнена бариатрическая операция одновременно с холецистэктомией.

Нами проанализированы результаты наблюдения 37 пациентов с изначально бессимптомным холелитиазом. Сравнительные характеристики участников исследования отражены в табл. 1 [5], результаты оперативного лечения пациентов — в табл. 2 [5].

#### Основные результаты исследования

В целом одномоментное удаление желчного пузыря занимало в среднем 30 мин, но при сравнительном анализе двух групп больных различий по продолжительности операции мы не получили.

Общее количество ближайших послеоперационных осложнений у бариатрических пациентов в нашем отделении составляет 6,74%. Однако в нашем исследовании у всех больных желчнокаменной болезнью послеоперационный период протекал без особенностей (осложнений не было вовсе), что может объясняться недостаточной статистической мощностью. Послеоперационный койко-день варьировал от 3 до 5, однако 89% пациентов провели в стационаре 4 дня.

Через год после операции мы отметили снижение ИМТ у всех пациентов с медианным значением

Таблица 1 / Table 1

Основные характеристики больных /  
Main characteristics of patients

Характеристика пациентов	Тип операции		p	
	Симультанная холецистэктомия n=27	Только бариатрическое вмешательство n=10		
Возраст, лет	46 [38; 54,5]	49,5 [41; 55]	0,79	
Муж.	13	5	1	
Жен.	14	5	1	
ASA 1–2	10	3	1	
ASA 3	17	7	1	
Сахарный диабет	9	5	0,45	
Индекс массы тела	Всего	46,5 [43; 50]	44,3 [41; 52,2]	0,26
	ГШ	51 [46; 55,25]	55 [47,35; 58]	0,4
	ПРЖ	44,5 [42,25; 49]	42 [40; 45]	0,3
ГШ	10	4	1	
ПРЖ	17	6	1	
Интегральный показатель качества жизни EQ-VAS до операции	65 [55; 75]	60 [51; 70]	0,41	

**Примечание.** ASA (American Society of Anesthesiologists) — классификация объективного статуса больного, разработанная Американским обществом анестезиологов; ГШ — гастрошунтирование; ПРЖ — продольная резекция желудка.

**Note:** ASA — classification of the objective status of a patient, developed by the American Society of Anesthesiologists; ГШ — gastric bypass; ПРЖ — longitudinal resection of the stomach.

Таблица 2 / Table 2

Результаты оперативного лечения /  
The results of surgical treatment

Характеристика пациентов		Тип операции		p
		Симультанная холецистэктомия n=27	Только бариатрическое вмешательство n=10	
Продолжительность операции, часы	ГШ	205 [187,5; 215]	210 [180; 250]	0,54
	ПРЖ	152,5 [146,25; 158,75]	160 [113,75; 172,5]	1,0
Послеоперационный койко-день		4 [4; 4]	4 [4; 4]	0,82
Послеоперационные осложнения		0	0	-
Разница индекса массы тела через 12 мес	ГШ	23 [18; 27,5]	29 [23,42; 30]	0,22
	ПРЖ	18 [15,25; 21,75]	16 [13; 25]	0,1
Увеличение интегрального показателя качества жизни EQ-VAS через 12 мес	ГШ	25 [20; 25]	35 [35; 45]	0,0232
	ПРЖ	27,5 [21,25; 30]	20 [20; 30]	0,6

**Примечание.** ГШ — гастрощунтирование; ПРЖ — продольная резекция желудка.

**Note:** ГШ — gastric bypass; ПРЖ — longitudinal resection of the stomach.

16 кг/м<sup>2</sup>, данный показатель в группах не различался. Отдаленных осложнений в течение года мы не зафиксировали.

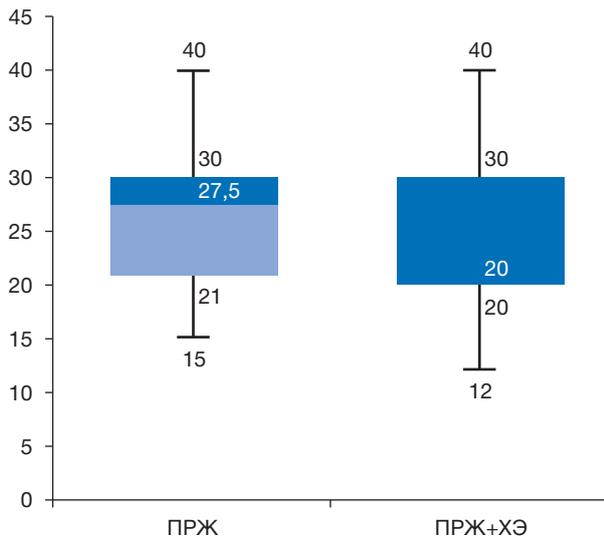
Всем нашим пациентам было рекомендовано в течение года принимать урсодезоксихолевую кислоту внутрь в дозировке 500 мг/день. За время наблюдения в группе больных, перенесших холецистэктомию, не отмечено развития холедохолитиаза по результатам ультразвуковых исследований и клиническим данным.

Из 10 пациентов, у которых желчный пузырь был сохранен, в одном наблюдении у пациентки 60 лет после продольной резекции желудка в течение года зафиксировано два эпизода печеночной колики, проявившихся болью в правом подреберье и тошнотой. ИМТ снизился за этот период с 51 до 32 кг/м<sup>2</sup>. Пациентка получала медикаментозную терапию с положительным эффектом амбулаторно. От предложенной плановой холецистэктомии пациентка отказалась. Двое других пациентов (мужчина 27 лет с исходным ИМТ 56 кг/м<sup>2</sup> и женщина 40 лет с исходным ИМТ 49 кг/м<sup>2</sup>), которым исходно выполнено гастрощунтирование, через 6 и 11 мес прооперированы в нашем центре в срочном порядке в связи с развитием острого холецистита. Послеоперационный период протекал гладко, больные выписаны в удовлетворительном состоянии на 3–4-е сутки. В течение года ИМТ у данных пациентов снизился до 28 и 30 кг/м<sup>2</sup> соответственно. Еще одному паци-

енту (52 года, ИМТ до операции 55 кг/м<sup>2</sup>), у которого через 10 мес после гастрощунтирования развился холедохолитиаз с механической желтухой, выполнена лапароскопическая холецистэктомия, сформирована троакарная гастростома, через которую заведен дуоденоскоп, а в дальнейшем выполнена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография с папиллосфинктеротомией и литоэкстракцией конкремента холедоха размером 5 мм. Гастростоме закрыли сразу же. Послеоперационный период протекал гладко, желтуха разрешилась, пациент был выписан на 8-е сутки послеоперационного периода. В дальнейшем в течение 2 мес состояние здоровья данного пациента было удовлетворительным, ИМТ снизился до 32 кг/м<sup>2</sup>.

Все трое повторно прооперированных пациента за 1–4 мес до развития осложнений отмечали возникновение дискомфорта и тяжести в правом подреберье. Остальные 7 пациентов жалоб, характерных для ЖКБ, в течение периода наблюдения не предъявляли.

При сравнении качества жизни пациентов, которым выполнена продольная резекция желудка, в группах симультанной холецистэктомии и наблюдательной тактики различий не было (рис. 1), однако в группе больных, перенесших гастрощунтирование, качество жизни было достоверно выше у тех, кому одномоментно было выполнено удаление желчного пузыря (рис. 2).

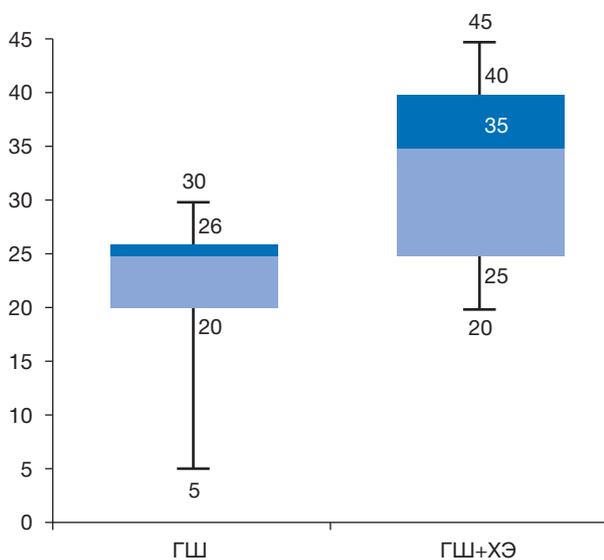


**Рис. 1.** Увеличение интегрального показателя качества жизни EQ-VAS через 12 мес после операции.

**Примечание.** ПРЖ — продольная резекция желудка; ХЭ — симультанная холецистэктомия.

**Fig. 1.** Increase in the integrated indicator of the quality of life EQ-VAS 12 months after the surgery.

**Note:** ПРЖ — longitudinal resection of the stomach; ХЭ — simultaneous cholecystectomy.



**Рис. 2.** Увеличение интегрального показателя качества жизни EQ-VAS через 12 мес после операции: при выполнении симультанной холецистэктомии качество жизни в среднем выше на 10 ед. ( $p=0,0232$ ).

**Примечание.** ГШ — гастропунктирование, ХЭ — симультанная холецистэктомия.

**Fig. 2.** Increase in the integrated indicator of the quality of life EQ-VAS 12 months after the surgery. When simultaneous cholecystectomy is performed, the following quality of life is 10 units higher on average ( $p=0.0232$ ).

**Note:** ГШ — gastric bypass, ХЭ — simultaneous cholecystectomy.

### Клинико-экономический анализ минимизации затрат

В ФНКЦ ФМБА России в 2021 г. стоимость койко-дня составила 2533,19 руб. В нашем исследовании симультанная холецистэктомия не приводила к увеличению продолжительности госпитализации, что позволило не учитывать затраты на койко-день для первичной операции. Однако в ходе дальнейшего наблюдения трое пациентов, которым изначально сохранен желчный пузырь, были повторно госпитализированы. Суммарная продолжительность их госпитализации составила 15 койко-дней, или 1,5 на одного из 10 пациентов, что соответствует расходам в объеме 3799,78 руб. на человека. Все расходы на стационарное лечение трех пациентов с осложненным течением желчнокаменной болезни мы распределили среди всех пациентов группы (10 человек) и таким образом вычислили средние показатели для одного случая.

В среднем удаление желчного пузыря занимало 30 мин. Себестоимость дополнительных 30 мин наркоза составила 1745 руб., а затраты на работу операционной — 3500 руб.

Продолжительность повторных операций у трех пациентов была 6 ч 15 мин. Суммарные расходы на наркоз и работу операционной были 21 812,5 руб. и 43 750 руб. соответственно. После перерасчета расходы по данному пункту на один случай из десяти составили 6556,25 руб.

Для выполнения одномоментного удаления желчного пузыря в ходе бариатрической операции требуются один дополнительный троакар 10 мм и эндоскопический многоразовый клипатор. Стоимость этих инструментов составила 102 643 руб. С учетом амортизации (первая амортизационная группа, код 14 3311010 со сроком полезного пользования 1–2 года) при выполнении 250 операций в год стоимость на одно вмешательство составит 410,57 руб. Цена одного набора клипс — 36 руб. Аналогичным образом была рассчитана себестоимость набора инструментов для выполнения интервальной лапароскопической холецистэктомии — 696,13 руб.

Затраты на эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатикографию с литоэкстракцией включали стоимость расходного материала (папиллотом с предзаряженной струной EndoFlex — 26 170 руб., корзина для захвата камня Endoflex — 21 800 руб., водорастворимый контраст — 804 руб.). Общие затраты с учетом заработной платы, амортизационных расходов на эндоскопическую стойку

и многоразовый инструментарий, накладных расходов на одно вмешательство составили 54 954 руб., или 5495,4 руб. на один случай.

Затраты на инструментальные и лабораторные исследования у трех госпитализированных больных составили 20 776 руб. Расчет проводили с учетом себестоимости анализов крови (общего и биохимического), общего анализа мочи, короткой коагулограммы, анализов на вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты и сифилис, электрокардиограммы, рентгенографии грудной клетки, ультразвукового исследования желчного пузыря и желчевыводящих протоков. После распределения расходов между 10 пациентами получили 2077,66 руб. на одного больного.

В результате проведения расчетов выяснилось, что при одновременном выполнении лапароскопической холецистэктомии и бариатрической операции расходы на лечение в течение 12 мес наблюдения меньше на 12 311,3 руб., чем при сохранении желчного пузыря (табл. 3) [5].

Данная сумма на момент исследования в 2021 г. составляла 101,5% минимального размера оплаты труда (12 311,3 руб. от 12 130 руб.). Таким образом, по нашим данным, одновременная холецистэктомия экономически более выгодна, чем наблюдение с вероятным выполнением интервальной холецистэктомии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

До 50–70% пациентов с холелитиазом не имеют каких-либо симптомов заболевания [7]. Прове-

денные наблюдательные исследования показали, что симптомы ЖКБ возникали у наблюдаемых пациентов с частотой 1–4% в год и в течение 20 лет отмечались не более чем у 20% участников. Развитие таких осложнений, как острый холецистит, острый панкреатит, холедохолитиаз или холангит, без предшествующих эпизодов печеночной колики происходило крайне редко — не более чем в 0,1% случаев [7–9]. В связи с тем, что риск осложнений операции выше, чем риск осложнений самого заболевания, современные клинические рекомендации отдают предпочтение наблюдению [8, 9]. Исключением могут быть ситуации отдаленного проживания пациента (когда нет доступа к медицинской помощи), размеры конкремента свыше 3 см и молодой возраст.

В бариатрической практике проблема лечения холелитиаза занимает особое место. Число больных ЖКБ среди людей с морбидным ожирением в 5 раз больше, чем в общей популяции. Даже при изначальном отсутствии холелитиаза стремительная потеря массы тела может привести к его возникновению. В 90-е годы получила распространение одновременная профилактическая холецистэктомия в ходе бариатрической операции [2]. Однако в ряде исследований было продемонстрировано, что подобное расширение хирургического объема ведет к росту количества послеоперационных осложнений на 2–10% [3]. В 2000-х годах число одновременных холецистэктомий снизилось. Так, в ходе гастрощунтирования в США желчный

Таблица 3 / Table 3

**Дополнительные расходы на лечение при бессимптомном холелитиазе в бариатрической практике, полученные при анализе «минимизации затрат» (руб.) /**

**Incremental costs of the treatment for asymptomatic cholelithiasis in bariatric practice, obtained from the analysis of «cost minimization» (rubles)**

Услуга	Группа пациентов		Разница
	Наблюдение	Симультанная холецистэктомия	
Койко-день	3799,78	0	3799,78
Наркоз	2181,25	1745	436,25
Работа операционной	4375	3500	875
Холецистэктомия (расходные материалы, заработная плата)	883,8	1256,57	-372,77
Лабораторные и инструментальные исследования	2077,66	0	2077,66
ЭРПХГ, литоэкстракция	5495,4	0	5495,4
Всего	18 812,89	6501,57	12 311,32

**Примечание.** ЭРПХГ — эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография.

**Note:** ЭРПХГ — endoscopic retrograde pancreatocholangiography.

пузырь в 2001 г. удаляли в 26,3%, а в 2008 г. уже в 3,7% случаев [10]. В настоящее время холецистэктомия выполняется лишь при клинической картине хронического калькулезного холецистита. Необходимость хирургического вмешательства при бессимптомном холелитиазе является предметом дискуссии. При осуществлении литературного поиска в сети MEDLINE нами найдено всего несколько обзорных исследований, посвященных бессимптомному холелитиазу у бариатрических пациентов. Данные работы имеют схожий дизайн: проводится наблюдение за небольшим количеством пациентов на протяжении ограниченного периода времени. В исследовании O. Pineda и соавт. [11] в течение 12 мес после бариатрической операции холецистэктомия потребовалась лишь 1 (6,7%) из 30 пациентов с исходно бессимптомным камненосительством. В исследовании D.A. Penna и соавт. [12] при наблюдении в течение 6 мес повторно прооперирован только 1 (1,6%) пациент из 61. В работе S. Yardimci и соавт. [13] в течение 6–58 мес после первичной операции у 5 (20,8%) пациентов из 24 развились эпизоды печеночных колик, однако холецистэктомия никому не потребовалась. Несмотря на низкую степень доказательности этих работ, Американское общество метаболической и бариатрической хирургии (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, ASMBS) на основе данного материала не рекомендует выполнять симультанную холецистэктомию при бессимптомном холелитиазе [4]. Однако, по нашему мнению, риск развития осложненного течения ЖКБ после бариатрической операции у пациентов с бессимптомным холелитиазом серьезно недооценен. Особенно это важно для пациентов со сверхжирением (ИМТ >50 кг/м<sup>2</sup>), которые перенесли гастрощунтирование. В нашем исследовании лишь у одного пациента с ИМТ 50 кг/м<sup>2</sup>, отказавшегося от симультанной операции, в течение 12 мес не возникло жалоб, характерных для ЖКБ. По нашему мнению, именно благодаря симультанной холецистэктомии обусловлено статистически значимое различие в увеличении качества жизни у пациентов после гастрощунтирования. Кроме того, дополнительным фактором риска, по всей вероятности, является стремительная потеря массы тела (за год у всех пациентов с осложненным течением ЖКБ отмечено снижение ИМТ на  $\geq 19$  кг/м<sup>2</sup>).

Наше предположение подтверждает недавно опубликованное исследование R.M. Cunningham и соавт. [14], в котором анализируются данные

клиник, аккредитованных ASMBS. В течение года наблюдения при исходно бессимптомном холелитиазе интервальная холецистэктомия потребовалась 204/1263 (16,2%) пациентам, в течение 3 лет — 171/925 (18,5%), в течение 5 лет — 131/673 (19,5%). Из повторно прооперированных пациентов в 24% случаев был острый холецистит, в 5,6% — холедохолитиаз. В данном исследовании продемонстрировано также отсутствие роста осложнений при расширении объема бариатрической операции за счет удаления желчного пузыря.

Клинико-экономический анализ затрат на лечение бессимптомного холелитиаза демонстрирует меньшие расходы при симультанном выполнении холецистэктомии. В литературе нам не удалось найти исследований, посвященных анализу расходов на лечение ЖКБ у бариатрических пациентов. Основными причинами нашего результата стало отсутствие роста числа осложнений при выполнении симультанной операции, относительно высокая частота необходимости интервальной холецистэктомии (у 3 больных из 10) и необходимость эндоскопической ретроградной литоэкстракции у одного пациента. В случае, если интервальная холецистэктомия выполнялась бы менее чем в 10% наблюдений, экономически эффективна была бы консервативная тактика.

В клинической практике существует категория пациентов старше 60 лет со сверхжирением (ИМТ >50 кг/м<sup>2</sup>), которые имеют ряд тяжелых заболеваний (сахарный диабет, хроническую сердечную и дыхательную недостаточность). Любое увеличение продолжительности операции может привести к тяжелым последствиям. Мы считаем, что в данной ситуации целесообразно первым этапом выполнить более быструю операцию — продольную резекцию желудка, а при наличии холелитиаза — отказаться от холецистэктомии. Перенесенная продольная резекция желудка в случае развития холелитиаза не добавит технических трудностей в виде необходимости формирования гастростомы для проведения ретроградной холангиографии. При недостаточной потере лишнего веса такому пациенту вторым этапом показано выполнение гастрощунтирования, в ходе которого возможно симультанное удаление желчного пузыря.

#### Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования является то, что оно одноцентровое и выполнено на небольшой выборке пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск осложненного течения ЖКБ у бариатрических пациентов с бессимптомным холелитиазом в настоящее время недооценен. Дополнительными факторами развития острого холецистита или холедохолитиаза служат исходный ИМТ выше 50 кг/м<sup>2</sup> и стремительная потеря веса (снижение ИМТ больше чем на 20 кг/м<sup>2</sup> за год). Опыт работы нашей клиники свидетельствует, что симультанная холецистэктомия при камненосительстве не приводит к росту числа осложнений, экономически эффективнее и связана с лучшим качеством жизни пациентов. Мы считаем, что в бариатрической практике при бессимптомном холелитиазе риск расширения объема операции за счет удаления желчного пузыря ниже, чем риск развития осложнений ЖКБ, что определяет показания к симультанной холецистэктомии. Исключения могут составлять пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которым на первом этапе лечения выполняется продольная резекция желудка с целью достижения компенсации хронической сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** В.Р. Станкевич — выполнение хирургических операций у пациентов, написание текста статьи; А.В. Смирнов — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; А.И. Злобин, Д.Н. Панченков, В.И. Шаробаро — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; Ю.В. Иванов — руководство лечением пациентов и обсуждение результатов исследования. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** V.R. Stankevich — performing surgical operations on patients, writing the text of the article; A.V. Smirnov — processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; A.I. Zlobin, D.N. Panchenkov, V.I. Sharobaro — search and analytical work, discussion of research results, writing the text of the article; Yu.V. Ivanov — management of the treatment of patients and discussion of the results of the study. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting

and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при поддержке ФМБА России (НИР «Бариатрическая хирургия»).

**Funding source.** The study was carried out with the support of the FMBA of Russia (research work “Bariatric Surgery”).

**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

- Смирнов А.В., Станкевич В.Р., Панченков Д.Н., и др. Симультанные операции в бариатрической хирургии // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 4. С. 55–63. [Smirnov AV, Stankevich VR, Panchenkov DN, et al. Simultaneous operations in bariatric surgery. *Clinical practice*. 2020;11(4):55–63. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract58047
- Amstutz S, Michel JM, Kopp S, Egger B. Potential benefits of prophylactic cholecystectomy in patients undergoing bariatric bypass surgery. *Obes Surg*. 2015;25(11):2054–2060. doi: 10.1007/s11695-015-1650-6
- Doulamis IP, Michalopoulos G, Boikou V, et al. Concomitant cholecystectomy during bariatric surgery: The jury is still out. *Am J Surg*. 2019;218(2):401–410. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.02.006
- Leyva-Alvizo A, Arredondo-Saldaña G, Leal-Isla-Flores V, et al. Systematic review of management of gallbladder disease in patients undergoing minimally invasive bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(1):158–164. doi: 10.1016/j.soard.2019.10.016
- Станкевич В.Р. Хирургическое лечение морбидного ожирения в сочетании с желчнокаменной болезнью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2021. 27 с. [Stankevich VR. Surgical treatment of morbid obesity in combination with cholelithiasis [dissertation abstract]. Moscow; 2021. 27 p. (In Russ).]
- Александрова Е.А., Герри Д.К., Кайнд П., Хабибуллина А.Р. Популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем по опроснику EQ-5D // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2018. Т. 62, № 6. С. 295–303. [Alexandrova EA, Garry DK, Kand P, Khabibullina AR. Population indicators of health-related quality of life according to the EQ-5D questionnaire. *Healthcare Russian Federation*. 2018;62(6):295–303. (In Russ).] doi: 10.18821/0044-197X-2018-62-6-295-303
- Illige M, Meyer A, Kovach F. Surgical treatment for asymptomatic cholelithiasis. *Am Fam Physician*. 2014;89(6):468–470.
- European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146–181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
- Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *J Gastroenterol*. 2017; 2(3):276–300. doi: 10.1007/s00535-016-1289-7
- Worni M, Guller U, Shah A, et al. Cholecystectomy concomitant with laparoscopic gastric bypass: A trend analysis of the nationwide inpatient sample from 2001 to 2008. *Obes Surg*. 2012; 22(2):220–229. doi: 10.1007/s11695-011-0575-y

11. Pineda O, Maydón HG, Amado M, et al. A prospective study of the conservative management of asymptomatic preoperative and postoperative gallbladder disease in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2017;27(1):148–153. doi: 10.1007/s11695-016-2264-3
12. Penna DA, Lange J, Hilbert J, et al. Ursodeoxycholic acid for 6 months after bariatric surgery is impacting gallstone associated morbidity in patients with preoperative asymptomatic gallstones. *Obes Surg.* 2019;29(4):1216–1221. doi: 10.1007/s11695-018-03651-0
13. Yardimci S, Coskun M, Demircioglu S, et al. Is Concomitant cholecystectomy necessary for asymptomatic cholelithiasis during laparoscopic sleeve gastrectomy? *Obes Surg.* 2018; 28(2):469–473. doi: 10.1007/s11695-017-2867-3
14. Cunningham RM, Jones KT, Kuhn JE, et al. Asymptomatic cholelithiasis and bariatric surgery: A comprehensive long-term analysis of the risks of biliary disease in patients undergoing primary Roux-En-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2021;31(3): 1249–1255. doi: 10.1007/s11695-020-05125-8

#### ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

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

Соавторы:

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

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

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

**Шаробаро Валентин Ильич**, д.м.н., профессор;  
е-mail: sharobarovi@mail.ru; eLibrary SPIN: 3677-0208;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1510-9047>

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

#### AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

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

Co-authors:

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

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

**Dmitry N. Panchenkov**, MD, PhD, Professor;  
е-mail: dnpanchenkov@mail.ru; eLibrary SPIN: 4316-4651;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>

**Valentin I. Sharobaro**, MD, PhD, Professor;  
е-mail: sharobarovi@mail.ru; eLibrary SPIN: 3677-0208;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1510-9047>

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

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННО-НАСЫЩАЕМЫМИ МИКРОСФЕРАМИ С ИРИНОТЕКАНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Е.А. Звездкина<sup>1</sup>, А.Г. Кедрова<sup>2, 3, 4</sup>, Д.П. Лебедев<sup>2</sup>, С.Э. Красильников<sup>4</sup>, О.В. Крестьянинов<sup>4</sup>, Т.А. Гряен<sup>2, 3</sup>, Д.Н. Панченков<sup>5</sup>, Ю.А. Степанова<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Научно-практический центр лазерной медицины имени О.К. Скобелкина, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, Российская Федерация

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

<sup>6</sup> Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** С 2021 года трансартериальная химиоэмболизация печеночных артерий (ТАХЭ) включена в рекомендации профессиональных сообществ для лечения метастазов нейроэндокринных опухолей печени. Тем не менее разнородность этой группы больных и видов химиоэмболизаций при ограниченном спектре цитостатиков, применяемых в лечении, затрудняет анализ данных и внедрение метода в схемы комбинированной терапии. **Цель исследования** — изучение эффективности трансартериальной химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с иринотеканом для лечения больных нейроэндокринными опухолями с метастатическим поражением печени.

**Методы.** Проведено ретроспективное наблюдательное неконтролируемое исследование 34 пациентов с метастазами в печень нейроэндокринного рака, которым выполнено 52 ТАХЭ лекарственно-насыщаемыми микросферами с иринотеканом. Первую группу составили 15 пациентов, у которых на момент выявления первичного очага уже были метастазы в печени, вторую группу — 19 человек, у которых метастазы в печени появились по прошествии времени с момента выявления первичного очага. В процессе системного лечения каждые 10–15 нед применяли компьютерную и магнитно-резонансную томографию с целью планирования и оценки эффективности химиоэмболизации. Все пациенты получали системную терапию нейроэндокринных опухолей до и после эмболизации.

**Результаты.** Отмечено увеличение времени без прогрессирования со 101 [57; 120] и 145 [89; 263] дней после химиотерапии до 300 [134; 344] и 304 [240; 342] дней после ТАХЭ в 1-й и 2-й группах соответственно, при этом различия между группами не отмечалось ( $p=0,31$  и  $p=0,57$  соответственно). Мы не выявили линейной зависимости между временем удвоения опухоли и изменением объема опухолевого поражения ( $R^2=0,1085$  и  $R^2=0,0265$  в 1-й и 2-й группах соответственно). При сравнении показателей внутри групп отмечалась статистически значимая разница в снижении объема опухоли и времени без прогрессирования ( $p=0,009$  и  $p=0,046$ ) между пациентами, которым сразу выполнялась ТАХЭ, и теми, кому ТАХЭ выполнялась после химиотерапии. Лучевая и ангиографическая семиотика метастазов в печени различалась в пределах одного органа и зависела от размера метастазов. Нежелательных явлений после ТАХЭ не было. **Заключение.** ТАХЭ лекарственно-насыщаемыми микросферами с иринотеканом является эффективным методом лечения метастазов нейроэндокринного рака в печени, позволяющим увеличить время без прогрессии.

**Ключевые слова:** нейроэндокринная опухоль; химиоэмболизация; метастаз печени.

**Для цитирования:** Звездкина Е.А., Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Красильников С.Э., Крестьянинов О.В., Гряен Т.А., Панченков Д.Н., Степанова Ю.А. Оценка эффективности трансартериальной химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с иринотеканом для лечения больных нейроэндокринными опухолями с метастатическим поражением печени. *Клиническая практика*. 2022;13(4):27–37. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract115017>

Поступила 01.12.2022

Принята 15.12.2022

Опубликована 30.12.2022

# EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION IRINOTECAN-LOADED WITH DRUG-SATURABLE MICROSPHERES FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS WITH LIVER METASTASES

E.A. Zvezdkina<sup>1</sup>, A.G. Kedrova<sup>2,3,4</sup>, D.P. Lebedev<sup>2</sup>, S.E. Krasilnikov<sup>4</sup>, O.V. Krestyaninov<sup>4</sup>, T.A. Greyan<sup>2,3</sup>, D.N. Panchenkov<sup>5</sup>, Yu.A. Stepanova<sup>6</sup>

<sup>1</sup> The Skobelkin Research and Practical Centre for Laser Medicine, Moscow, Russian Federation

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

<sup>3</sup> Academy of Postgraduate Education Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

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

<sup>6</sup> A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

**Background:** Since 2021, transarterial chemoembolization of the hepatic arteries (TACE) has been included in the recommendations of professional communities for the treatment of metastases of neuroendocrine liver tumors (NEO). However, the heterogeneity of both this group of patients and types of chemoembolization with a limited range of cytostatics used in the treatment makes it difficult to analyze the data and introduce the method into the combination therapy regimens. **Aim:** to study the effectiveness of transarterial chemoembolization with irinotecan-loaded drug-saturable microspheres for the treatment of patients with neuroendocrine tumors with liver metastases. **Methods:** A retrospective, observational, uncontrolled study of 34 patients with liver metastases from neuroendocrine cancer who underwent 52 TACE with irinotecan-loaded drug-saturable microspheres. Group 1 consisted of 15 patients who already had liver metastases at the time of the primary focus detection, group 2 included 19 patients with liver metastases having appeared some time after the detection of the primary focus. To plan and evaluate the effectiveness of chemoembolization, computed tomography and magnetic resonance imaging were used every 10–15 weeks during the systemic treatment. All the patients received systemic NEO therapy before and after the embolization. **Results:** An increase in the progression-free time from 101 [57; 120] and 145 [89; 263] days after chemotherapy up to 300 [134; 344] and 304 [240; 342] days after TACE in groups 1 and 2, respectively, with no difference between the groups ( $p=0.31$  and  $p=0.57$ , respectively). We did not find a linear relationship between the doubling time of the tumor and the change in the volume of the tumor lesion ( $R^2=0.1085$  and  $R^2=0.0265$  in groups 1 and 2). When comparing the intragroup scores, there was a statistically significant difference ( $p=0.009$ ,  $p=0.046$ ) in the tumor volume reduction and progression-free time between the patients who underwent TACE immediately and those who underwent TACE after chemotherapy. The diagnostic and angiographic images of liver metastases varied within the same organ and depended on the size of metastases. There were no adverse events after TACE. **Conclusions:** TACE with irinotecan-loaded drug-saturable microspheres is an effective method for the treatment of liver metastases of neuroendocrine cancer, allowing one to increase the time without progression.

**Keywords:** neuroendocrine tumor; chemoembolization; liver metastasis.

**For citation:** Zvezdkina EA, Kedrova AG, Lebedev DP, Krasilnikov SE, Krestyaninov OV, Greyan TA, Panchenkov DN, Stepanova YuA. Evaluation of the Effectiveness of Transarterial Chemoembolization Irinotecan-Loaded with Drug-Saturable Microspheres for the Treatment of Patients with Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):27–37. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract115017>

Submitted 01.12.2022

Revised 15.12.2022

Published 30.12.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

Нейроэндокринные опухоли являются злокачественными новообразованиями, развивающимися из клеток APUD<sup>1</sup>-системы (син. диффузная нейроэндокринная система). Наиболее частая их локализация — поджелудочная железа, желудок, тонкая кишка, легкие, хотя источником могут быть и другие органы. Нейроэндокринный рак относят к медленно растущим опухолям, которые, тем не менее, способны давать метастазы [1], при этом основным органом-мишенью становится печень.

В 2012 г. Европейское сообщество специалистов в области изучения нейроэндокринных опухолей (The European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) предложило классификацию метастазов в печени [2], при этом на простую форму, когда очаги локализируются в одной доле печени или смежных сегментах и могут быть удалены хирургически, приходится только 20–25% случаев, все остальные ситуации (сложная форма, диффузная форма) являются нерезектабельными.

В 2021 г. Европейское сообщество кардиоваскулярных и интервенционных радиологов (The Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, CIRSE) выпустило рекомендации по трансартериальной химиоэмболизации печени (ТАХЭ), где в качестве показаний к операции внесены нейроэндокринные опухоли [3]. Однако ситуация осложняется тем, что ТАХЭ — гетерогенная группа методов (в одних только рекомендациях CIRSE указано 5 вариантов), различающихся не только технически, но и по механизму действия.

Одним из вариантов ТАХЭ является применение лекарственно-насыщаемых микросфер. Это полимерные гранулы, которые способны впитывать цитостатик, увеличивая свой объем в десятки раз. Попадая в сосуды злокачественного новообразования, лекарственно-насыщаемые микросферы закупоривают их, а в опухоли в течение нескольких недель высвобождается цитостатик, сами микросферы при этом уменьшаются в размере и покидают сосудистое русло [4, 5]. Таким образом, лечение становится многокомпонентным: (1) опухоль ишемизируется за счет закупорки артериальных сосудов; (2) цитостатик блокирует рост и размножение опухолевых клеток.

Вторым действующим компонентом ТАХЭ лекарственно-насыщаемыми микросферами являет-

ся химиопрепарат. Однако на сегодняшний день нет единых рекомендаций по химиотерапии нейроэндокринных опухолей из-за недостаточного количества статистических данных и гетерогенности внутри группы. Имеющиеся схемы лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы G1/G2 в виде комбинации стрептозоцина с флуороурацилом или с адриамицином, а также схема, включающая цисплатин или оксалиплатин в сочетании с этопозидом NSC-141540 для лечения нейроэндокринных опухолей G3, показывают эффективность в 35–40% случаев [2, 6].

**Цель исследования** — изучение эффективности трансартериальной химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с иринотеканом для лечения метастатического поражения печени при нейроэндокринных опухолях разной локализации на разных сроках заболевания.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное наблюдательное неконтролируемое исследование 34 пациентов с метастазами в печень нейроэндокринного рака, которым было выполнено 52 операции трансартериальной химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с иринотеканом. Для планирования и оценки эффективности химиоэмболизации применяли компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию каждые 10–15 нед в процессе системного лечения. Все пациенты получали системную терапию нейроэндокринных опухолей после эмболизации.

Пациенты были разделены на 2 группы (рис. 1): в 1-ю группу ( $n=15$ ) включены больные, у которых на момент постановки диагноза уже имелись метастатические очаги в печени; во 2-ю группу ( $n=19$ ) вошли пациенты, у которых метастатическое поражение печени развилось спустя несколько месяцев и даже лет с момента выявления первичного очага.

В каждой группе имелись две категории пациентов: которым ТАХЭ выполнялась сразу при выявлении метастазов в печени и которым ТАХЭ выполнялась только при прогрессировании на фоне химиотерапии. Минимальный катамнез составляет 1,5 года, максимальный — 5 лет.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** гистологически верифицированные нейроэндокринные опухоли; нерезек-

<sup>1</sup> APUD — аббревиатура, образованная из первых букв англ. слов: amines — амины; precursor — предшественник; uptake — усвоение, поглощение; decarboxylation — декарбоксилирование.



**Рис. 1.** Дизайн исследования.

**Примечание.** ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация печеночных артерий; ХТ — химиотерапия.

**Fig. 1.** Study design.

**Note:** ТАХЭ — transarterial chemoembolization of hepatic arteries; ХТ — chemotherapy.

табельное поражение печени; данные КТ брюшной полости или МРТ гепатобилиарной системы (на электронном носителе), выполненные на момент выявления метастазов печени; выполнение минимального диагностического протокола не позднее чем за 14 дней до ТАХЭ; соблюдение сроков контрольных исследований.

**Критерии исключения:** отказ пациента от операции ТАХЭ; несоблюдение сроков контрольных обследований; отсутствие данных КТ или МРТ на момент выявления метастазов печени на электронном носителе; предшествующее трансартериальное воздействие на печень в виде химиоинфузии, эмболизации печеночных артерий; предшествующие оперативные вмешательства на печени или применение методов локальной деструкции.

### Условия проведения

Операции трансартериальной химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с иринотеканом выполнены в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России одним рентгенохирургом.

Диагностические исследования проводились в центрах системы ФМБА России, а также по месту жительства пациентов с дистанционным консультированием результатов одним рентгенологом.

Лечение пациентов до и после ТАХЭ выполнялось в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России и ФГБУ «Национальный медицинский исследова-

тельский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

### Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился в период с сентября 2017 г. по февраль 2022 г.; отслежена динамика по состоянию на 31.10.2022.

### Описание медицинского вмешательства

Пациентов включали в исследование с момента принятия решения о выполнении ТАХЭ.

Изначально всем больным планировалась одна процедура ТАХЭ. При прогрессировании метастатического поражения печени 4 пациентам 1-й группы и 6 пациентам 2-й группы были выполнены несколько повторных операций.

**Последовательность трансартериальной химиоэмболизации метастазов печени.** Вначале подготавливали раствор иринотекана, количество которого рассчитывал онколог по формулам. Затем насыщали микросферы, объем которых выбирали в зависимости от предполагаемой емкости сосудистого русла, ориентируясь на объем опухолевого поражения, рассчитанный по диагностическим методам.

Первым этапом ТАХЭ выполняли аортографию, селективную ангиографию ветвей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, печеночных артерий. На этом этапе определяли источники афферентов опухоли.

Вторым этапом выполняли суперселективную катетеризацию соответствующих ветвей сегментарных печеночных артерий и введение в них насыщенного иринотеканом микросфер. Обработку опу-

холи осуществляли до достижения контрольной точки, что оценивалось на ангиографии.

В нашей работе мы использовали микросферы с рабочим размером после насыщения 200–400 мкм и микрокатетерную технику.

**Диагностические исследования.** Критериями включения в исследование было соблюдение сроков базовых диагностических протоколов. До ТАХЭ исследования выполнялись не позднее чем за 14 дней, после ТАХЭ — первый контроль через 8 нед, далее каждые 3 мес.

**Базовый протокол КТ брюшной полости.** Для ТАХЭ требуется КТ брюшной полости с болюсным внутривенным контрастированием йодсодержащим контрастным препаратом; сканирование должно быть выполнено в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы контрастирования. При этом требуется толщина реконструируемого среза не более 2,5 мм с интервалом между срезами не более 2,5 мм.

**Базовый протокол МРТ гепатобилиарной зоны.** Минимальные требования, предъявляемые к МРТ гепатобилиарной зоны: (1) МР-томограф не менее 1,5 Тесла; (2) обязательные программы сканирования: T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) в аксиальной и коронарной проекциях, T1-ВИ в аксиальной плоскости, диффузионно-взвешенная импульсная последовательность (ДВИ) в аксиальной плоскости с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

**Постпроцессинговая обработка данных.** На рабочей станции КТ- или МР-томографа выполняли измерение объема опухолевых очагов и паренхимы печени с применением базовых методик автоматической сегментации. С помощью инструмента Auto Contour или Quick Paint (USA) проводили оконтуривание очагов печени, их вырезание из окружающей ткани и вычисление суммарного объема всех очагов (в см<sup>3</sup>). Таким же образом производили оконтуривание и вычисление объема печени. Очаги в печени, ранее подвергшиеся химиотерапевтическому воздействию, принимались в расчет наравне с активными метастазами. Данные из других лечебных учреждений предварительно импортировались с электронного носителя на рабочую станцию томографа для постобработки.

По данным диагностических исследований выделяли таргетные очаги в соответствии с критериями ответа солидных опухолей на лечение (Response assessment in solid tumours: version 1.1, RECIST 1.1), затем выполняли измерение их наибольшего диаметра. Кроме того, рассчитывали относительный

объем пораженной паренхимы печени (в %) по формуле:  $F = (V_{мтс} / V_{печ}) \times 100\%$ . Для оценки динамики роста метастазов вычисляли время удвоения опухоли по формуле Schwartz [7]:  $DT = (\Delta T \times \ln 2) / [\ln(V_1 / V_0)]$ , где  $\Delta T$  — время между двумя исследованиями (в днях);  $V_0$  — суммарный объем опухолевой ткани при первичном исследовании (до лечения);  $V_1$  — суммарный объем опухолевой ткани при контрольном исследовании (после лечения).

### Исходы исследования

**Основной исход исследования.** В ходе исследования оценивали «суррогатные» количественные конечные точки: изменение размеров опухоли по RECIST 1.1, объем опухоли, время без прогрессии. На их основе делали выводы об эффективности терапии. Все показатели рассчитывали по данным КТ или МРТ, выполняемых в регламентированные исследованием сроки.

**Дополнительные исходы исследования.** Дополнительно оценивали качественные показатели: рентгеносемиотику метастазов и данные ангиографии для выявления дополнительных критериев, оказывающих влияние на оценку эффективности терапии.

**Анализ в подгруппах.** Клинические характеристики пациентов и данные анамнеза отражены в табл. 1.

У большинства пациентов ( $n=25$ , 75%) имелось множественное очаговое билобарное поражение печени, у 7 (20%) — множественные очаги в пределах одной доли печени, у 2 (5%) — единичные очаги в обеих долях печени. У 20 больных печень была единственным пораженным органом-мишенью, у 14 — кроме печени, имелось метастатическое поражение лимфоузлов, костей, селезенки, легких. У 18 (30%) пациентов первичный очаг удален, у 16 (70%) — не удален.

### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», протокол 83-ДК-с-1 от 23.06.2017, а также утвержден на заседании Ученого совета ФГБУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» от 12.12.2017, протокол № 5.

### Статистический анализ

Статистический анализ выполняли в среде разработки RStudio 2022.02.1 build 461 (RStudio PBC) с помощью языка программирования R версии 4.2.0.

Таблица 1 / Table 1

Характеристика пациентов с метастазами нейроэндокринного рака в печень /  
 Characteristics of patients with liver metastases of neuroendocrine cancer

Возраст на момент ТАХЭ, лет	Стадия первичного очага	Локализация первичного очага	Время с момента установления диагноза до появления метастазов печени	Время с момента появления метастазов печени до ТАХЭ
58,55±12,5 min 29 max 82	T1 10% (n=5)	Поджелудочная железа 40% (n=12)	1-я группа: сразу — 35% (n=15)	<2 нед — 35% (n=12) >3 мес — 65% (n=22)
	T2 35% (n=12)	Тонкая кишка 30% (n=11)	2-я группа: первые 6 мес — 15% (n=5)	
	T3 45% (n=14)	Легкое 20% (n=8)	6 мес–1,5 года — 15% (n=5)	
	T4 10% (n=3)	Простата 10% (n=3)	1,5–6 лет — 35% (n=9)	

**Примечание.** ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация печеночных артерий.

**Note:** ТАХЭ — transarterial chemoembolization of hepatic arteries.

Нормальность распределения количественных переменных проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Так как распределение переменных отличалось от нормального, в ходе анализа применяли непараметрические методы. Для количественных переменных рассчитывали медиану и квартили. Сравнение количественных переменных в двух группах проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Для сравнения трёх групп применяли критерий Краскела–Уоллиса. Вероятность ошибки первого рода была установлена на уровне 0,05. Нулевые гипотезы отвергали при  $p < 0,05$ . Расчет размера выборки не производился. Для оценки взаимосвязи между изучаемыми количественными переменными применяли методы линейной регрессии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Основные результаты исследования

В соответствии с критериями RECIST 1.1, на первом контроле после ТАХЭ 1 полный ответ получен у 1 (3%) пациента 1-й группы, частичный ответ — у 5 (15%) пациентов 1-й группы и 12 (35%) пациен-

тов 2-й группы, стабилизация — у 5 (15%) пациентов 1-й группы и 10 (30%) пациентов 2-й группы, прогрессирование наблюдалось у 1 пациента. При этом до лечения статистически значимой разницы в объеме опухолевого поражения между группами 1 и 2 не отмечалось, а после лечения показатели суммарного объема метастазов различались ( $p < 0,05$ ). Данные по каждой группе пациентов приведены в табл. 2.

В процессе динамического наблюдения за пациентами отмечено увеличение в 2,5–3 раза времени без прогрессирования по печени после ТАХЭ в сравнении с результатами химиотерапии. При этом статистически значимой разницы между группами не отмечалось (табл. 3). С другой стороны, при сравнении показателей внутри групп была выявлена статически значимая разница между пациентами, которым сразу выполнялась ТАХЭ, и теми, кому ТАХЭ выполнялась после химиотерапии (табл. 4).

С учетом многокомпонентного механизма действия ТАХЭ проводили анализ времени удвоения опухоли, отражающего скорость роста новообразования в динамике, и оценивали его взаимосвязь

Таблица 2 / Table 2

Показатели суммарного объема метастазов печени до и после ТАХЭ 1 в обеих группах /  
 Indicators of the total volume of liver metastases before and after TACE 1 in both groups

Параметр	1-я группа	2-я группа	$p$
Объем метастазов до ТАХЭ, см <sup>3</sup> , Me [LQ; UQ]	43,9 [35,6; 122,8]	26,5 [18,7; 85]	0,7511 <sup>a</sup>
Объем метастазов после ТАХЭ, см <sup>3</sup> , Me [LQ; UQ]	23,54 [14,2; 24,8]	21,8 [14,7; 56]	0,00036 <sup>a</sup>

**Примечание.** <sup>a</sup> Критерий Манна–Уитни. ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация печеночных артерий.

**Note:** <sup>a</sup> The Mann–Whitney criterion. ТАХЭ — transarterial chemoembolization of hepatic arteries.

Таблица 3 / Table 3

Время без прогрессирования в обеих группах после химиотерапии и ТАХЭ /  
Time to progression in both groups after chemotherapy and TACE

Параметр	1-я группа	2-я группа	p
ТТР до ХТ, дни, Ме [LQ; UQ]	101 [57; 120]	145 [89; 263]	0,31 <sup>a</sup>
ТТР после ТАХЭ, дни, Ме [LQ; UQ]	300 [137; 344]	304 [240; 432]	0,58 <sup>a</sup>

**Примечание.** <sup>a</sup> Критерий Манна–Уитни. ТТР (time to progression) — время до прогрессирования; ХТ — химиотерапия; ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация печеночных артерий.

**Note:** <sup>a</sup> The Mann–Whitney criterion. ТТР — time to progression; ХТ — chemotherapy; ТАХЭ — transarterial chemoembolization of hepatic arteries.

Таблица 4 / Table 4

Сравнение динамики изменения объема метастазов и ТТР (дни) внутри групп 1 и 2 /  
Comparison of the dynamics of changes in the volume of metastases and TTR (days) within groups 1 and 2

Параметр	1-я группа		2-я группа	
	ТАХЭ сразу	ТАХЭ после ХТ	ТАХЭ сразу	ТАХЭ после ХТ
Разница в объеме метастазов, см <sup>3</sup> , Ме [LQ; UQ]	-22,6 [-51; -17]	0,1 [-16; 0,15]	-17,8 [-30,4; 13,26]	0,2 [-1; 1,1]
ТТР, дни, Ме [LQ; UQ]	364 [344; 637]	137 [85; 210]	308 [275; 567]	240 [220; 304]
Попарные сравнения, p	0,009		0,046	

**Примечание.** ТТР (time to progression) — время до прогрессирования; ХТ — химиотерапия; ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация печеночных артерий.

**Note:** ТТР — time to progression; ХТ — chemotherapy; ТАХЭ — transarterial chemoembolization of hepatic arteries.

с разницей объема опухолевого поражения, отражающего текущий момент. В обеих группах линейная зависимость между показателями была слабой ( $R^2=0,0265$  в 1-й группе и  $R^2=0,1085$  во 2-й группе).

#### Дополнительные результаты исследования

При анализе качественных изменений, происходящих внутри опухоли, мы проанализировали на КТ и МРТ в общей сложности 105 таргетных и 68 нетаргетных очагов, при этом имелась зависимость диагностической картины от диаметра очага.

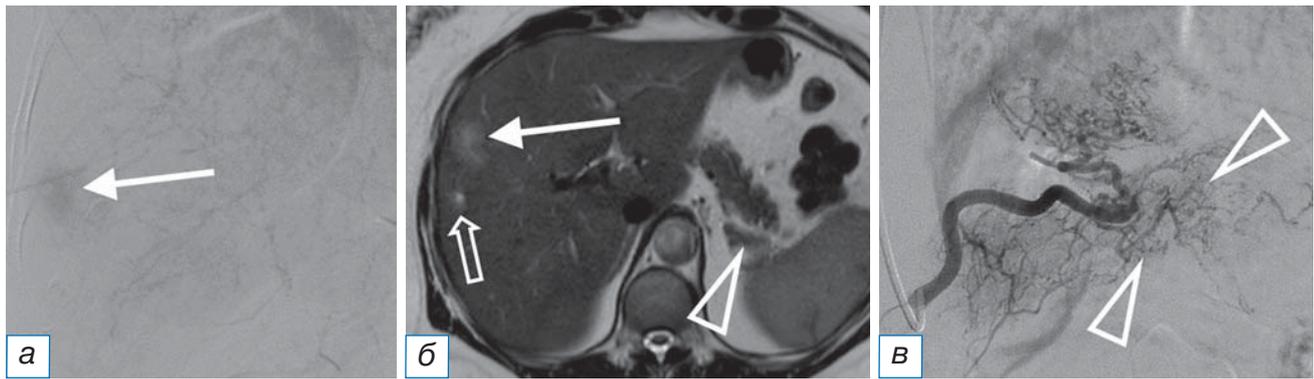
Для очагов более 4 см диаметром характерным было наличие зоны центрального некроза, занимающего от 10 до 30% объема. На первом контроле после ТАХЭ в структуре таких очагов мы наблюдали внутриопухолевые кровоизлияния (в 10% случаев), при этом на МРТ вокруг опухоли с кровоизлиянием появлялся ободок гиперинтенсивного МР-сигнала, не ограничивающий диффузию, а на КТ — интенсивное перифокальное контрастирование по типу «псевдокапсулы».

При наблюдении в динамике очаги диаметром более 4 см либо трансформировались в кисту (20% случаев), либо оставались без изменений в течение длительного периода времени (от 180 до

240 дней), либо отмечалось увеличение зоны центрального некроза и медленное увеличение размеров.

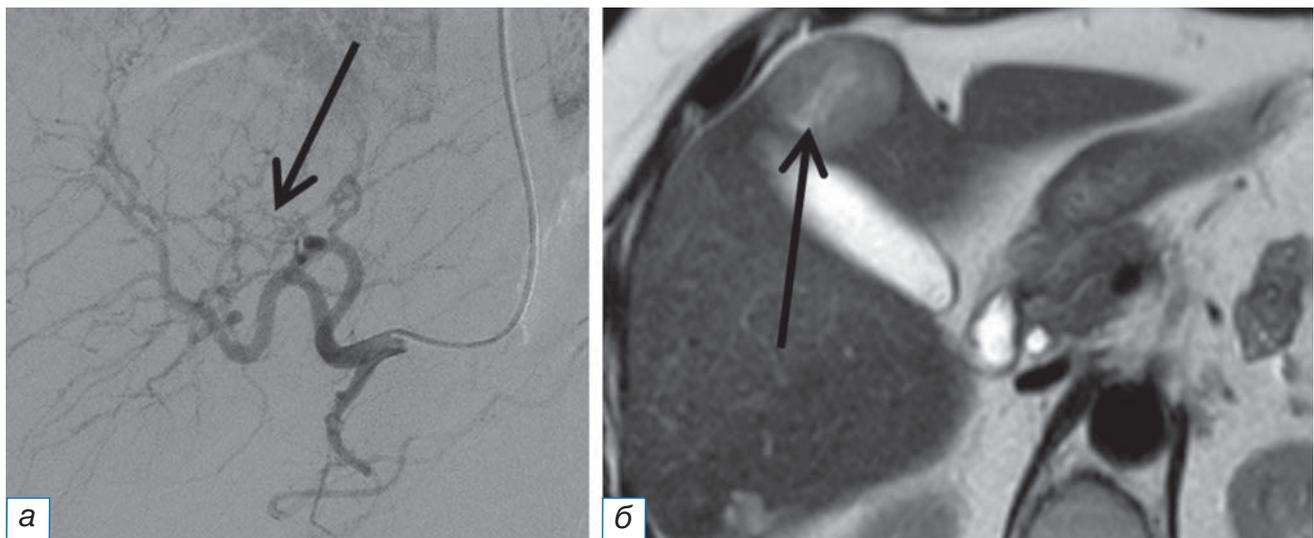
Очаги диаметром 1–4 см были более гетерогенны. Часть из них (30%) выглядела как однородный мягкотканый субстрат, часть — как опухолевый очаг с щелевидной зоной некроза (30%), при этом интенсивность контрастирования таких очагов отличалась как между пациентами, так и в пределах одного органа. В динамике эти очаги чаще всего трансформировались в кисту, иногда с четким гипоинтенсивным ободком на МРТ.

Ангиографическая картина во время операции также была разнообразна. В ряде случаев мы наблюдали достаточно интенсивное контрастирование паренхимы метастаза с разветвленной сетью афферентов (рис. 2), при этом наличие рядом расположенных очагов угадывалось только по перекалиброванным сосудам, отходящим в нетипичном месте (рис. 3). В ряде наблюдений вообще не было ангиографических признаков опухоли: в этом случае рентгенохирург мог ориентироваться только на данные диагностических методов. Заметим, что ангиоархитектоника основной опухоли не совпадала с ангиографической картиной метастазов в печени (рис. 3).



**Рис. 2.** Ангиография (а): интенсивное контрастирование метастаза диаметром 3 см (стрелка); магнитно-резонансная томография (б): тот же метастаз диаметром 3 см с щелевидным некрозом в структуре (длинная стрелка), инфильтративный метастаз диаметром 0,5 см с локально расширенным желчным протоком в центре (объемная стрелка), опухоль хвоста поджелудочной железы (треугольная стрелка); ангиография опухоли поджелудочной железы (в): разветвленная сеть афферентов (треугольные стрелки).

**Fig. 2.** Angiography (a): intense contrast of a metastasis with a diameter of 3 cm (white arrow); magnetic resonance imaging (б): the same metastasis with a diameter of 3 cm with slit necrosis in the structure (long arrow), an infiltrative metastasis with a diameter of 0.5 cm with a locally expanded bile duct in the center (3D arrow), the pancreatic tail tumor (triangular arrow); angiography of the pancreatic tumor (в): branched network of afferents (triangular arrows).



**Рис. 3.** Тот же пациент. Ангиографическая картина другого метастаза диаметром 3 см (а): несколько тонких перекалиброванных сосудов (стрелка), отходящих в нетипичном месте; магнитно-резонансная томография того же метастаза (б): щелевидный некроз в структуре (стрелка).

**Fig. 3.** The same patient. Angiographic picture of another metastasis with a diameter of 3 cm (a): several thin recalcitrated vessels (arrow) exiting in an atypical place; magnetic resonance imaging of the same metastasis (б): slit necrosis in the structure (arrow).

Очаги менее 1 см диаметром выглядели как мягкотканый субстрат или как зона инфильтрации, часто с локально расширенным желчным протоком в центре (рис. 2). Такие очаги, как правило, выявлялись только на МРТ и были «немыми» при ангиографии, тем не менее в динамике они либо бесследно исчезали, либо увеличивались в размерах и трансформировались в описанные выше категории метастазов.

#### Нежелательные явления

Нежелательных явлений после ТАХЭ не наблюдалось.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие интервенционной радиологии расширило опции для лечения опухолей печени. Крупные отечественные профессиональные ассоциации, такие как Российское общество клинической

онкологии (RUSSCO), и ряд зарубежных ассоциаций (CIRSE, EASL, NCCN и др.) активно изучают методы трансартериальной химиоэмболизации печеночных артерий и встраивают их в протоколы лечения онкологических пациентов. Так произошло с гепатоцеллюлярным раком, когда применение трансартериальной химиоэмболизации на нерезектабельных стадиях увеличило выживаемость пациентов до 2,5 лет. Этот метод был внесен в национальное руководство «Рак печени (гепатоцеллюлярный)» [8].

TAXЭ хорошо зарекомендовала себя в лечении метастазов колоректального рака, внутривенной холангиокарциномы. С 2021 года в этот список включены и нейроэндокринные опухоли [3, 9]. Однако название «трансартериальная химиоэмболизация» объединяет технически разные методы, отличающиеся между собой механизмом действия, тем не менее их противоопухолевый эффект при нейроэндокринных опухолях в литературных источниках анализируется без учета применяемого варианта [10, 11]. Кроме того, одним из потенциальных действующих лечебных агентов TAXЭ является цитостатик, причем спектр химиопрепаратов ограничен совместимостью с полимерными носителями, в частности лекарственно-насыщаемыми микросферами [5, 12].

В нашей работе для лечения метастазов нейроэндокринного рака в печень мы применили трансартериальную химиоэмболизацию лекарственно-насыщаемыми микросферами с иринотеканом, не видоизменяя и не трансформируя методику. При этом набор пациентов в исследование проводили с исключением предварительного локорегионарного воздействия на печень, что дало нам возможность создать представление о роли TAXЭ в схеме лечения. С другой стороны, селекции пациентов по гистологическим подтипам нейроэндокринных опухолей и срокам появления метастазов печени мы не проводили, что позволило изучить противоопухолевый эффект на разных стадиях процесса. Нами отмечено, что ишемический и цитостатический компонент TAXЭ действуют параллельно друг другу. Это проявляется тем, что изменение суммарного объема опухолевого поражения у многих пациентов не столь значительно изменяется в течение периода наблюдения, а время без прогрессии увеличивается в 2,5–3 раза. Соответственно, и подход к оценке противоопухолевого эффекта со стороны врачей диагностических специальностей должен быть изменен. Ведь традиционный анализ

по RECIST 1.1 включает измерение максимального размера опухоли, что в нашем случае плохо отражало эффективность терапии.

Подобные ситуации уже были в онкологии. Так, появление локорегионарной, таргетной и иммунотерапии, вызывающих не столько изменение размеров, сколько деструкцию и снижение метаболизма опухоли, трансформировало RECIST 1.1 в системы mRECIST (2008), irRC (2009), irRECIST (2013) [13, 14]: в них были изменены базовые подходы к анализу опухолей — измерение размеров только контрастнакапливающей части. Однако с этим признаком у нас тоже возникли проблемы, поскольку крупные метастазы уже на дооперационном этапе имели зону центрального некроза, что снижало воспроизводимость измерений. Кроме того, наблюдалась гетерогенность нейроэндокринных опухолей не только среди пациентов, но и в пределах одной печени. Мы отметили, что даже ангиоархитектоника первичного очага не позволяет сделать прогноз о васкуляризации поражений печени, поэтому особенности контрастирования метастазов нейроэндокринного рака на КТ и МРТ требуют дальнейшего углубленного изучения для выбора критериев объективной оценки эффективности терапии. С другой стороны, методы диагностики позволили нам понять, что включать TAXЭ с иринотеканом в схему лечения пациентов с метастатическим нейроэндокринным раком печени следует как можно раньше в силу статистически значимой разницы в результатах.

#### Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования являются его ретроспективный характер, небольшой размер выборки и отсутствие контрольной группы. Тем не менее мы изучали эффективность TAXЭ на гетерогенной группе больных, часть из которых перешагнула одно- и пятилетний порог выживаемости, что дает представление о возможностях метода на разных сроках заболевания.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, TAXЭ по праву заняла свое место в лечении пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печень, демонстрируя эффективность на разных сроках заболевания. Однако многие вопросы требуют дальнейшего изучения для правильного применения методики и получения хороших клинических результатов.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Вклад авторов.** *Е.А. Звездкина* — рентгенологическая диагностика, обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *Д.П. Лебедев* — исполнитель химиоэмболизаций для всех представленных пациентов, анализ результатов; *А.Г. Кедрова, Т.А. Греян* — лечение пациентов, написание текста статьи; *Ю.А. Степанова* — ультразвуковая диагностика; *Д.Н. Панченков, С.Э. Красильников, О.В. Крестьянинов* — лечение пациентов, поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** *E.A. Zvezdkina* — CT and MRI diagnostics, processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; *D.P. Lebedev* — performer of chemoembolizations for all presented patients, analysis of the results; *A.G. Kedrova, T.A. Greyan* — treatment of patients, writing the text of the article; *Yu.A. Stepanova* — ultrasound diagnostics; *D.N. Panchenkov, S.E. Krasilnikov, O.V. Krestyaniinov* — treatment of patients, search and analytical work, 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.** Работа выполнена в рамках НИР по государственному заданию ФМБА России (шифр «Адоптивная иммунотерапия»).

**Funding source.** This study was supported by Federal Medical and Biological Agency of Russia, the project title «Adoptive immunotherapy».

**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. Modlin IM, Lye KD, Kidd MA. 5-Decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934–959. doi: 10.1002/cncr.11105
2. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157–176. doi: 10.1159/000335597
3. Lucatelli P, Burrell M, Guiu B, et al. CIRSE standards of practice on hepatic transarterial chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44(12):1851–1867 doi: 10.1007/s00270-021-02968-1
4. De Baere T, Plotkin S, Yu R, et al. An in vitro evaluation of four types of drug-eluting microspheres loaded with doxorubicin. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(9):1425–1431. doi: 10.1016/j.jvir.2016.05.015
5. Kennoki N, Saguchi T, Sano T, et al. Long-term histopathologic follow-up of a spherical embolic agent; observation of the transvascular migration of HepaSphere TM. *BJR Case Rep*. 2019;5(1):20180066. doi: 10.1259/bjrcr.20180066
6. Fjallskog ML, Janson ET, Falkmer UG, et al. Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology*. 2008; 88(1):53–58. doi: 10.1159/000117575
7. Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer*. 1961;14:1272–1294. doi: 10.1002/1097-0142(196111/12)14:6<1272::aid-cncr2820140618>3.0.co;2-h
8. Рак печени (гепатоцеллюлярный). Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России; Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени; Российское общество клинической онкологии; Российское общество рентгенологов и радиологов; 2022. [Liver cancer (hepatocellular). Clinical recommendations. Association of Oncologists of Russia; Interdisciplinary Society of Specialists in Liver Tumors; Russian Society of Clinical Oncology; Russian Society of Radiologists and Radiologists; 2022. (In Russ).]
9. Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2018. Т. 8, № 3. С. 430–439. [Orel NF, Artamonova EV, Gorbunova VA, et al. Practical recommendations for the drug treatment of neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract and pancreas. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2*. 2018;8(3):430–439. (In Russ).]
10. Do Minh D, Chapiro J, Gorodetski B, et al. Intra-arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model. *Eur Radiol*. 2017;27(12):4995–5005. doi: 10.1007/s00330-017-4856-2
11. Da Dong X, Carr BI. Hepatic artery chemoembolization for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: a long-term follow-up in 123 patients. *Med Oncol*. 2011;28(1): 286–290. doi: 10.1007/s12032-010-9750-6
12. Wáng YJ, De Baere T, Idée JM, Ballet S. Transcatheter embolization therapy in liver cancer: An update of clinical evidences. *Chin J Cancer Res*. 2015;27(2):96–121. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.03.03
13. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7412–7420. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624
14. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology*. 2017;18(3):143–152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Звездкина Елена Александровна**, к.м.н., н.с.;  
адрес: Россия, 121165, Москва, ул. Студенческая, д. 40;  
е-mail: zvezdkina@yandex.ru; eLibrary SPIN: 8428-4518;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0277-9455>

Соавторы:

**Кедрова Анна Генриховна**, д.м.н., профессор;  
е-mail: kedrova.anna@gmail.com; eLibrary SPIN: 3184-9760;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

**Лебедев Дмитрий Петрович**;  
е-mail: lebedevdp@gmail.com; eLibrary SPIN: 4770-5722;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1551-3127>

**Красильников Сергей Эдуардович**;  
е-mail: krasilnikov\_s@meshalkin.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8366-6083>

**Крестьянинов Олег Викторович**;  
е-mail: o\_krestyaninov@meshalkin.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8996>

**Греян Татевик Ахуриковна**;  
е-mail: tatev111@gmail.com; eLibrary SPIN: 6952-4709;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4118-3002>

**Панченков Дмитрий Николаевич**;  
е-mail: dnpanchenkov@mail.ru; eLibrary SPIN: 4316-4651;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>

**Степанова Юлия Александровна**;  
е-mail: stepanovaua@mail.ru; eLibrary SPIN: 1288-6141;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Elena A. Zvezdkina**, MD, PhD, research associate;  
address: 40, Studentcheskaya street, Moscow, 121165, Russia;  
е-mail: zvezdkina@yandex.ru; eLibrary SPIN: 8428-4518;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0277-9455>

Co-authors:

**Anna G. Kedrova**, MD, PhD, professor;  
е-mail: kedrova.anna@gmail.com; eLibrary SPIN: 3184-9760;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

**Dmitry P. Lebedev**;  
е-mail: lebedevdp@gmail.com; eLibrary SPIN: 4770-5722;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1551-3127>

**Sergey E. Krasilnicov**;  
е-mail: krasilnikov\_s@meshalkin.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8366-6083>

**Oleg V. Krestyaninov**;  
е-mail: o\_krestyaninov@meshalkin.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8996>

**Tatevic A. Greyan**;  
е-mail: tatev111@gmail.com; eLibrary SPIN: 6952-4709;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4118-3002>

**Dmitry N. Panchenkov**;  
е-mail: dnpanchenkov@mail.ru; eLibrary SPIN: 4316-4651;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>

**Yulia A. Stepanova**;  
е-mail: stepanovaua@mail.ru; eLibrary SPIN: 1288-6141;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>

# ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГИБРИДНОГО ПОДХОДА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

А.С. Зотов<sup>1</sup>, И.А. Хамнагадаев<sup>2</sup>, Э.Р. Сахаров<sup>1</sup>, О.О. Шелест<sup>1</sup>, Л.А. Белоусов<sup>2</sup>, М.Л. Коков<sup>3</sup>, М.С. Мичурова<sup>2</sup>, И.А. Булавина<sup>4</sup>, Р.И. Хабазов<sup>1</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>2</sup>, А.В. Троицкий<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский государственный аграрный университет — Московская сельскохозяйственная академия имени К.А. Тимирязева, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Городская клиническая больница имени В.М. Буянова, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике и ассоциирована с повышенным риском смерти, прогрессированием сердечной недостаточности и развитием кардиогенных тромбоемболий. Несмотря на значительные успехи в лечении ФП при ее пароксизмальном течении, результаты лечения у пациентов с персистирующими формами ФП остаются неудовлетворительными. Хотя хирургический подход обеспечивает более высокие показатели эффективности в отношении восстановления синусового ритма, частота рецидивов ФП в отдаленном периоде остается достаточно высокой. Кроме того, при выполнении торакоскопической эпикардальной абляции невозможно создание абляционных линий к митральному и трехстворчатому клапанам, что может явиться причиной развития рецидива ФП, перимитрального и типичного трепетания предсердий. В связи с этим развитие гибридных подходов, объединяющих преимущества катетерных и торакоскопических технологий, является актуальной задачей современной хирургической и интервенционной аритмологии. **Цель исследования** — оценить непосредственные результаты гибридного подхода при лечении пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. **Методы.** В нашей работе представлен первый опыт гибридного лечения пациентов с персистирующей формой ФП. В исследование включено 6 пациентов в возрасте 53–64 лет, из них 1 женщина и 5 мужчин. Первым этапом пациентам выполнена торакоскопическая эпикардальная биполярная абляция (модифицированный протокол GALAXY); вторым этапом в сроки от 3 до 6 мес после торакоскопического этапа — внутрисердечное электрофизиологическое исследование с выполнением трехмерного эндокардиального картирования и последующей эндокардиальной абляцией. **Результаты.** Торакоскопический этап гибридного лечения заключался в проведении абляции по схеме box lesion с применением ирригационного биполярного оборудования. Летальных исходов и тяжелых, жизнеугрожающих осложнений не зарегистрировано. Продолжительность госпитального периода колебалась в диапазоне 5–10 койко-дней. Второй этап гибридного лечения у 2 пациентов был ограничен лишь внутрисердечным электрофизиологическим исследованием. У 4 пациентов выполненные ранее эпикардальные воздействия дополнялись эндокардиальным радиочастотным воздействием. Катетерная абляция митрального и кавотрикуспидального перешейка потребовалась 3 из 4 пациентов, которым выполнялась эндокардиальная радиочастотная абляция, в связи индукцией перимитрального и типичного трепетания соответственно. У всех пациентов на момент выписки из стационара после проведенного второго этапа гибридного лечения сохранялся устойчивый синусовый ритм. **Заключение.** Гибридный подход при лечении ФП является безопасным и эффективным методом лечения, который сочетает преимущества минимально инвазивной хирургии и эндокардиального вмешательства. Методика безопасна и имеет приемлемые непосредственные результаты.

**Ключевые слова:** абляция; фибрилляция предсердий; торакоскопическая абляция; гибридный подход.

**Для цитирования:** Зотов А.С., Хамнагадаев И.А., Сахаров Э.Р., Шелест О.О., Белоусов Л.А., Коков М.Л., Мичурова М.С., Булавина И.А., Хабазов Р.И., Мокрышева Н.Г., Троицкий А.В. Первый опыт применения гибридного подхода при хирургическом лечении фибрилляции предсердий. *Клиническая практика*. 2022;13(4):38–50. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract116052>

Поступила 12.12.2022

Принята 22.12.2022

Опубликована 30.12.2022

## THE FIRST EXPERIENCE OF A HYBRID APPROACH IN THE SURGICAL TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION

A.S. Zotov<sup>1</sup>, I.A. Khamnagadaev<sup>2</sup>, E.R. Sakharov<sup>1</sup>, O.O. Shelest<sup>1</sup>, L.A. Belousov<sup>2</sup>, M.L. Kokov<sup>3</sup>,  
M.S. Michurova<sup>2</sup>, I.A. Bulavina<sup>4</sup>, R.I. Khabazov<sup>1</sup>, N.G. Mokrysheva<sup>2</sup>, A.V. Troitsky<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian State Agrarian University — Moscow Timiryazev Agricultural Academy, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

**Background:** Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice and is associated with an increased risk of death, progression of heart failure, and the development of cardiogenic thromboemboli. Despite the significant success in the management of AF in the paroxysmal form, the results of the treatment for patients with persistent forms of AF remain unsatisfactory. Though the surgical approach provides higher rates of efficiency regarding the restoration of a sinus rhythm, transmural lesions are not always attainable, as a result, the rate of AF recurrence in the long-term period remains fairly high. It is also impossible to create ablative patterns to the mitral and tricuspid valves during thoracoscopic epicardial ablation, which can cause the development of recurrent AF, perimitral and typical atrial flutter. Therefore, the development of hybrid approaches combining the advantages of catheter and thoracoscopic techniques is an urgent task of contemporary surgical and interventional arrhythmology. **Aims:** to estimate the immediate results of a hybrid approach in the management of patients with persistent AF. **Methods:** We report the first experience of a hybrid treatment of patients with persistent AF. 6 patients aged 53–64 years (1 female, 5 males) were included in the study. At the first stage, thoracoscopic epicardial bipolar ablation was performed (modified “GALAXY” protocol); the second stage (in 3 to 6 months after the thoracoscopic stage) included an intracardiac electrophysiological study with three-dimensional endocardial mapping followed by endocardial ablation. **Results:** The thoracoscopic stage of the hybrid treatment included ablation according to the “box lesion” scheme using a bipolar irrigation equipment. No lethal outcomes and severe, life-threatening complications were registered. The duration of the inpatient period was 5–10 hospital-days. The 2nd stage of the hybrid treatment was limited to intracardiac electrophysiological examination only in 2 patients. In 4 patients, epicardial radiofrequency ablation was complemented by endocardial radiofrequency exposure. In 3 of the 4 patients who underwent endocardial radiofrequency ablation, catheter ablation of the mitral and cavotricuspid isthmus was required because of the induction of perimitral and typical flutter, respectively. After the 2nd stage of the hybrid treatment, at the time of discharge all the patients maintained a stable sinus rhythm. There were no severe complications or lethal outcomes. **Conclusion:** a hybrid approach in the AF management is a safe and effective method of treatment, which combines the advantages of minimally invasive surgery and endocardial intervention in patients with persistent AF. The technique is safe and has acceptable short-term results.

**Keywords:** ablation technique; atrial fibrillation; surgery; thoracoscopic ablation; hybrid approach.

**For citation:** Zotov AS, Khamnagadaev IA, Sakharov ER, Shelest OO, Belousov LA, Kokov ML, Michurova MS, Bulavina IA, Khabazov RI, Mokrysheva NG, Troitsky AV. The First Experience of the Hybrid Approach in Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):38–50. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract116052>

Submitted 12.12.2022

Revised 22.12.2022

Published 30.12.2022

### ОБОСНОВАНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике и ассоциирована с повышенным риском смерти, прогрессированием сердечной недостаточности и развитием кардиогенных тромбозов

[1–3]. Кроме того, ФП ассоциирована со снижением качества жизни и приводит к увеличению бремени расходов в системе здравоохранения [4, 5].

Медикаментозное лечение традиционно является первой линией терапии больных с ФП. При неэффективности медикаментозной терапии и/или

при наличии противопоказаний к ее проведению пациентам рекомендован хирургический метод лечения ФП [6–10].

Несмотря на значительные успехи в лечении ФП при ее пароксизмальном течении, результаты лечения пациентов с персистирующими формами ФП остаются неудовлетворительными, в том числе с использованием как терапевтических подходов, так и интервенционных методов лечения с применением эндокардиальных технологий [11–15].

Внедрение в клиническую практику минимально инвазивных торакоскопических операций у больных с персистирующей формой ФП позволило улучшить результаты лечения, тем не менее частота рецидивов в отдаленном периоде по-прежнему остается высокой. Так, по данным недавно проведенного исследования, рецидив фибрилляции предсердий через 5 лет после проведенной торакоскопической абляции наблюдался в 32% случаев [16].

Хотя хирургический подход обеспечивает более высокие показатели эффективности в отношении восстановления синусового ритма, трансмуральность воздействия не всегда достижима (особенно у пациентов с атриомегалией или развитой эпикардиальной клетчаткой), в результате чего процент рецидивов ФП в отдаленном периоде остается достаточно высоким [16–21]. При выполнении торакоскопической эпикардиальной абляции невозможно создание абляционных линий к митральному и трехстворчатому клапанам, что может явиться причиной развития рецидива ФП, перимитрального и типичного трепетания предсердий [22].

Изолированное применение эндокардиальных и торакоскопических технологий при хирургическом лечении пациентов с персистирующими формами ФП имеет как свои преимущества, так и недостатки. В связи с этим развитие гибридных подходов (торакоскопическая радиочастотная абляция в сочетании с эндокардиальной, выполненной в сроки от 3 до 6 мес после торакоскопического этапа), объединяющих преимущества катетерных и торакоскопических технологий, является актуальной задачей современной хирургической и интервенционной аритмологии [22–26].

В настоящее время в отечественной литературе лишь единичные публикации демонстрируют результаты гибридного метода лечения ФП [27], в связи с чем приводим свой первый опыт применения гибридного подхода у пациентов с персистирующими формами ФП.

**Цель исследования** — описать принципы выполнения и оценить непосредственные результаты гибридного подхода при лечении пациентов с персистирующими формами ФП.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проспективное пилотное нерандомизированное неконтролируемое двухцентровое.

### Критерии соответствия

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

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

### Условия проведения

В исследование в период с 2021 по 2022 г. включено 6 пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. Первый этап гибридного подхода (эпикардиальная торакоскопическая абляция с резекцией ушка левого предсердия) выполнен на базе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России,

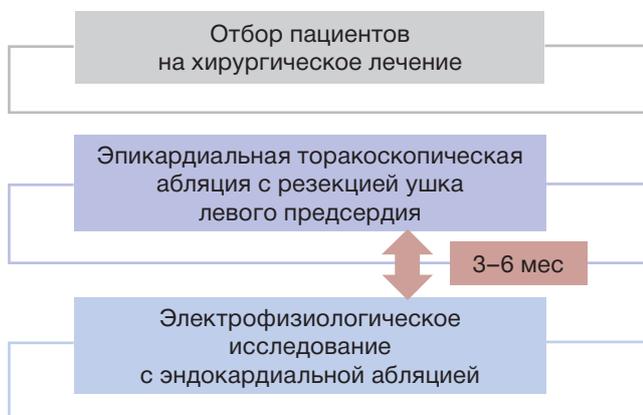
2-й этап (электрофизиологическое исследование с эндокардиальной абляцией) — на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

### Описание медицинского вмешательства

Пошаговая последовательность гибридной процедуры представлена на рис. 1. Диагноз ФП выставился на основании современных рекомендаций и критериев, принятых Европейским обществом кардиологов [28]. Клиническо-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Отбор пациентов на гибридное лечение проводился командой специалистов на основе российских клинических рекомендаций по фибрилляции и трепетанию предсердий (2020 г.) [29].

**Торакоскопический этап.** Основная задача торакоскопического этапа — это выполнение биатриальной схемы абляционных воздействий, т.е. выполнение воздействий на левом (схема box lesion) и правом предсердиях. Торакоскопическая абляция с применением оборудования Medtronic и орошаемых биполярных электродов Gemini-S, включает в себя несколько основных этапов:

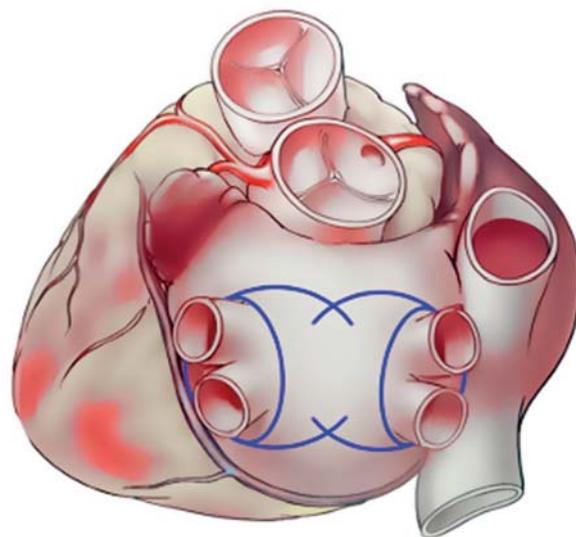
- 1) выделение сердца и проведение проводников;
- 2) изоляцию легочных вен, причем протокол проведения изоляции легочных вен приводит к созданию полного циркулярного поражения задней стенки левого предсердия вокруг всех четырех легочных вен по схеме box lesion (рис. 2);
- 3) резекция ушка левого предсердия;
- 4) заключительным этапом выполняется абляционное воздействие линейным или монополярным электродом на правом предсердии и достигается, таким образом, биатриальная схема.



**Рис. 1.** Пошаговая последовательность проведения процедур при гибридном подходе.

**Fig. 1.** Step-by-step sequence of the procedures performed in the hybrid approach.

Операция выполняется в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии. Этапы операции показаны на рис. 3. Необходимым требованием является возможность проведения раздельной вентиляции легких. Производится установка трех торакопортов в правую плевральную полость. С помощью электрокоагулятора перикард вскрывается над диафрагмальным нервом. Следующим этапом выполняется диссекция поперечного и косого синусов перикарда, после чего свободные концы направительных проводников заводятся в поперечный и косой синусы перикарда. Далее в левую плевральную полость устанавливаются три торакопорта. С помощью электрокоагулятора производится продольное вскрытие полости перикарда ниже диафрагмального нерва, и концы направительных проводников выводят через нижнюю контрапертуру наружу. К концам проводников подсоединяют абляционное устройство Medtronic Cardioblade Gemini-S и под контролем торакоскопической камеры его бранши позиционируются в полость перикарда, при этом между браншами абляционного устройства оказываются левые легочные вены и часть задней стенки левого предсердия. Последовательно осуществляется 15 аппликационных воздействий с достижением трансмуральности. Далее при помощи линейного электрода формируется абляционная линия от основания ушка левого предсердия к верхней абляционной линии. После завершения манипу-



**Рис. 2.** Схема изоляции антрального отдела легочных вен и задней стенки левого предсердия (синие линии) с применением оборудования Medtronic.

**Fig. 2.** Scheme for the isolation of the antrum of the pulmonary veins and the posterior wall of the left atrium (blue lines) using a Medtronic device.

Таблица 1 / Table 1

**Характеристика пациентов перед первым этапом хирургического лечения /  
Characteristics of patients before the first stage of the surgical treatment**

Пациент	1	2	3	4	5	6
Возраст, лет	58	53	64	61	63	64
Пол, мужской/женский (М/Ж)	М	М	М	М	Ж	М
Анамнез фибрилляции предсердий, мес	6	60	60	100	48	72
Ишемическая болезнь сердца, 0/1	0	0	1	0	0	0
Патология щитовидной железы, 0/1	0	0	0	1	0	0
Артериальная гипертензия, 0/1	0	1	1	0	0	1
Сахарный диабет 2-го типа, 0/1	0	0	0	0	0	1
Ожирение (индекс массы тела >30), 0/1	0	0	1	0	0	1
Форма фибрилляции предсердий	Длительно персистирующая	Персистирующая*	Длительно персистирующая	Персистирующая	Персистирующая*	Персистирующая
Индекс по EHRA	2a	4	2b	2b	2b	3
Функциональный класс по NYHA	II	I	II	II	I	II
CHA2DS2-VASC Score, балл	2	2	4	2	0	3
HAS-BLED Score, балл	1	0	1	0	0	2
Гипертрофия левого желудочка (относительная толщина стенок >0,42), 0/1	0	0	0	1	0	1
Фракция выброса левого желудочка, %	54	65	63	55	62	54
Индексированный объем левого предсердия, мл/см <sup>2</sup>	42	34	49	43,9	34	41
Легочная гипертензия, 0/1	0	0	0	0	0	1
Наличие типичного трепетания предсердий в анамнезе, 0/1	0	0	0	0	1	0
Антиаритмическая терапия	Бисопролол	Соталол	Бисопролол	Бисопролол	Аллапинин, соталол	Бисопролол

**Примечание.** \* Ранее проводилась эндокардиальная абляция. 0/1: 0 — нет, 1 — есть. NYHA — Нью-Йоркская классификация функционального класса сердечной недостаточности; EHRA — индекс для оценки симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий; HAS-BLED Score — шкала для оценки риска кровотечений; CHA2DS2-VASC Score — шкала для оценки риска тромбозмемболических осложнений.

**Note:** \* Previously performed endocardial ablation. 0/1: 0 — no, 1 — yes. NYHA — New York Heart Association Functional Classification; EHRA — European Heart Rhythm Association; HAS-BLED Score — A scale for assessing the risk of bleeding; CHA2DS2-VASC Score — A scale for assessing the risk of thromboembolic complications.

ляций с левой стороны, аналогичным образом проводится правосторонний этап абляции левого предсердия.

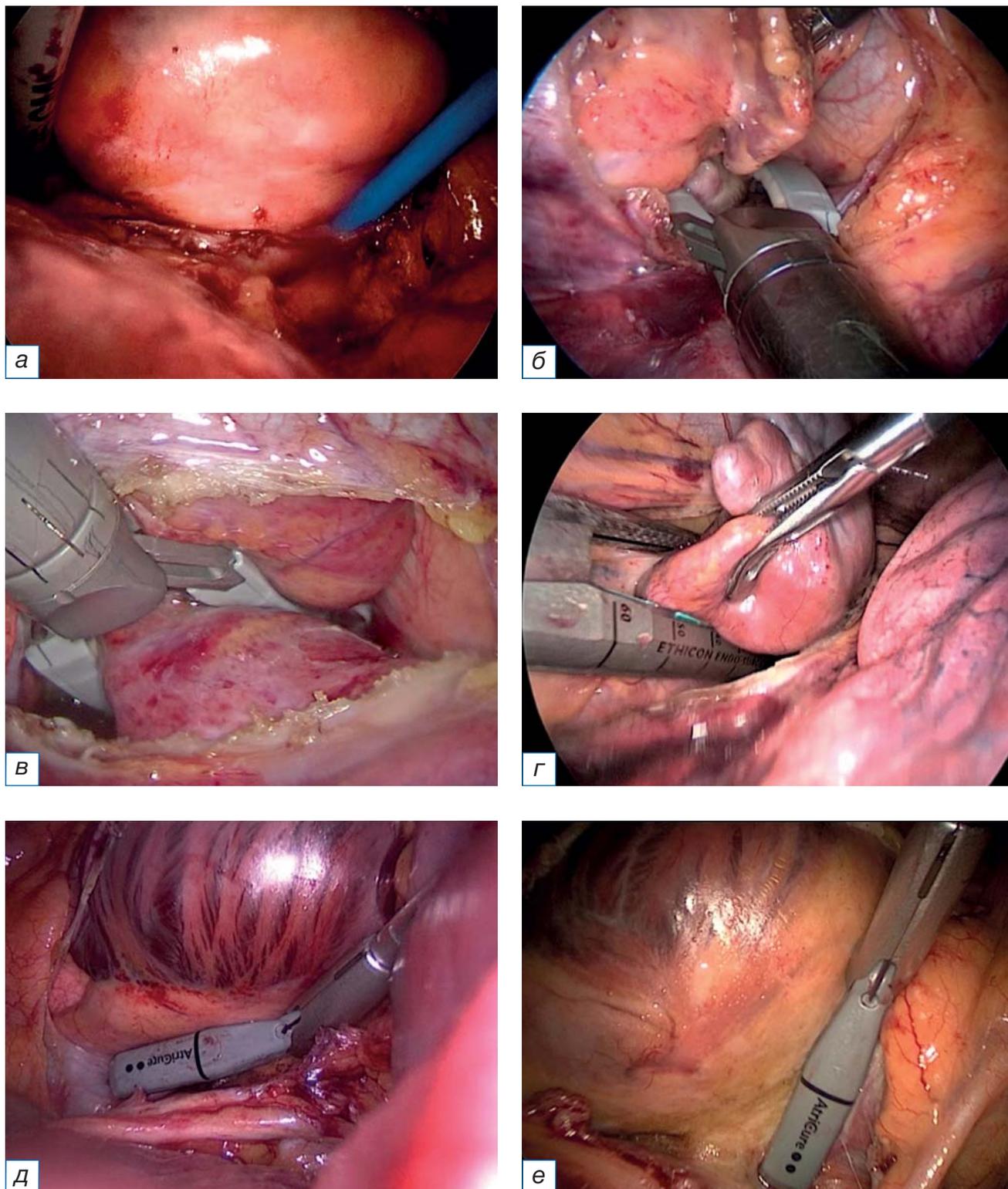
Далее при помощи линейного электрода формируются абляционные линии на правом предсердии:

- 1) от верхней полой вены к нижней полой вене — кавокавальная линия;
- 2) от кавокавальной линии к верхушке правого предсердия;
- 3) по борозде Waterstone.

Заключительным этапом при помощи сшивающего аппарата Covidien ENDO GIA (Medtronic) резецируется ушко левого предсердия. Проводится

также проверка блока проведения. По окончании выполнения радиочастотной абляции по описанной схеме формируется биатриальная схема, соответствующая неполной схеме операции «Лабиринт IV» (рис. 4). По окончании торакоскопического этапа пациента переводят в палату реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения.

**Эндокардиальная абляция.** Под эндотрахеальным наркозом с использованием ультразвуковой навигации пунктируют и катетеризируют по проводнику правую внутреннюю яремную и правую бедренную вену. Устанавливают интродьюсеры 6F, в правые отделы сердца проводят диагностиче-



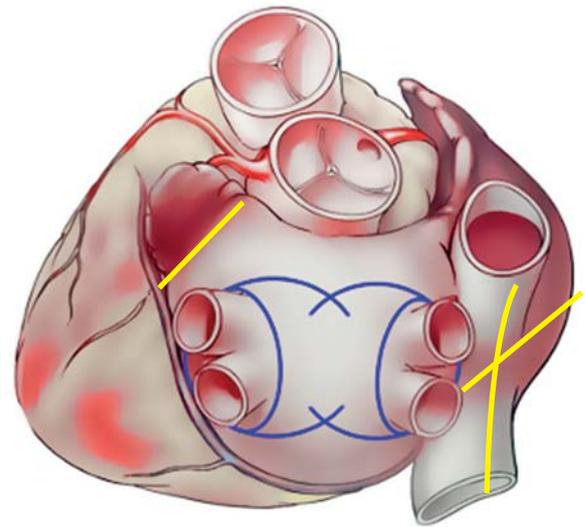
**Рис. 3.** Этапы торакоскопической эпикардальной абляции левого предсердия: а — проводники абляционного устройства установлены в поперечном и косом синусах перикарда; б — абляция левых легочных вен и задней стенки левого предсердия; в — абляция правых легочных вен и задней стенки левого предсердия; г — резекция ушка левого предсердия; д — формирование cavoкавадной абляционной линии; е — формирование абляционной линии от cavoкавадной линии к верхушке правого предсердия.

**Fig. 3.** Stages of thoracoscopic, epicardial ablation of the left atrium: а — conductors of the ablation device are installed in the transverse and oblique sinuses of the pericardium; б — ablation of the left pulmonary veins and the posterior wall of the left atrium; в — ablation of the right pulmonary veins and the posterior wall of the left atrium; г — resection of the left atrial appendage; д — formation of a cava-caval ablation line; е — formation of an ablation line from the caval-caval line to the apex of the right atrium.

ские электроды и устанавливают в коронарный синус и правый желудочек. При наличии синусового ритма во время операции проводят внутрисердечное электрофизиологическое исследование.

Под транспищеводным или внутрисердечным ультразвуковым контролем в области овальной ямки выполняют трансептальную катетеризацию левого предсердия. Начинают системную гепаринизацию с поддержанием активированного времени свертывания 300–400 сек. На фоне частой желудочковой стимуляции выполняют контрастирование левого предсердия и легочных вен.

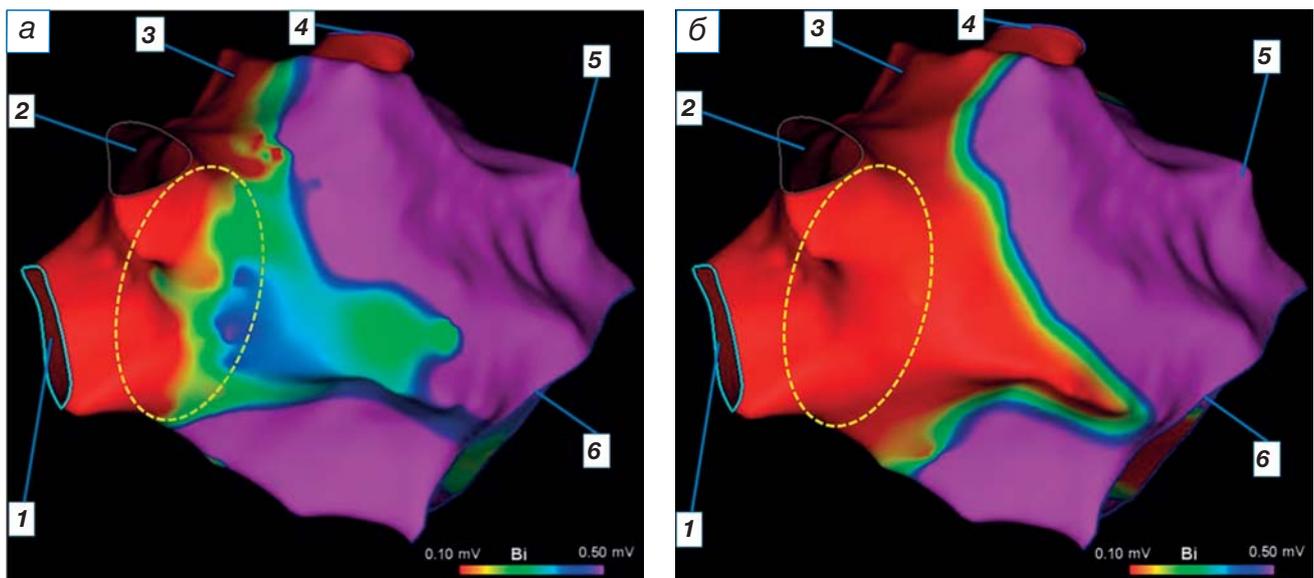
Проводят трехмерную реконструкцию левого предсердия. Используют методики высокоплотного картирования. При наличии синусового ритма или ФП на момент данного этапа операции выполняют построение биполярной карты левого предсердия. При наличии предсердной тахикардии, реализующейся по механизму повторного входа, также выполняют построение активационной карты левого предсердия с определением критической зоны тахикардии. Проводят совмещение би-



**Рис. 4.** Заключительный вид абляционных паттернов биатриальной схемы.

**Fig. 4.** The final view of the ablation patterns of the biatrial scheme.

полярной и активационных карт. Определяют зоны восстановленного проведения после первого этапа гибридного лечения (рис. 5, 6).

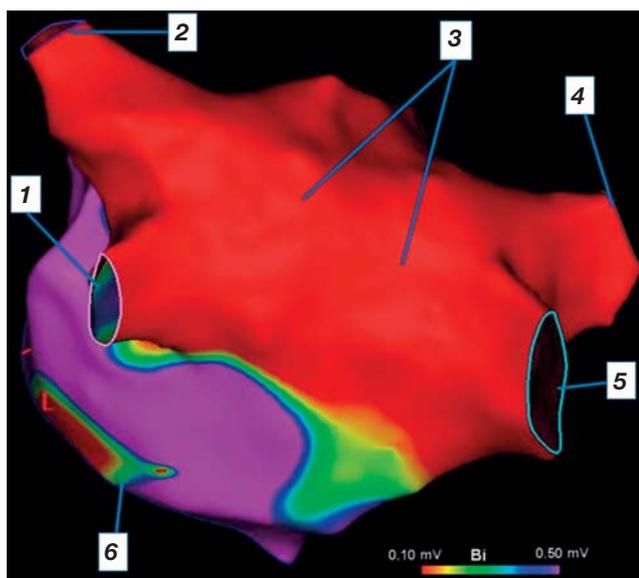


**Рис. 5.** Трехмерное биполярное картирование левого предсердия: а — правая косая проекция 30°; б — вид сзади.

**Примечание.** Красные участки — отсутствие электрической активности (амплитуда электрического сигнала <0,1 мВ). Фиолетовый цвет — нормальная электрическая активность (амплитуда электрического сигнала >0,5 мВ). Желтый, зеленый и синий цвет — промежуточные значения амплитуды электрического сигнала от 0,1 до 0,5 мВ. Пунктирной линией маркирована зона с восстановлением электрической активности после торакоскопической фрагментации левого предсердия (после выполнения эндокардиальной абляции данного сегмента электрическая активность в антральной части легочных вен не регистрируется). 1 — правая нижняя легочная вена; 2 — правая верхняя легочная вена; 3 — крыша левого предсердия; 4 — левая верхняя легочная вена; 5 — культя ушка левого предсердия; 6 — кольцо митрального клапана.

**Fig. 5.** Three-dimensional bipolar mapping of the left atrium: а — right oblique projection 30°; б — posterior view.

**Note:** Red areas — no electrical activity (electrical signal amplitude less than 0.1 mV). Violet color — normal electrical activity (amplitude of the electrical signal is more than 0.5 mV). Yellow, green and blue colors are intermediate values of the electrical signal amplitude from 0.1 to 0.5 mV. The dotted line marks the area with the restoration of electrical activity after the thoracoscopic fragmentation of the left atrium (LA) (after endocardial ablation of this segment, electrical activity in the antrum of the pulmonary veins is not recorded). 1 — right inferior pulmonary vein (PV); 2 — right superior PV; 3 — roof of LA; 4 — left superior PV; 5 — stump of appendage of LA; 6 — mitral valve ring.



**Рис. 6.** Трехмерное биполярное картирование левого предсердия (вид сзади).

**Примечание.** Красные участки — отсутствие электрической активности (амплитуда электрического сигнала  $<0,1$  мВ). Фиолетовый цвет — нормальная электрическая активность (амплитуда электрического сигнала  $>0,5$  мВ). Желтый, зеленый и синий цвет — промежуточные значения амплитуды электрического сигнала от 0,1 до 0,5 мВ. 1 — левая нижняя легочная вена; 2 — левая верхняя легочная вена; 3 — задняя стенка левого предсердия; 4 — правая верхняя легочная вена; 5 — правая нижняя легочная вена; 6 — кольцо митрального клапана.

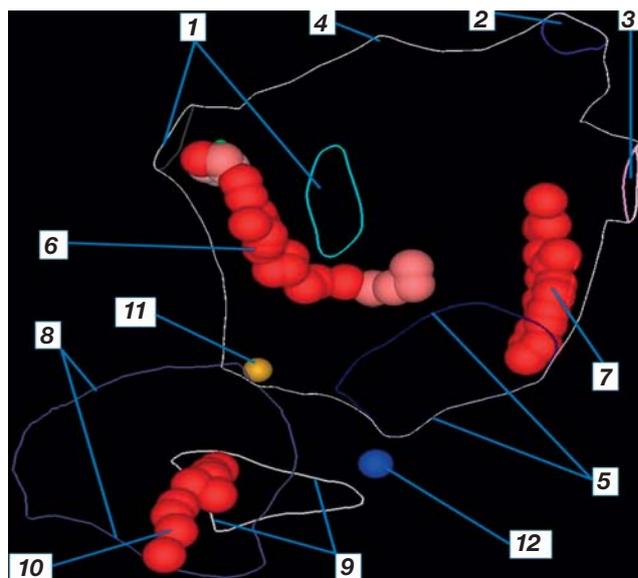
**Fig. 6.** Three-dimensional bipolar mapping of the left atrium (posterior view).

**Note:** Red areas — no electrical activity (electrical signal amplitude less than 0.1 mV). Violet color — normal electrical activity (amplitude of the electrical signal is more than 0.5 mV). Yellow, green and blue colors are intermediate values of the electrical signal amplitude from 0.1 to 0.5 mV. 1 — left inferior pulmonary vein (PV); 2 — left superior PV; 3 — posterior wall of the left atrium (LA); 4 — right superior PV; 5 — right inferior PV; 6 — mitral valve ring.

В выявленных зонах восстановления проведения в левое предсердие выполняют серию аппликаций радиочастотной энергии: 30 Вт — передняя стенка (индекс абляции 400), 25 Вт — задняя стенка левого предсердия (индекс абляции 350), митральный перешеек — 40 Вт (индекс абляции 400). Верифицируют двунаправленный блок проведения в дистальных отделах легочной вены и митрального перешейка.

Абляционный электрод перемещают в правое предсердие, выполняют линейную абляцию кавотрикуспидального перешейка (40 Вт, индекс абляции 400). Верифицируют двунаправленный блок проведения в области кавотрикуспидального перешейка.

Эндокардиальную абляцию митрального и кавотрикуспидального перешейков выполняют в случае



**Рис. 7.** Схема абляции в левом и правом предсердиях (LAO 45°, краниальная 25°).

**Примечание.** 1 — правая верхняя и нижняя легочные вены; 2 — левая верхняя легочная вена; 3 — левая нижняя легочная вена; 4 — крыша левого предсердия; 5 — кольцо митрального клапана; 6 — абляционная линия в области переднего и нижнего сегментов правых легочных вен; 7 — абляционная линия в области митрального перешейка; 8 — кольцо трикуспидального клапана; 9 — устье нижней полой вены; 10 — абляционная линия в области кавотрикуспидального перешейка; 11 — пучок Гиса; 12 — устье коронарного синуса.

**Fig. 7.** Scheme of ablation of the left and right atria (LAO 45° Cranial 25°).

**Note:** 1 — right superior and inferior pulmonary veins (PV); 2 — left superior PV; 3 — left inferior PV; 4 — roof of left atrium (LA); 5 — mitral valve ring; 6 — ablation line in the area of the anterior and inferior segments of the right PVs; 7 — ablation line in the area of the mitral isthmus; 8 — ring of the tricuspid valve; 9 — the ostium of the inferior vena cava; 10 — ablation line in the region of the cavotricuspid isthmus; 11 — bundle of His; 12 — the ostium of the coronary sinus.

диагностированного перимитрального или типичного трепетания предсердий соответственно. Так, схема эндокардиальной абляции включает в себя эндокардиальные воздействия в области раннее восстановленного проведения после биполярного орошаемого эпикардиального воздействия, и может дополняться абляцией митрального и кавотрикуспидального перешейка (рис. 7).

Далее проводятся контрольная транспищеводная или внутрисердечная эхокардиография и контрольное внутрисердечное электрофизиологическое исследование, после чего выполняется попытка индукции предсердных тахисистолических нарушений ритма сердца учащающей и программируемой предсердной стимуляцией. При индукции

предсердной тахикардии, реализующейся по механизму повторного входа, строится активационная карта исследуемой камеры сердца с последующей катетерной абляцией критической зоны тахикардии.

Гепарин инактивируется раствором протамина сульфата. Проводится деканюляция центральных вен с последующим проведением мануальной

компрессии сосудистых доступов и наложением давящей повязки. Проводят рентгенографический и эхокардиографический контроль с целью исключения гемоперикарда и гемопневмоторакса.

Операционные и послеоперационные показатели эпикардиальной и эндокардиальной абляции представлены в табл. 2.

Таблица 2 / Table 2

**Операционные и послеоперационные показатели эпикардиальной и эндокардиальной абляции /  
Operative and postoperative indicators of epicardial and endocardial ablation**

Пациент	Этап	1	2	3	4	5	6
Длительность операции, мин	Эпикардиальный	155	111	110	132	168	180
	Эндокардиальный	255	105 (ЭФИ)	155	60 (ЭФИ)	165	310
Потребовалась РЧА (0, 1)	Эндокардиальный	1	0	1	0	1	1
Потребовалась РЧА митрального перешейка	Эндокардиальный	1	0	0	0	1	1
Потребовалась РЧА кавотрикуспидального перешейка	Эндокардиальный	1	0	0	0	1	1
Длительность РЧА, мин	Эпикардиальный	45	51	29	28	50	34
	Эндокардиальный	8	0	10	0	9	7
Кровопотеря, мл	Эпикардиальный	170	110	110	80	100	180
	Эндокардиальный	20*	20*	30*	20*	30*	30*
Продолжительность искусственной вентиляции легких, мин	Эпикардиальный	288	234	228	168	360	1122
	Эндокардиальный	300	135	210	140	210	400
Продолжительность пребывания в реанимации, ч	Эпикардиальный	51,5	13,6	25,1	21,2	58,8	88,8
	Эндокардиальный	19	20	17	20	15	18
Продолжительность госпитализации, койко-день	Эпикардиальный	5	5	5	5	7	10
	Эндокардиальный	6	7	7	6	6	8
Осложнения, 0/1	Эпикардиальный	0	Пневмоторакс	0	0	0	Пневмония
	Эндокардиальный	0	0	0	Тромб на интродьюсере в левое предсердие	0	0

**Примечание.** \* Минимальная кровопотеря при эндокардиальном вмешательстве обусловлена технологическим процессом канюляции центральных вен, а также забором крови для контроля уровня гипокоагуляции. У пациентов 2 и 4 эндокардиальные катетерные воздействия не проводились в связи с отсутствием зон восстановленного проведения после торакоскопического этапа. 0/1: 0 — нет, 1 — есть. РЧА — радиочастотная абляция; ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

**Note:** \* Minimal blood loss during endocardial intervention is due to the technological process of cannulation of the central veins, as well as blood sampling to control the level of hypocoagulation. In patients 2 and 4, endocardial catheter exposure was not performed due to the absence of zones of restored conduction after the thoracoscopic stage. 0/1: 0 — no, 1 — yes. РЧА — radiofrequency ablation; ЭФИ — electrophysiological study.

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (Протокол № 1-2021 от 09.11.2022).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Эпикардиальная торакоскопическая абляция с резекцией ушка левого предсердия

Продолжительность операции варьировала в интервале 110–180 мин, при этом длительность радиочастотной абляции находилась в диапазоне 28–51 мин. Продолжительность пребывания в реанимационном отделении — от 13,6 до 88,8 ч. Длительность искусственной вентиляции легких — 168–1122 мин, объем кровопотери — 80–180 мл. Длительность стационарного лечения — 5–10 койко-дней. Летальных исходов и интраоперационных осложнений не было. Послеоперационные осложнения в виде пневмонии и пневмоторакса развились у 2-го и 6-го пациента соответственно. На момент выписки из стационара синусовый ритм был зарегистрирован у 5 из 6 пациентов.

#### Внутрисердечное электрофизиологическое исследование с эндокардиальной абляцией

Продолжительность вмешательства колебалась в интервале 60–310 мин. В двух случаях вмешательство было ограничено лишь внутрисердечным электрофизиологическим исследованием в связи с тем, что все эпикардиальные абляционные линии были состоятельны, легочная вена и задняя стенка левого предсердия электрически изолированы от миокарда предсердий, при этом ни одним из протоколов не было индуцировано стимуляции тахисистолических нарушений ритма сердца. В четырех случаях ранее выполненные эпикардиальные радиочастотные воздействия дополнялись эндокардиальным радиочастотным воздействием. Трём из 4 пациентов, которым выполнялась эндокардиальная радиочастотная абляция, потребовалась катетерная абляция митрального и кавотрикуспидального перешейка в связи с индукцией перимитрального и типичного трепетания соответственно.

Продолжительность пребывания в реанимационном отделении составила менее суток. Длительность искусственной вентиляции легких колебалась в интервале 135–300 мин, объем кровопотери во всех случаях был минимальный и не превышал 30 мл. При этом кровопотеря была обусловлена

технологическим процессом канюляции центральных вен, а также забором крови для контроля уровня гипокоагуляции на протяжении эндокардиального этапа. Продолжительность стационарного лечения составила 6–8 дней. Летальных исходов не было.

У 1 пациента проведение эндокардиального этапа было осложнено формированием тромбов на эндокардиальных электродах в правых отделах сердца. В данном случае была усилена системная гепаринизация, а тромботические массы — аспирированы. При этом в послеоперационном периоде данных за тромбоэмболию легочной артерии и острое нарушение мозгового кровообращения не получено.

У всех пациентов на момент выписки из стационара сохранялся устойчивый синусовый ритм. При выписке из стационара после второго этапа гибридного лечения у всех пациентов стабильно удерживается синусовый ритм.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Эндокардиальная абляция является золотым стандартом при лечении пациентов с пароксизмальной формой ФП, однако эффективность катетерной радиочастотной абляции при персистирующих формах ФП составляет 32% после однократной процедуры и 56% после нескольких процедур [19, 30].

Исследования продемонстрировали, что антральная изоляция легочных вен часто неэффективна при персистирующих формах ФП, поскольку триггеры аритмии могут находиться за пределами муфт легочной вены и ассоциированы с ремоделированием миокарда предсердий. Поэтому при персистирующих формах ФП становится важным обеспечить абляцию еще и задней стенки левого предсердия [31–34]. Следует также принимать во внимание тот факт, что эпикардиальная и эндокардиальная абляции не могут гарантировать достижения трансмуральности абляционных линий при определенных условиях [20, 35, 36].

Гибридный подход преодолевает ограничения эндокардиального и эпикардиального подхода по отдельности и подразумевает лечение пациентов в два этапа. Первым этапом выполняется торакоскопическая эпикардиальная абляция с резекцией ушка левого предсердия. Вторым этапом, по прохождении так называемого слепого периода, проводится электрофизиологическое исследование, во время которого проверяется надежность ранее выполненных абляционных воздействий (в случае выявления восстановления проведения в области

ранее выполненного эпикардального воздействия дополнительно выполняется эндокардиальная радиочастотная абляция) и выполняется эндокардиальная абляция митрального и кавотрикуспидального перешейков. Таким образом, гибридный подход при лечении персистирующих форм ФП позволяет добиться выполнения полноценной биатриальной схемы операции «Лабиринт III», используя минимально инвазивные хирургические технологии. Как результат, достигается повышение эффективности при лечении пациентов с персистирующими формами ФП и пациентов, подверженных высокому риску рецидивов [37, 38].

Наш первоначальный опыт применения гибридной абляционной стратегии демонстрирует безопасность методики и хорошие непосредственные результаты. Одним из преимуществ гибридного метода лечения является также возможность проведения резекции ушка левого предсердия на торакоскопическом этапе. Резекция ушка левого предсердия у пациентов с ФП традиционно связана со снижением риска тромбоэмболических осложнений [39–42]. Более поздние исследования показали, что ушко левого предсердия может быть местом локализации триггеров ФП и, следовательно, является потенциальной точкой воздействия с целью контроля ритма [34]. Таким образом, электрическая изоляция ушка левого предсердия путем эпикардальной резекции может служить своего рода «абляцией» этих триггеров.

### Ограничения исследования

Безусловно, необходимы дальнейшие крупные многоцентровые исследования с целью получения ответов на основные вопросы, связанные с применением гибридного подхода: определение показаний для отбора пациентов на гибридную процедуру, изучение безопасности методики, оценка долгосрочных результатов лечения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гибридный подход при лечении ФП является эффективным методом лечения, который сочетает преимущества минимально инвазивной хирургии и эндокардиального вмешательства у пациентов с персистирующей формой ФП. Методика безопасна и имеет приемлемые непосредственные результаты.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** А.С. Зотов — руководство лечением пациентов и участие в операционном про-

цессе, обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; Л.А. Белоусов, М.Л. Коков, М.С. Мичурова, И.А. Булавина, Э.Р. Сахаров, Н.Г. Мокрышева, И.А. Хамнагадаев — участие в лечении пациентов и операционном процессе, написание текста статьи; О.О. Шелест — написание текста статьи, поисково-аналитическая работа; А.В. Троицкий, Р.И. Хабазов — руководство лечением пациентов, обсуждение результатов исследования. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** A.S. Zotov — treatment of patients, participation in the operation, processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article, management of patient treatment; L.A. Belousov, M.L. Kokov, M.S. Michurova, I.A. Bulavina, E.R. Sakharov, N.G. Mokrysheva, I.A. Khamnagadaev — treatment of patients, participation in the operation, processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article, search and analytical work; O.O. Shelest — writing the text of the article, search and analytical work; A.V. Troitsky, R.I. Khabazov — discussion of the results of the study, management of patient treatment. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: Implications for healthcare planning. *Circulation*. 2014;129(23):2371–2379. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008201
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the framingham heart study. *Circulation*. 1998;98(10):946–952. doi: 10.1161/01.cir.98.10.946
- Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am College Cardiol*. 2001;37(2):371–378. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01107-4
- Singh SN, Tang XC, Singh BN, et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a veterans affairs cooperative studies program substudy. *J Am College Cardiol*. 2006;48(4):721–730. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.051
- Kim MH, Lin J, Hussein M, et al. Cost of atrial fibrillation in United States managed care organizations. *Adv Therapy*. 2009; 26(9):847–857. doi: 10.1007/s12325-009-0066-x
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Гасендич Е.С., и др. О вопросах безопасности применения антиаритмических препаратов // Университетская клиника. 2018. № 3. С. 68–77. [Vatutin NT, Taradin GG, Gasendich ES, et al. On the safety of the use of antiarrhythmic drugs. *University clinic*. 2018;(3):68–77. (In Russ).]
- Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Annals Internal Med*. 1999;131(7):492–501. doi: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00003
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363–2372. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
- Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115(21):2689–2696. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653048
- Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: Are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am College Cardiol*. 2011;57(2):160–166. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.061
- Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, et al. Recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy in the CABANA trial. *J Am College Cardiol*. 2020;75(25):3105–3118. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.065
- Sebag FA, Simeon E, Miled M, et al. Single-catheter simplified stepwise approach to persistent atrial fibrillation ablation: a feasibility study. *Arch Cardiovascular Diseases*. 2021; 114(11):707–714. doi: 10.1016/j.acvd.2021.06.012
- Yu HT, Kim IS, Kim TH, et al. Persistent atrial fibrillation over 3 years is associated with higher recurrence after catheter ablation. *J Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(2):457–464. doi: 10.1111/jce.14345
- Brooks S, Metzner A, Wohlmuth P, et al. Insights into ablation of persistent atrial fibrillation: lessons from 6-year clinical outcomes. *J Cardiovascular Electrophysiology*. 2018;29(2):257–263. doi: 10.1111/jce.13401
- Harlaar N, Oudeman MA, Trines SA, et al. Long-term follow-up of thoracoscopic ablation in long-standing persistent atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022;34(6):990–998. doi: 10.1093/icvts/ivab355
- Berger WR, Meulendijks ER, Limpens J, et al. Persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of invasive strategies. *Int J Cardiology*. 2019;(278):137–143. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.127
- Wang TK, Liao YW, Wang MT, et al. Catheter vs thoracoscopic ablation for atrial fibrillation: Meta-analysis of randomized trials. *J Arrhythmia*. 2020;36(4):789–793. doi: 10.1002/joa3.12394
- Gaita F, Scaglione M, Battaglia A, et al. Very long-term outcome following transcatheter ablation of atrial fibrillation. Are results maintained after 10 years of follow up? *Ep Europace*. 2018; 20(3):443–450. doi: 10.1093/europace/eux008
- Pison L, La Meir M, van Opstal J, et al. Hybrid thoracoscopic surgical and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am College Cardiol*. 2012;60(1):54–61. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.055
- Sunderland N, Maruthappu M, Nagendran M. What size of left atrium significantly impairs the success of maze surgery for atrial fibrillation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;13(3):332–338. doi: 10.1510/icvts.2011.271999
- Kurfir V, Mokráček A, Bulava A, et al. Two-staged hybrid treatment of persistent atrial fibrillation: Short-term single-centre results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(4):451–456. doi: 10.1093/icvts/ivt538
- Gehi AK, Mounsey JP, Pursell I, et al. Hybrid epicardial-endocardial ablation using a pericardioscopic technique for the treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(1):22–28. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.08.044
- Thosani AJ, Gerczuk P, Liu E, et al. Closed chest convergent epicardial-endocardial ablation of non-paroxysmal atrial fibrillation--A case series and literature review. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2013;2(1):65. doi: 10.15420/aer.2013.2.1.65
- Geršak B, Zembala MO, Müller D, et al. European experience of the convergent atrial fibrillation procedure: Multicenter outcomes in consecutive patients. *J Thoracic Cardiovascul Surg*. 2014;147(4):1411–1416. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.057
- Lee LS. Subxiphoid minimally invasive epicardial ablation (convergent procedure) with left thoracoscopic closure of the left atrial appendage. *Operative Techniques Thoracic Cardiovascul Surg*. 2018;23(4):152–165. doi: 10.1053/j.optechstcvs.2019.04.002
- Артюхина Е.А., Таймасова И.А., Ревিশвили А.Ш. Катетерная абляция предсердных аритмий у пациентов после торокаскопической абляции персистирующих форм фибрилляции предсердий // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 7. С. 28–33. [Artyukhina EA, Taimasova IA, Revishvili AS. Catheter ablation of atrial arrhythmias in patients after thoracoscopic ablation of persistent forms of atrial fibrillation. *Russian journal of cardiology*. 2020;25(7):28–33. (In Russ).] doi: 10.15829/1560-4071-2020-3655
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 7. С. 190–260. [Arakelyan MG, Bokeria LA, Vasilyeva EYu, et al. Fibrillation and atrial flutter. Clinical Guidelines 2020. *Russian journal of cardiology*. 2021;26(7):190–260. (In Russ).] doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–e444. doi: 10.1093/europace/eux274
- Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: A meta-analysis. *Ep Europace*. 2018;20(1):33–42. doi: 10.1093/europace/eux013
- Jeevanantham V, Ntim W, Navaneethan SD, et al. Meta-analysis of the effect of radiofrequency catheter ablation on left atrial size, volumes and function in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;105(9):1317–1326. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.046

33. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, et al. Nonpulmonary vein foci: Do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(7 p 2): 1631–1635. doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.t01-1-00243.x
34. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation.* 2010;122(2):109–118. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928903
35. Kapur S, Barbhuiya C, Deneke T, et al. Esophageal injury and atrioesophageal fistula caused by ablation for atrial fibrillation. *Circulation.* 2017;136(13):1247–1255. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.025827
36. Corrado D, Zorzi A. Risk of catheter ablation for atrial fibrillation. *JACC: Clin Electrophysiol.* 2017;3(12):1434–1436. doi: 10.1016/j.jacep.2017.07.002
37. Cox JL. The standard maze-III procedure. *Operative Techniques Thoracic Cardiovasc Surg.* 2000;5(1):2–22. doi: 10.1053/oi.2000.3677
38. La Meir M. New technologies and hybrid surgery for atrial fibrillation. *Rambam Maimonides Med J.* 2013;4(3):e0016. doi: 10.5041/RMMJ.10116
39. Syed FF, DeSimone CV, Friedman PA, et al. Left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *Heart Failure Clin.* 2016; 12(2):273–297. doi: 10.1016/j.ccl.2014.07.006
40. Van Laar C, Verberkmoes NJ, van Es HW, et al. Thoracoscopic left atrial appendage clipping: A multicenter cohort analysis. *JACC: Clin Electrophysiol.* 2018;4(7):893–901. doi: 10.1016/j.jacep.2018.03.009
41. Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): Results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J.* 2005;150(2):288–293. doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.054
42. Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: The PREVAIL trial. *J Am College Cardiol.* 2014;64(1): 1–12. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.029

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Зотов Александр Сергеевич**, к.м.н.;

адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28;  
e-mail: zotov.alex.az@gmail.com; eLibrary SPIN: 9315-6570;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0494-0211>

Соавторы:

**Хамнагадаев Игорь Алексеевич**, к.м.н.;

e-mail: i@khamnagadaev.ru; eLibrary SPIN: 6338-4990;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9247-4523>

**Сахаров Эмиль Романович**;

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

**Шелест Олег Олегович**;

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

**Белуосов Леонид Александрович**;

e-mail: 3127325@gmail.com; eLibrary SPIN: 6468-2750;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4917-1743>

**Коков Михаил Леонидович**;

e-mail: mikhaikokov@gmail.com;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4766-5213>

**Мичурова Марина Сергеевна**;

e-mail: michurovams@gmail.com; eLibrary SPIN: 5655-2328;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1495-5847>

**Булавина Ирина Андреевна**;

e-mail: doctoroibr@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6267-3724>

**Хабазов Роберт Иосифович**, д.м.н.;

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

**Мокрышева Наталья Георгиевна**, д.м.н., профессор,  
чл.-корр. РАН;

e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru;  
eLibrary SPIN: 5624-3875;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

**Троицкий Александр Витальевич**, д.м.н.;

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

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Aleksandr S. Zotov**, MD, PhD;

address: 28, Orekhovy blvd, Moscow, 115682, Russia;  
e-mail: zotov.alex.az@gmail.com; eLibrary SPIN: 9315-6570;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0494-0211>

Co-authors:

**Igor A. Khamnagadaev**, MD, PhD;

e-mail: i@khamnagadaev.ru; eLibrary SPIN: 6338-4990;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9247-4523>

**Emil R. Sakharov**, MD;

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

**Oleg O. Shelest**, MD;

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

**Leonid A. Belousov**;

e-mail: 3127325@gmail.com; eLibrary SPIN: 6468-2750;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4917-1743>

**Mikhail L. Kokov**, MD;

e-mail: mikhaikokov@gmail.com;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4766-5213>

**Marina S. Michurova**;

e-mail: michurovams@gmail.com; eLibrary SPIN: 5655-2328;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1495-5847>

**Irina A. Bulavina**, MD;

e-mail: doctoroibr@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6267-3724>

**Robert I. Khabazov**, MD, PhD;

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

**Natalya G. Mokrysheva**, MD, PhD, Professor,  
Correspondent member of the RAS;

e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru;  
eLibrary SPIN: 5624-3875;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

**Aleksandr V. Troitskiy**, MD, PhD;

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕТРОГРАДНОЙ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОЙ ТЕХНИКИ

Т.М. Алиев<sup>1</sup>, Н.В. Загородний<sup>2</sup>, А.П. Призов<sup>1,2</sup>, Ф.Л. Лазко<sup>1,2</sup>, А.А. Ахпашев<sup>3</sup>, Е.А. Беляк<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница имени В.М. Буянова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

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

**Обоснование.** Переломы дистального отдела бедренной кости являются достаточно распространенной проблемой в травматологии, могут быть следствием как высокоэнергетической травмы, так и бытовой низкоэнергетической травмы у пожилых пациентов на фоне сопутствующего остеопороза. Консервативное лечение таких переломов, как правило, бесперспективно, а оперативное — остается непростой задачей для травматологов-ортопедов как в техническом плане, так и в связи с высоким риском осложнений. Существуют разные хирургические методики с использованием пластин и штифтов, однако единой концепции не выработано до сих пор. **Цель исследования** — сравнительный анализ методов интрамедуллярного ретроградного остеосинтеза и накостного остеосинтеза в лечении переломов дистального отдела бедренной кости. **Методы.** В работе представлена оценка результатов лечения 46 пациентов, которым был выполнен остеосинтез внутрисуставных переломов дистального отдела бедренной кости с использованием интрамедуллярного ретроградного штифта, по следующим параметрам: продолжительность операции и количество времени, прошедшее с момента травмы до операции; интраоперационная кровопотеря и функция коленного сустава. **Результаты.** В среднем время операции с использованием ретроградного бедренного штифта составляло 45 мин. Уменьшение продолжительности операции улучшало функциональные результаты лечения. Сокращение времени операции при установке ретроградного интрамедуллярного штифта было обусловлено относительно простой техникой установки данного вида фиксатора и использованием малоинвазивных доступов. Через год после операции средний показатель клинической оценки по шкале оценки функции коленного сустава (KSS knee score) составил 78 (64–85) баллов, а функциональный результат 85 (68–89) баллов; выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 3,1 см (1,3–4,2), сгибание в коленном суставе — 105° (88–120). После операции у пациентов наблюдался ряд осложнений: тромбоз вен нижних конечностей (у 6 пациентов; 13,1%), формирование ложного сустава (у 3; 6,5%), артроз коленного сустава I стадии (у 36; 78,2%), артроз II стадии (у 10; 21,8%). Через 3,5 года после операции ни у одного пациента не возникло необходимости в эндопротезировании коленного сустава. **Заключение.** Ретроградный интрамедуллярный остеосинтез при переломах дистального отдела бедренной кости типа С способствует началу ранней реабилитации, полному восстановлению функции коленного сустава и консолидации перелома, является эффективным методом лечения.

**Ключевые слова:** переломы; дистальный отдел бедренной кости; ретроградный (интрамедуллярный) остеосинтез.

**Для цитирования:** Алиев Т.М., Загородний Н.В., Призов А.П., Лазко Ф.Л., Ахпашев А.А., Беляк Е.А. Результаты хирургического лечения внутрисуставных переломов дистального отдела бедренной кости с использованием ретроградной интрамедуллярной техники. *Клиническая практика*. 2022;13(4):51–59. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract112466>

Поступила 09.11.2022

Принята 03.12.2022

Опубликована 30.12.2022

### ОБОСНОВАНИЕ

Частота изолированных переломов дистального отдела бедренной кости составляет примерно 6% от всех повреждений бедренной кости [1, 2]. Однако у пострадавших с множественными и соче-

танными повреждениями подобный тип переломов встречается чаще и составляет от 13 до 17% от общего числа переломов бедренной кости.

Переломы дистального отдела бедренной кости встречаются в любом возрасте, чаще у лиц пожи-

# RESULTS OF THE SURGICAL TREATMENT OF INTRA-ARTICULAR FRACTURES OF THE DISTAL FEMUR USING A RETROGRADE INTRAMEDULLARY TECHNIQUE

T.M. Aliev<sup>1</sup>, N.V. Zagorodniy<sup>2</sup>, A.P. Prizov<sup>1, 2</sup>, F.L. Lazko<sup>1, 2</sup>, A.A. Akhpashev<sup>3</sup>, E.A. Belyak<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Moscow City Clinical Hospital in honor of V.M. Buyanov, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

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

**Background:** Distal femoral fractures are a widely spread problem in traumatology, which can be caused by both a high-energy trauma and a low-energy trauma in senile patients with osteoporosis. The conservative treatment shows little promise. The surgical treatment of patients is still a challenge for orthopedic surgeons regarding both the technical aspect and a high risk of complications. There are several surgical methods with the use of plates and nails, but there is still no universal conception of the surgical treatment. **Aim:** comparative analysis of methods of intramedullary retrograde osteosynthesis and bone osteosynthesis in the treatment of fractures of the distal femur. **Methods:** In this study, we evaluated the treatment results of 46 patients who underwent osteosynthesis for intraarticular fractures of the distal femur using an intramedullary retrograde nail. The evaluation was carried out based on such parameters as the duration of the operation and the time from the moment of injury to the operation, the intraoperative blood loss and the function of the knee joint. On average, the operation time using a retrograde femoral nail was 45 minutes. Reducing the duration of the operation improved the functional results of the treatment. Reducing the operation time when installing a retrograde intramedullary nail was achieved with a relatively simple technique for installing this type of a fixator and the use of minimally invasive approaches. **Results:** On average, the operation time using a retrograde femoral nail was 45 minutes. Reducing the duration of the operation improved the functional results of treatment. Reducing the operation time when installing a retrograde intramedullary nail was due to a relatively simple technique for installing this type of fixator and the use of minimally invasive approaches. One year after the surgery, the following mean values were achieved: 78 (64–85) points according to the KSS knee score, 85 (68–89) points according to the KSS function score, 3.1 (1.3–4.2) cm for the severity of pain syndrome according to the VAS scale, 105 (88–120) degrees for the flexion in the knee joint. However, a number of post-op complications were observed: deep vein thrombosis of lower extremities was found in 6 (13.1%) patients, formation of a false-joint was seen in 3 (6.5%) patients, 1st grade arthritis of the knee joint was detected in 36 patients (78.2%), 2nd grade arthritis was observed in 10 patients (21.8%). 3rd grade arthritis was not detected. 3.5 years after the operation, none of the patients needed a knee joint replacement. **Conclusion:** Retrograde intramedullary osteosynthesis in type C distal femoral fractures promotes early rehabilitation, a complete recovery of the knee joint function and healing of the fracture, and represents an effective method of treatment.

**Keywords:** fractures; distal femur; retrograde (intramedullary) osteosynthesis.

**For citation:** Aliev TM, Zagorodniy NV, Prizov AP, Lazko FL, Akhpashev AA, Belyak EA. Results of the Surgical Treatment of Intra-Articular Fractures of the Distal Femur Using a Retrograde Intramedullary Technique. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):51–59. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract112466>

Submitted 09.11.2022

Revised 03.12.2022

Published 30.12.2022

лого возраста, которые страдают остеопорозом и соматическими сопутствующими заболеваниями. У молодых пациентов подобные переломы являются в основном следствием высокоэнергетического воздействия (дорожно-транспортное происшествие, падение с высоты) и сопровождаются травматическими повреждениями других сегментов [3, 4]. В связи с увеличением мобильности населения и увеличением продолжительности жизни частота подобных переломов тоже увеличивается. Y. Harder и соавт. [5] при анализе 38 000 случаев переломов

бедренной кости выявили повреждения дистальной ее части у 8% пациентов (2165 случаев).

К сожалению, результаты оперативного лечения переломов дистального отдела бедренной кости часто бывают неутешительными из-за замедленной консолидации или формирования ложных суставов (6,0%) в зоне перелома, инфекционных осложнений (2,7%), а также развития посттравматического артроза и тугоподвижности коленного сустава. Инфекционные осложнения встречались в 2,7%, миграция металлоконструкций — в 3,3%, что принуж-

дало коллег в 16,8% случаев прибегать к повторным хирургическим вмешательствам [1, 2]. Осложнения оперативного лечения переломов данной локализации, особенно у пациентов трудоспособного возраста, часто (18%) приводят к инвалидизации, что является серьезной социальной проблемой [2].

Остеосинтез с использованием накостных пластин или интрамедуллярных штифтов является золотым стандартом лечения пациентов с вне- и внутрисуставными переломами дистального отдела бедренной кости [6, 7]. В районных больницах, не обеспеченных металлоконструкциями и электронно-оптическими преобразователями, врачи с недостатком хирургического опыта используют методики скелетного вытяжения и гипсовых повязок, а также применяют внеочаговые методы остеосинтеза: спицевые, стержневые и спице-стержневые аппараты наружной фиксации. Подходы к выбору способа остеосинтеза (накостный или интрамедуллярный) при переломах дистального отдела бедренной кости продолжают активно обсуждаться в литературе [6, 8], при этом в источниках отсутствует информация о функциональных результатах лечения пациентов, которым был выполнен интрамедуллярный остеосинтез, с достаточной выборкой и длительным периодом наблюдения. Не определены показания к использованию интрамедуллярного ретроградного штифта при переломах данной локализации.

**Цель исследования.** Мы проанализировали наш опыт применения интрамедуллярного ретроградного остеосинтеза переломов дистального отдела бедренной кости и сравнили его с методом накостного остеосинтеза.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Ретроспективное исследование.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** пациенты с внутрисуставными переломами типа С по классификации АО, оперированные с использованием ретроградной интрамедуллярной техники.

**Критерии невключения:** пациенты с переломами дистального отдела бедренной кости, оперированные другими методами остеосинтеза.

**Критерии исключения:** пациенты, с которыми была утеряна связь после операции.

### Условия проведения

Выполнен анализ результатов лечения пациентов с внутрисуставными переломами дистального отде-

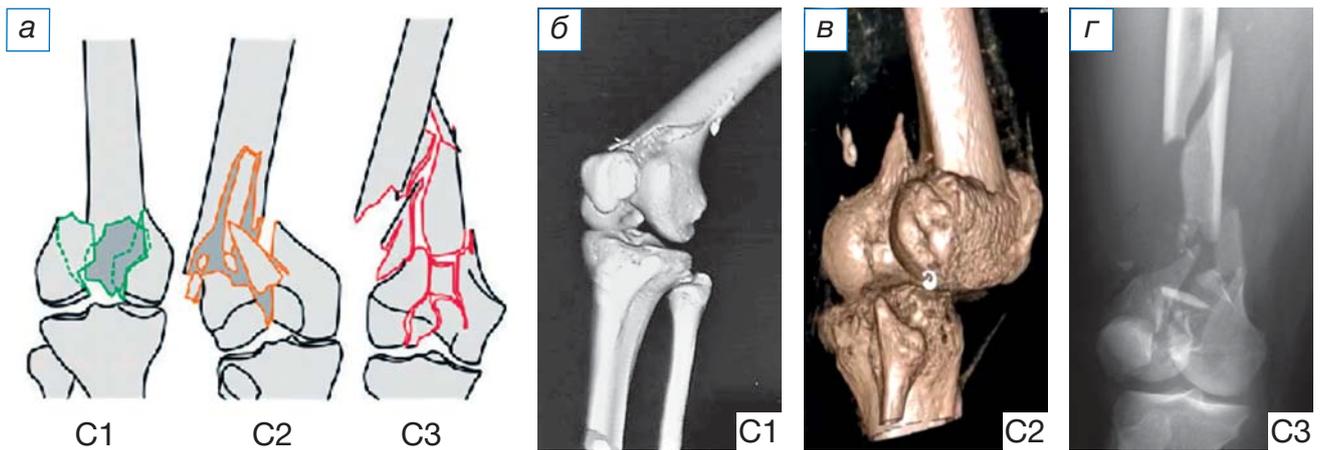
ла бедренной кости, которые находились в травматологических отделениях двух московских городских клинических больниц (ГКБ им. А.К. Ерамишанцева и ГКБ им. В.М. Буянова) в период с 2017 по 2021 г.

### Описание медицинского вмешательства

Травмы были получены пациентами в результате дорожно-транспортных происшествий и падений с высоты (кататравмы), а также в результате падения в бытовых условиях на фоне сопутствующего остеопороза (низкоэнергетические травмы).

После оценки общего состояния (наличие или отсутствие травматического шока и других повреждений) у пострадавшего оценивали пульсацию на тыльной артерии стопы (*a. dorsalis pedis*) и определяли амплитуду движений в голеностопном суставе с целью диагностики состояния периферических магистральных нервов и артерий. Исследовали состояние кожных покровов и мягких тканей, а также наличие или отсутствие крови в коленном суставе (гемартроз). Во всех случаях проводили ультразвуковое ангиосканирование сосудов нижних конечностей. В предоперационном периоде всем пациентам выполняли компьютерную томографию в режиме 3D-реконструкции.

**Методики остеосинтеза.** Мы пользовались общепризнанной в Европе классификацией АО (*Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen — Ассоциация по изучению остеосинтеза*) для определения характера перелома дистального отдела бедренной кости (ДОБК). Выбор методики остеосинтеза перелома дистального отдела бедра зависел от характера перелома, возраста пациента, объема конечности, давности травмы, общего состояния и сопутствующих повреждений, наличия хронических заболеваний у пациента, оснащенности операционной электронно-оптическим преобразователем и имплантатами. Внутренний остеосинтез проводили лишь после противошоковой терапии, стабилизации гемодинамики и общего состояния пострадавшего. При переломах ДОБК типа С (по классификации АО; рис. 1) мы использовали интрамедуллярные штифты и ретроградную технику. Методика остеосинтеза переломов ДОБК зависела от структуры костной ткани и наличия целостного или оскольчатого характера переломов мышечков дистального фрагмента бедра. При использовании ретроградной техники остеосинтеза штифтом переломов типа С применяли интрамедуллярный остеосинтез после предварительной репозиции и фиксации мышечков винтами.



**Рис. 1.** Классификация переломов костей по АО (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen): а — графическое изображение; переломы типа С по классификации АО: б — простой внутрисуставной, простой метафизарный; в — простой внутрисуставной, сложный метафизарный; г — оскольчатый внутрисуставной.

**Fig. 1.** C-type fractures according to the AO classification (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen): а — Grafik; C-type fractures according to AO classification: б — simple intraarticular, simple metaphyseal; в — simple intraarticular, complex metaphyseal; г — comminuted intraarticular.

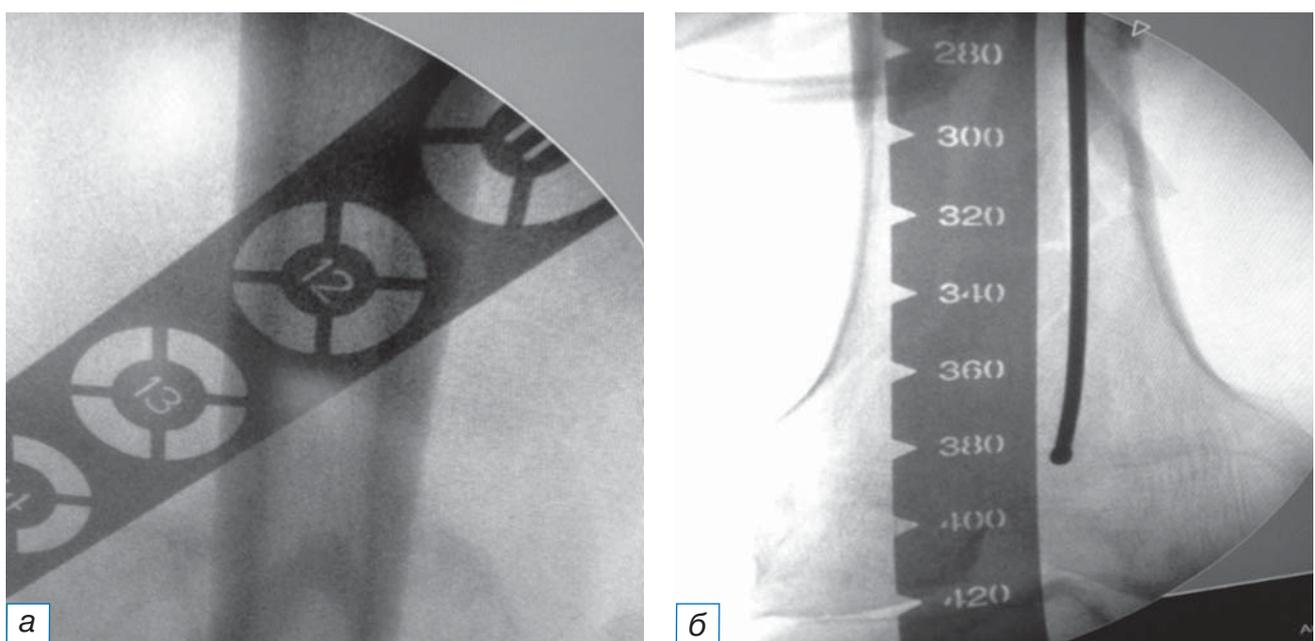
**Хирургическая техника.** Это наиболее важный этап в лечении пациентов с переломами ДОБК, от которого зависят, в том числе, анатомические и функциональные результаты. Ниже приведено краткое изложение технологии и этапы проведения операции.

С учетом того, что после перелома, особенно при оскольчатом типе повреждения мыщелков бедра, достаточно трудно определить размеры штифта и винтов, используемых для остеосинтеза, в предоперационном периоде мы пользовались

рентгеноконтрастной линейкой с целью уточнения ширины наиболее узкой части на дистальном отделе неповрежденной бедренной кости (рис. 2).

Операции производили под спинальным обезболиванием. Ногу укладывали в согнутом (на 30°) положении коленного сустава на рентгенопрозрачный валик: такая укладка способствует расслаблению мышц задней группы голени и репозиции фрагментов бедра (рис. 3).

Первым этапом выполняли фиксацию перелома мыщелков стягивающими винтами спереди и сза-



**Рис. 2.** Определение размеров требуемого фиксатора с помощью шаблонов (а, б).

**Fig. 2.** Determining the implant size with use of a template (а, б).



**Рис. 3.** Укладка пациента на столе.

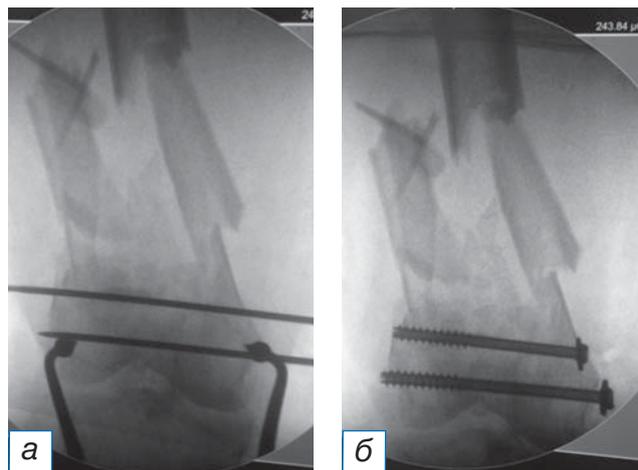
**Fig. 3.** Positioning a patient on the table.

ди от предполагаемой траектории введения штифта после предварительной их репозиции с интраоперационным использованием тазовых щипцов (рис. 4). Из малоинвазивного разреза (до 3 см) сбоку от собственной связки надколенника осуществляли доступ в коленный сустав для проведения направляющей спицы (рис. 5). Затем определяли точку в межмыщелковой ямке, анатомическую ось и траекторию (так называемый угол атаки) для введения ретроградного штифта. Чтобы избежать ятрогенного повреждения крестообразных связок, сначала проводили спицу, ориентируясь на бо-



**Рис. 5.** Доступ при использовании ретроградной техники.

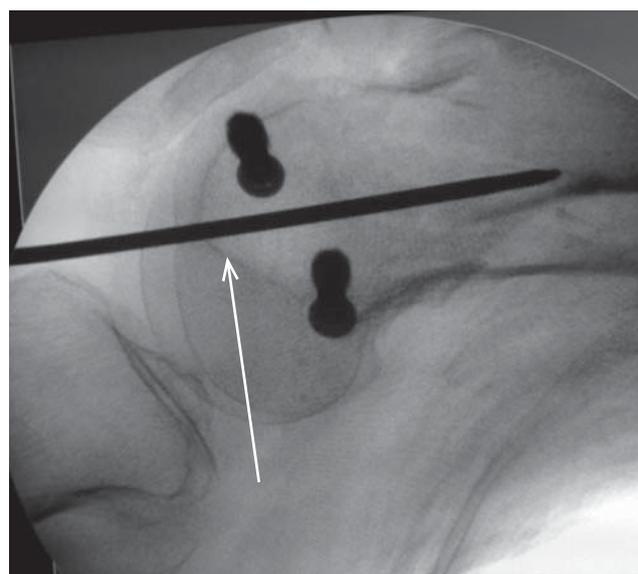
**Fig. 5.** Approach when applying the retrograde technique.



**Рис. 4.** Этапы фиксации перелома мыщелков бедренной кости стягивающими винтами (а, б).

**Fig. 4.** Stages of fixation of the femoral condyles fracture with cannulated screws (а, б).

вом рентгеновском снимке, полученном с помощью электронно-оптического преобразователя, верхнего края линии Blumensaat, а затем выполняли заведение штифта по данной направляющей спице. Все этапы выполнялись под контролем электронно-оптического преобразователя (рис. 6). При правильном введении штифта происходит «саморепозиция» отломков в анатомически правильном отношении, без варусной или вальгусной деформации ДОБК. При необходимости для этого используют поляризирующие винты. Дальнейшая хирургическая техника описана в клинических примерах.



**Рис. 6.** Точка введения направляющей спицы (стрелка) в боковой проекции над линией Blumensaat.

**Fig. 6.** The point of the guiding wire entry in the lateral view superior to the Blumensaat line.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Проанализированы результаты лечения 46 пациентов с внутрисуставными переломами дистального отдела бедренной кости, полученными в результате падений в быту на фоне сопутствующего остеопороза ( $n=17$ ) или при дорожно-транспортных происшествиях и падениях с высоты ( $n=29$ ), при этом кататравмы сопровождались бóльшим повреждением кости и мягких тканей.

Средний возраст в группе составил 58 (от 31 до 68) лет. Женщин было 25 (54,3%), мужчин — 21 (45,7%). Среднее время до операции составило 2,5 сут (от 18 ч до 7 сут).

### Основные результаты исследования

Всем 46 пациентам выполнен остеосинтез перелома мыщелков бедренной кости с использованием ретроградного интрамедуллярного штифта. Средняя продолжительность оперативного вмешательства 45 мин (от 32 до 62 мин). Функциональные результаты по шкалам и амплитуда сгибания в коленном суставе в отдаленном послеоперационном периоде представлены в табл. 1.

С целью профилактики контрактуры и тугоподвижности коленного сустава на следующий день после операции пациенты начинали выполнять пассивные движения в коленном суставе. Постоянными упражнениями для пациентов являлись сокращения прямой мышцы бедра с движением надколенника («танец» надколенника). В ближайшие дни после операции пациенты начинали ходьбу на костылях с дозированной нагрузкой на оперированную конечность. Время и интенсивность нагрузки зависели от характера перелома, степени стабильности остеосинтеза, качества кости и возраста, а также от мотивации самого пациента. Лечебную физкультуру в доступных и допустимых вариациях мы рекомендовали всем пациентам пос-

ле операции до полного восстановления функции коленного сустава и опорной функции конечности.

### Клинический пример

*О пациенте.* Пациентка В., 62 года. Травма в результате дорожно-транспортного происшествия (пассажир). Диагноз: «Закрытый оскольчатый перелом дистального отдела правой бедренной кости (33C2), сочетанная травма» (рис. 7).

*Из анамнеза:* остеосинтез перелома проксимального отдела правой большеберцовой кости двумя пластинами выполнен 5 лет назад.

*Обстоятельства травмы.* Доставлена в приемное отделение клиники через 28 мин с момента получения автомобильной травмы.

*Лечение и прогноз.* Госпитализирована в реанимационное отделение с целью проведения противошоковой терапии. После стабилизации общего состояния выполнен ретроградный интрамедуллярный остеосинтез дистального отдела бедренной кости. Послеоперационный период протекал гладко. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением. Ходьба с дозированной нагрузкой при помощи костылей разрешена после 2-го дня операции. Через 6 мес после операции угол сгибания в коленном суставе составил  $106^\circ$ , разгибание — полное. Болевых ощущений пациентка не отмечает.

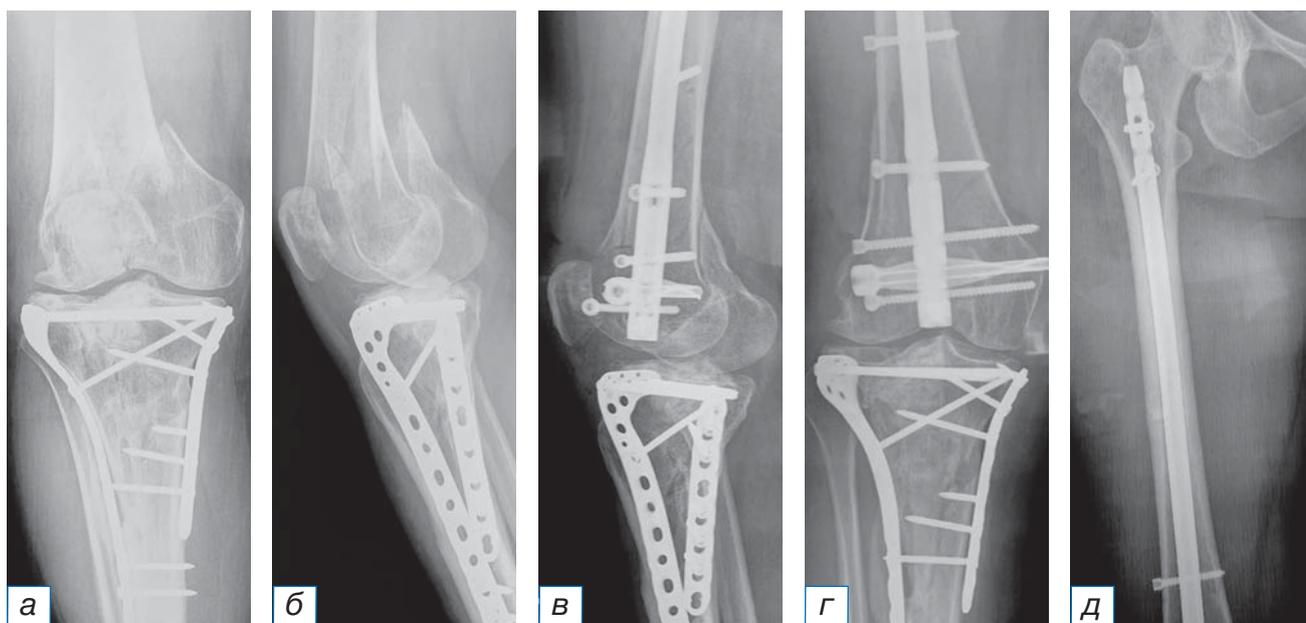
### Резюме основных результатов исследования

Таким образом, пациенты после интрамедуллярного остеосинтеза переломов мыщелков бедренной кости демонстрируют отличные и хорошие функциональные показатели в отдаленном периоде. Продолжительность оперативного лечения составила не более 45 мин, а время с момента травмы до момента операции — 2,5 сут. Уменьшение продолжительности операции способствовало лучшим функциональным результатам лечения.

Таблица 1 / Table 1

**Функциональные показатели пациентов в отдаленном послеоперационном периоде (приведены средние показатели через 1 год после ретроградного интрамедуллярного остеосинтеза) / Functional results of patients at a long-term follow-up after the surgery (the mean values are given for 1 year post-retrograde intramedullary osteosynthesis)**

Показатель	Через 1 год
Шкала KSS knee score, балл	78 (64–85)
Шкала KSS function score, балл	85 (68–89)
Выраженность болевого синдрома по ВАШ, см	3,1 (1,3–4,2)
Величина сгибания в коленном суставе, град.	105 (88–120)



**Рис. 7.** Рентгенограммы пациентки 62 лет с диагнозом закрытого оскольчатого перелома дистального отдела правой бедренной кости до операции (а) и после оперативного лечения (б–д).

**Fig. 7.** Radiographs of the 62-year-old patients with a diagnosis of a closed comminuted fracture of the distal right of femoral bone before (a) and after the surgery (б–д).

**Осложнения.** Мы наблюдали ряд развившихся осложнений после интрамедуллярного остеосинтеза в раннем и позднем послеоперационном периодах. Так, тромбоз вен нижних конечностей был выявлен у 6 (13,1%) пациентов. По поводу тромбоза вен проводилось консервативное лечение (антикоагулянтная терапия, эластичное бинтование, активизация).

Формирование ложного сустава после интрамедуллярного остеосинтеза выявлено у 3 пациентов через один год с момента выполнения оперативного вмешательства. В дальнейшем у 2 пациентов сращение было достигнуто за счет динамизации штифта, повторное оперативное лечение с удалением металлофиксатора и выполнением реостеосинтеза потребовалось в одном случае. Неврологических осложнений не было. Артроз коленного сустава I стадии был выявлен у 36 (78,2%) пациентов, артроз II стадии — у 10 (21,8%), артроз III стадии не выявлен ни у одного из пациентов. Через 3,5 года после операции ни один пациент не нуждался в эндопротезировании коленного сустава.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В кадаверном биомеханическом исследовании О. Ваґси и соавт. (2015) [9] продемонстрировали бóльшую стабильность одномоментного использования интрамедуллярного штифта и наkostной пластины в сравнении с изолированным штифтом

или пластиной. L. Messariello и соавт. [10] в 2021 г. опубликовали свои результаты лечения 90 пациентов с переломами дистальных отделов бедренной кости и не обнаружили клинической разницы между типом остеосинтеза — блокируемым ретроградным интрамедуллярным, неблокируемым ретроградным интрамедуллярным и наkostным остеосинтезом пластиной. K. Garala и соавт. [11] в 2022 г. сравнили 2 группы пациентов с изолированным наkostным остеосинтезом блокируемой пластиной — в одной ( $n=40$ ) и комбинированным остеосинтезом пластиной и штифтом — в другой ( $n=27$ ). Во второй группе отмечалась более высокая частота сращения перелома, в том числе в связи с ранней осевой нагрузкой на нижнюю конечность.

Анализ собственных результатов лечения пациентов с внутрисуставными переломами дистального отдела бедренной кости показал, что при изолированном использовании интрамедуллярных фиксаторов интраоперационная кровопотеря крайне незначительна, а время операции не превышает 45 мин. Согласно нашему опыту, при изолированном интрамедуллярном остеосинтезе переломов дистального отдела бедренной кости первичная стабильная фиксация отломков позволяет рано и активно, по сравнению с наkostным остеосинтезом, выполнять движения в коленном суставе и дает осевую нагрузку на конечность, что сокращает сроки реабилитации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из анализа данных литературы и собственных отдаленных результатов лечения, мы пришли к выводу, что для начала ранней реабилитации, полного восстановления функции коленного сустава и консолидации перелома рекомендуется выполнение ретроградного интрамедуллярного остеосинтеза при переломах дистального отдела бедренной кости типа С.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От каждого пациента, принимавшего участие в исследовании, получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его данных и изображений в научных целях в медицинском журнале «Клиническая практика», включая его электронную версию.

## INFORMED CONSENT

We received from all the patients, who took participation in the study, written informed permission for the publication of their data and pictures in medical journal "Journal of Clinical Practice", including its electronic version.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Е.А. Беляк, Т.М. Алиев — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Ф.Л. Лазко — концепция и дизайн исследования; Н.В. Загородний — редактирование; А.П. Призов — статистическая обработка; А.А. Ахпашев — написание текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** Е.А. Belyak, Т.М. Aliev — conception and design of the study, data collection, writing and editing the manuscript; F.L. Lazko — conception and design of the study; N.V. Zagorodniy — editing the manuscript; A.P. Prizov — statistical analysis; A.A. Akhpashev — writing the manuscript. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

**Funding source.** The study had no sponsorship.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Соколов В.А., Бялик Е.И., Такиев А.Т., и др. Оперативное лечение переломов дистального отдела бедра у пострадавших с сочетанной и множественной травмой // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2004. Т. 11, № 1. С. 20–26. [Sokolov VA, Byalik EI, Takiev AT, et al. Surgical treatment of distal femur fractures in patients with concomitant and multiple injury. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2004;11(1):20–26. (In Russ.)] doi: 10.17816/vto200411120-26
- Панков И.О., Рябчиков И.В., Емелин А.Л. Чрескостный остеосинтез при лечении внутрисуставных переломов области коленного сустава // *Практическая медицина*. 2017. № 7. С. 89–93. [Pankov IO, Ryabchikov IV, Emelin AL. Transosseous osteosynthesis in the treatment of intra-articular fractures of the knee joint area. *Practical medicine*. 2017;(7):89–93. (In Russ.)]
- Сергеев С.В., Чибриков А.Г., Гришанин О.Б., Матвеев В.С. Ретроградный блокирующий интрамедуллярный остеосинтез при переломах бедренной кости // *Вестник ортопедии, травматологии и протезирования*. 2017. № 3. С. 19–23. [Sergeev SV, Chibrikov AG, Grishanin OB, Matveev VS. Retrograde blocking intramedullary osteosynthesis in femoral fractures. *Bulletin of Orthopedics, Traumatology and Prosthetics*. 2017;(3):19–23. (In Russ.)]
- Черняев С.Н., Неверов В.А., Хромов А.А., и др. Применение блокирующего остеосинтеза при метафизарных переломах бедренной кости // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2018. Т. 167, № 6. С. 55–58. [Chernyaev SN, Neverov VA, Khromov AA, et al. The use of blocking osteosynthesis in metaphyseal femoral fractures. *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov*. 2018;167(6):55–58. (In Russ.)]
- Harder Y, Martinet O, Barraud GE, et al. The mechanics of internal fixation of fractures of the distal femur: A comparison of the condylar screw (DCS) with the condylar plate (CP). *Injury*. 2017;30(1):31–39. doi: 10.1016/s0020-1383(99)00124-2
- Ito K, Grass R, Zwipp H. Internal fixation of supracondylar femoral fractures: Comparative biomechanical performance of the 958 plate and two retrograde nails. *J Orthop Trauma*. 2016;4:259–266. doi: 10.1097/00005131-199805000-00008
- Iannaccone WM, Bennet FS, DeLong WG, et al. Initial experience with the treatment of supracondylar femoral fractures using the supracondylar nail: A preliminary report. *J Orthop Trauma*. 1994;8(4):322–327. doi: 10.1097/00005131-199408000-00008
- Crist DB, Della Rocca JG, Murtha MY. Treatment of acute distal femur fractures. *Orthopedics*. 2008;31(7):681–690. doi: 10.3928/01477447-20110505-08
- Başçı O, Karakaşlı A, Kumtepe E, et al. Combination of anatomical locking plate and retrograde intramedullary nail in distal femoral fractures: Comparison of mechanical stability. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi*. 2015;26(1):21–26. doi: 10.5606/ehc.2015.06
- Meccariello L, Bisaccia M, Ronga M, et al. Locking retrograde nail, non-locking retrograde nail and plate fixation in the treatment of distal third femoral shaft fractures: Radiographic, bone densitometry and clinical outcomes. *J Orthop Traumatol*. 2021;22(1):33. doi: 10.1186/s10195-021-00593-9
- Garala K, Ramoutar D, Li J, et al. Distal femoral fractures: A comparison between single lateral plate fixation and a combined femoral nail and plate fixation. *Injury*. 2022;53(2):634–639. doi: 10.1016/j.injury.2021.11.011

## 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:

**Алиев Темирлан Мухтарович**;  
е-mail: atm.travma@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9280-3449>

**Загородний Николай Васильевич**, д.м.н.,  
профессор, чл.-корр. РАН;  
е-mail: zagorodniy51@mail.ru; eLibrary SPIN: 6889-8166;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6737-9772>

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

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

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

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

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

Co-authors:

**Temirlan M. Aliev**;  
е-mail: atm.travma@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9280-3449>

**Nikolai V. Zagorodniy**, MD, PhD,  
Corresponding Member of the RAS;  
е-mail: zagorodniy51@mail.ru; eLibrary SPIN: 6889-8166;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6737-9772>

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

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

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

## САРКОПЕНИЧЕСКОЕ ОЖИРЕНИЕ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

А.А. Зуйкова, В.И. Шевцова, А.Н. Шевцов, А.С. Кургузова

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

*Саркопения представляет собой многофакторный синдром с недостаточно изученным патогенезом и проявляется генерализованной потерей мышечной массы и силы скелетных мышц. Несмотря на то, что саркопения относится к факторам риска смертности и инвалидизации, особенно у лиц пожилого возраста, диагностируется патология редко. Отсутствие единообразных критериев постановки диагноза и свойственная пожилым людям коморбидность создают трудности в дифференциальной диагностике данного состояния. Наиболее часто саркопения сочетается с эндокринными патологиями, такими как ожирение и сахарный диабет. Ускоренное снижение мышечной массы приводит к уменьшению чувствительности к инсулину, следствием чего является инсулинорезистентность, которая в свою очередь приводит к избыточному накоплению жировой ткани — саркопеническому ожирению. Результаты исследований указывают на более высокий риск развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза среди людей с саркопеническим ожирением, в отличие от людей с простым ожирением или саркопенией. Порочный круг, состоящий из возрастных изменений скелетных мышц, ожирения и нарушения регуляции уровня глюкозы, ведет к более тяжелому течению заболеваний и негативному влиянию на продолжительность жизни людей. В связи с тем, что в настоящий момент нет четких критериев диагностики саркопенического ожирения, нет и однозначных данных о его распространенности. Требуется поиск современных методов исследования, профилактики и лечения данного состояния.*

**Ключевые слова:** саркопеническое ожирение; сахарный диабет; инсулинорезистентность; старение.

**Для цитирования:** Зуйкова А.А., Шевцова В.И., Шевцов А.Н., Кургузова А.С. Саркопеническое ожирение у коморбидных пациентов. *Клиническая практика*. 2022;13(4):60–67.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract112438>

Поступила 08.11.2022

Принята 01.12.2022

Опубликована 30.12.2022

## SARCOPENIC OBESITY IN COMORBID PATIENTS

A.A. Zuiкова, V.I. Shevcova, A.N. Shevcov, A.S. Kurguzova

Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

*Sarcopenia is a multifactorial syndrome with an insufficiently studied pathogenesis, manifested by a generalized loss of muscle mass and skeletal muscle strength. Despite the fact that sarcopenia is a risk factor for mortality and disability, especially in the elderly, this pathology is rarely diagnosed. The lack of the uniform criteria for the diagnosis and comorbidity of the elderly patients create difficulties in the differential diagnosis of this condition. Sarcopenia is most often combined with endocrine pathologies, such as obesity and diabetes mellitus. An accelerated decrease in the muscle mass leads to a decrease in insulin sensitivity, resulting in insulin resistance, which, in turn, leads to the excessive accumulation of adipose tissue — sarcopenic obesity. The results of the studies indicate a higher risk of metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis among individuals with sarcopenic obesity, as opposed to those with simple obesity or sarcopenia. A vicious circle consisting of age-related changes in the skeletal muscles, obesity and impaired glucose regulation leads to a more severe course of diseases and a negative impact on a person's life expectancy. Due to the fact that there are presently no clear criteria for the diagnosis of sarcopenic obesity, there are no unambiguous data on its prevalence. A search for the modern methods of research, prevention and treatment of this condition is required.*

**Keywords:** sarcopenic obesity; diabetes mellitus; insulin resistance; aging.

**For citation:** Zuiкова AA, Shevcova VI, Shevcov AN, Kurguzova AS. Sarcopenic Obesity in Comorbid Patients. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):60–67. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract112438>

Submitted 08.11.2022

Revised 01.12.2022

Published 30.12.2022

## ВВЕДЕНИЕ

По прогнозам экспертов ООН, к 2050 году число пожилых людей в мире составит 2,1 млрд человек. Люди в возрасте старше 65 лет — самая быстрорастущая категория населения в настоящее время [1]. С возрастом растет количество интеркуррентных заболеваний среди лиц пожилого и старческого возраста, следовательно, ухудшается качество их жизни: теряется способность к самообслуживанию и социальному функционированию.

Инволютивные процессы ведут к формированию гериатрических синдромов. В последнее время внимание уделяется таким состояниям, как саркопения и саркопеническое ожирение. Состояние активного увеличения объема абдоминального жира в организме и одновременного уменьшения количества и размера мышечных волокон названо «саркопеническим ожирением» [2].

У людей старше 65 лет саркопения признана одним из пяти основных факторов риска смертности [3]. Сочетание саркопении и таких патологий, как ожирение, сахарный диабет, дефицит витамина D, остеопороз, ухудшает прогноз продолжительности жизни пожилых людей [4].

В результате семилетнего исследования iSIRENTE среди жителей горной общины Центральной Италии было выявлено, что саркопения, независимо от сопутствующих патологий, значительно влияет на продолжительность жизни. Так, у лиц в возрасте 80–85 лет с саркопенией риск смерти от любой причины был более высоким [5].

Развитие саркопенического ожирения связано с недостаточной двигательной активностью, накоплением жировой ткани и снижением потребления белка с возрастом. Снижение мышечной силы у пожилых людей в процессе старения обуславливает снижение скорости ходьбы и уменьшение высокоинтенсивной физической активности. После 30 лет начинается постепенная потеря мышечной ткани и параллельное увеличение веса за счет накопления висцерального жира и подкожно-жировой клетчатки. Со снижением массы скелетной мускулатуры снижается и скорость обмена веществ: с 20 до 70 лет жизни — на 30% [6].

**Цель обзора** — проинформировать работников здравоохранения о различных аспектах развития саркопенического ожирения при основных коморбидных заболеваниях.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САРКОПЕНИЧЕСКОГО ОЖИРЕНИЯ

На данный момент нет четких данных о распространенности саркопенического ожирения в мире, так как для диагностики данного состояния используются различные методы исследования. Неспецифические симптомы саркопенического ожирения, такие как усталость и слабость, не являются причиной для обращения за медицинской помощью. Это приводит к противоречивости данных по распространенности данного заболевания и слабой осведомленности медицинских работников о данной патологии.

Среди лиц в возрасте 60–70 лет саркопения встречается в 5–13% наблюдений, у людей старше 80 лет — в 50% [1]. Данные систематического обзора утверждают, что доля лиц с саркопеническим ожирением в неазиатских странах больше, чем в азиатских: 11% у мужчин и 13% у женщин в неазиатских странах против 10 и 9% соответственно в азиатских странах. Исследователи утверждают, что данные зависят от того, какой метод использовался для постановки диагноза саркопенического ожирения — биоэлектрический импедансный анализ (bioelectric impedance analysis, BIA) или двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA). Так, при использовании метода BIA распространенность саркопенического ожирения была выше у мужчин в неазиатской подгруппе, чем в азиатской (19 против 10%). В свою очередь, при использовании метода DXA саркопеническим ожирением страдали 9% азиатских мужчин и 6% неазиатских. Независимо от инструмента измерения мышечной массы, женщины неазиатского происхождения страдали саркопенией чаще женщин из Азии (метод BIA — 20 против 11%, метод DXA — 10 против 6%) [7].

По результатам социального исследования NHANES (США), уровень саркопенического ожирения составляет 12,6% у мужчин и 33,5% у женщин. Согласно данному исследованию, оценка распространенности саркопенического ожирения с определением показателя массы аппендикулярных скелетных мышц (ASM×100%) у 120 молодых людей продемонстрировала наличие саркопенического ожирения у 23,3% женщин и 58,8% мужчин [8].

В Великобритании в исследовании пожилых людей с использованием диагностических критериев EWGSOP саркопенией страдало 7,9% женщин и 4,6% мужчин. В Японии распространенность саркопении, вычисленная методом DXA, состави-

ла ~28% у мужчин и ~11,7% у женщин; в Роттердаме (Нидерланды) — 5,9 и 4,4% соответственно, при этом было установлено, что мужчины старше 70 лет чаще страдали саркопенией, а после 80 лет доля мужчин с саркопенией составила 22,1%, доля женщин — 9,3%. В России распространенность саркопении на 10–15% выше, чем за рубежом [2] — 13% у лиц старше 85 лет [4].

## **САРКОПЕНИЧЕСКОЕ ОЖИРЕНИЕ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ**

### **Саркопеническое ожирение и сахарный диабет**

Возрастные изменения организма человека повышают риск развития как саркопенического ожирения, так и сахарного диабета 2-го типа. Сахарный диабет в настоящее время — одно из самых распространённых нарушений обмена веществ, неуклонно прогрессирующее с каждым годом. Наличие сахарного диабета повышает риск развития саркопении в 3 раза [3]. Существует взаимосвязь между старением, нарушением углеводного обмена и качественным и количественным снижением мышечной массы.

В ходе проводимых исследований было установлено, что патогенез саркопении может быть связан со снижением уровней гормонов, нервно-мышечной дисфункции и воспалением. Хроническое воспаление рассматривается как опасный фактор саркопении [9]. Установлено, что увеличение жировой массы способствует выработке цитокинов, ускоряющих катаболизм мышц. Адипоциты выделяют большое количество адипокинов, таких как лептин, и цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), интерлейкины (interleukin, IL), интерферон- $\gamma$  (interferon  $\gamma$ , INF- $\gamma$ ). При этом создаются условия для развития хронического воспаления. О влиянии ожирения на развитие саркопении свидетельствует и тот факт, что эктопическое распределение жировой ткани приводит к дисбалансу миокинов, что в свою очередь вызывает дисфункцию митохондрий [8]. Молекулы, продуцируемые миоцитами и обладающие эндокринными эффектами, могут усиливать резистентность к инсулину. Ожирение и гипергликемия способствуют высвобождению медиаторов воспаления (TNF- $\alpha$  или IL-6), которые стимулируют выход макрофагов и других клеток иммунитета. Помимо этого, активируются некоторые сигнальные пути, связанные с апоптозом, в частности сигнальный путь Fas/FasL. Это приводит к разрушению и дисфункции остров-

ковых  $\beta$ -клеток, вырабатывающих инсулин. Кроме того, хроническое воспаление является благоприятным субстратом для образования свободных радикалов, таких как активные формы кислорода, усугубляющих повреждение  $\beta$ -клеток. В результате образуется положительный круг обратной связи с секрецией цитокинов, вызывающих дальнейшее повреждение  $\beta$ -клеток [8].

Нарушения целостности митохондрий в миоцитах вызывает перекисное окисление липидов, усиливающее накопление промежуточных продуктов липидов и активных метаболитов кислорода, ускоряя процессы воспаления, резистентность к инсулину и окислительный стресс [8]. Данные биохимические процессы формируют порочный круг, приводящий к формированию саркопенического ожирения.

По мнению ряда авторов, повышенные уровни провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6) и С-реактивного белка связаны с саркопеническим ожирением и, в свою очередь, оказывают негативное воздействие на мышечную силу [10].

При сравнении маркеров воспаления у участников исследования с саркопенией и без нее было обнаружено, что повышение С-реактивного белка ассоциируется с саркопенией. Кроме того, был выявлен высокий уровень гомоцистеина, который также является биомаркером воспаления и играет важную роль во многих возрастных заболеваниях, особенно сердечно-сосудистых.

Хроническое воспаление также играет ведущую роль в патогенезе сахарного диабета, в то время как саркопения с абдоминальным ожирением оказывают синергетическое действие, усиливая резистентность тканей к инсулину, ухудшая метаболизм глюкозы [9].

Саркопеническое ожирение и сахарный диабет взаимоотягощают друг друга, что требует повышенного внимания медицинских работников к каждому заболеванию. Согласно рандомизированным контролируемым исследованиям, описанным в 606 статьях, саркопеническое ожирение увеличивает риск развития сахарного диабета на 38% в сравнении с людьми только с избыточным весом. При оценке десятилетнего риска сердечно-сосудистых заболеваний вероятность развития патологии была выше в группе с саркопеническим ожирением по сравнению с контролем. В ходе исследования выявлено также, что риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний выше в группе обследуемых с сахарным диабетом и саркопеническим ожирением, чем в группах с этими же заболеваниями по

отдельности [8]. Согласно исследованию S.W. Park и соавт. [11], сахарный диабет 2-го типа ассоциируется с чрезмерной потерей массы скелетных мышц у пожилых людей и особенно у женщин. В данном исследовании продемонстрировано влияние сахарного диабета на развитие саркопении. У пациентов, сахарный диабет которым был диагностирован в процессе обследования, наблюдалось большее снижение массы аппендикулярных скелетных мышц, чем у пациентов, уже получающих лечение по поводу сахарного диабета [11, 12].

Исследования показывают, что саркопеническое ожирение увеличивает риск развития инсулинорезистентности и метаболического синдрома больше, чем ожирение и саркопения в отдельности [12]. Результаты исследования P. Srikanthan и соавт. [13] показали, что саркопения у пациентов в возрасте до 60 лет значительно коррелирует с более высокой распространенностью сахарного диабета 2-го типа среди населения, страдающего ожирением. По результатам корейского исследования, саркопения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа составила 15,7% по сравнению с группой контроля (6,9%). M. Wang и соавт. [8] показали, что распространенность саркопении была значительно выше у лиц с диабетом, чем у здоровых субъектов (14,8 против 11,2%). У людей с сахарным диабетом 2-го типа вероятность проявления саркопении в 1,56 раза выше по сравнению со здоровыми контрольными группами [9]. В ГБУЗ Московской области «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» обследовали 42 пациентов старше 45 лет, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, с использованием рентгеновской денситометрии, и в результате у 97,6% пациентов была выявлена саркопения. По данным исследования с применением кистевой динамометрии, стандартного набора коротких тестов оценки физической работоспособности (Short Physical Performance Battery, SPPB) и биоимпедансного анализа состава тела (МЕДАСС, Россия), из 66 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа старше 50 лет доля лиц с саркопенией составила 17% [3].

У пожилых людей с саркопенией в 1,5–2 раза повышен риск падений и переломов. В свою очередь, сахарный диабет также коррелирует с высоким риском переломов, независимо от минеральной плотности кости. Таким образом, взаимное негативное влияние саркопении и сахарного диабета на повышенную вероятность падений и переломов у лиц пожилого возраста требует повышенного внимания к выявлению данных состояний у людей [9].

По результатам обследования 1235 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в Сингапуре установлено, что снижение когнитивных функций чаще наблюдалось в группе пациентов с саркопеническим ожирением, чем в группе сравнения [14]. Прогрессированию саркопении у лиц с сахарным диабетом 2-го типа способствуют периферическая диабетическая полинейропатия, хроническая болезнь почек и дефицит витамина B<sub>12</sub> [3].

### **Саркопеническое ожирение и COVID-19**

Саркопения и связанные с ней состояния (например, остеосаркопеническое ожирение), широко распространенные среди пожилых и больных людей, также являются основным фактором риска заражения SARS-CoV-2. Пандемия выявила уязвимость лиц пожилого возраста: данная категория населения превалирует в случаях госпитализации и смертности из-за COVID-19 [15, 16]. Одним из эффективных методов борьбы с пандемией была объявлена социальная изоляция, которая повлекла за собой снижение физической активности и нарушение режима питания у лиц пожилого возраста, что, в свою очередь, является фактором риска развития саркопении [15].

Поражение дыхательных мышц — одна из ключевых причин стойкости респираторных симптомов у зараженных SARS-CoV-2 [16]. У лиц с саркопенией в связи с развитием торакального миостеатоза выявлена плохая работа дыхательной мускулатуры, уменьшение вследствие этого толщины диафрагмальной мышцы, что при присоединении коронавирусной инфекции ухудшает прогноз данных пациентов. В ходе наблюдений установлено также, что процессы, лежащие в основе развития цитокинового шторма, ускоряют потерю мышечного белка, приводящего к уменьшению скелетных мышц. В свою очередь, избыточное накопление жировой ткани у пожилых лиц с ожирением тоже приводит к интенсивному распаду скелетной мускулатуры, а выделяемые адипоцитами цитокины, такие как IL-6, IL-1b, TNF-α, при тяжелом течении COVID-19 оказывают значимое влияние на исход заболевания у пациентов с синдромом старческой астении — ключевым звеном патогенеза в развитии саркопении [15, 16].

### **Саркопеническое ожирение и сердечно-сосудистые заболевания**

На данный момент влияние саркопенического ожирения на исход сердечно-сосудистых забо-

леваний остается открытым, так как количество исследований, отслеживающих такую связь, ограничено и содержит противоречивые результаты. В результате обследования лиц пожилого возраста в Нью-Мексико распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с саркопеническим ожирением составила 11,5 против 13,7% в группе контроля. И, наоборот, по результатам корейского национального обследования здоровья и питания, лица с саркопеническим ожирением чаще страдали сердечно-сосудистыми патологиями — 12,3 против 10% соответственно.

В литературе описаны также и многолетние исследования. Так, в ходе восьмилетнего проспективного наблюдения 3366 лиц старше 65 лет выявлен повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний в группе с саркопеническим ожирением, однако данные британского регионального исследования при обследовании 4111 мужчин от 60 до 79 лет свидетельствуют об отсутствии связи между сердечно-сосудистыми событиями и саркопеническим ожирением [17].

В свою очередь, имеются сообщения, что инсулинорезистентность, возникшая в результате саркопенического ожирения, приводит к повреждению эндотелия, ремоделированию гладкой мускулатуры, что лежит в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза. Такие процессы, как хроническое воспаление, гиперинсулинемия, приводящие к снижению функции митохондрий, активности оксида азота (NO) в кардиомиоцитах, характерны не только для саркопенического ожирения, но и для хронической сердечной недостаточности [18].

Результаты шанхайского исследования продемонстрировали взаимосвязь саркопении с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда. Распространенность фибрилляции предсердий в группе с саркопеническим ожирением составила 7,5% против 1,3% в группе контроля. В ходе обследования пациентов с саркопеническим ожирением инфаркт миокарда, по данным электрокардиографии, был выявлен в 10% случаев по сравнению с группой контроля (4,3%) [19].

### **Саркопеническое ожирение и когнитивные нарушения**

Согласно мнению экспертов, распространенность когнитивных нарушений легкой степени тяжести в группе лиц старше 65 лет составляет до 19%, деменция встречается в 6%, а в возрасте

старше 85 лет — более чем в 22% случаев. К факторам риска развития когнитивных нарушений относят такие же факторы риска, что и при саркопении: недостаточность питания, хроническое воспаление, гормональная дисрегуляция [20]. При саркопеническом ожирении происходит снижение мышечных и когнитивных функций, что значительно влияет на качество жизни пожилого населения. Скелетные мышцы секретируют миокины, участвующие в регуляции гомеостаза всего организма, в том числе и когнитивного мышления, а также являются диагностическими биомаркерами саркопенического ожирения. При саркопеническом ожирении происходит снижение сигнальных пептидов — миокинов, оказывающих нейропротективное свойство в головном мозге и, следовательно, положительно влияющих на когнитивное мышление. В связи с этим саркопеническое ожирение может являться предиктором когнитивных расстройств [21].

Китайское исследование [20] выявило взаимосвязь между когнитивными нарушениями и саркопеническим ожирением. Было обследовано 945 участников в возрасте от 60 до 92 лет: в группе участников с саркопеническим ожирением распространенность когнитивных нарушений составила 22,8%, в группе с саркопенией без ожирения — 15,2%, при наличии ожирения без саркопении — 19,5%, в контрольной группе данный показатель составил 9,5%.

В ходе восьмилетнего исследования [22] продемонстрирована взаимосвязь саркопенического ожирения и нарушений когнитивных функций. Все участники были разделены на четыре группы: с саркопеническим ожирением, только с саркопенией, только с ожирением и группа контроля. Самые высокие показатели когнитивных нарушений через 8 лет были в группах с саркопенией и саркопеническим ожирением (28,2 и 18,8%), в группе с ожирением и контрольной группе — 9,9 и 11,4%.

В связи с этим актуальны изучение и поиск методов лечения и профилактики нарушений когнитивного статуса у пациентов с саркопеническим ожирением.

### **Саркопеническое ожирение и остеопороз**

Уменьшение минеральной плотности костной ткани по мере старения способствует развитию возрастассоциированного заболевания — остеопороза. Взаимное влияние костной и жировой ткани опосредуется через биологические активные

вещества, например эстрогены, лептин, остеокальцин и склеростин. Ряд авторов утверждает, что увеличение содержания жира в организме на 35–40% приводит к негативному влиянию на минеральную плотность костей [23].

Сочетание саркопенического ожирения и остеопороза или остеопении носит название «остеосаркопения». При саркопении происходит выработка мышечных цитокинов, ингибирующих дифференцировку остеобластов, вызывающих жировую инфильтрацию мышц. Исследование G. Rinopoli и соавт. [24] демонстрирует, что у людей пожилого возраста риск переломов возрастает в 3 раза при наличии саркопенического ожирения, в отличие от лиц того же возраста в контрольной группе (нет саркопении и ожирения). При исследовании 1007 женщин в постменопаузе в группе с саркопеническим ожирением вероятность хрупких переломов была выше по сравнению с группами только с саркопенией [25].

Так или иначе вариация критериев диагностики как саркопенического ожирения, так саркопенического остеопороза способствует противоречивости данных по распространению остеопороза среди пациентов с саркопеническим ожирением и требует дополнительного изучения взаимного влияния этих патологических состояний [23, 26].

#### ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ САРКОПЕНИЧЕСКОГО ОЖИРЕНИЯ

В настоящее время специфических методов лечения саркопенического ожирения не разработано. Внимание работников здравоохранения направлено на методы профилактики данного состояния. К профилактическим мероприятиям саркопенического ожирения относят физические упражнения: 20-минутная физическая активность способствует снижению функционального ограничения, предотвращает переломы и падения у лиц пожилого возраста. К снижению жировой массы и поддержанию костно-мышечного аппарата способствует также употребление белка до 1,5 г/кг массы тела в сутки [4].

В исследовании корейского факультета питания и диетологии выявлена положительная корреляция резистентных упражнений на когнитивные функции мышечной саркопеническим ожирением [21].

Результаты метаанализа K.J. Hsu и соавт. [27] демонстрируют положительное влияние сочетания физических упражнений и диетотерапии на состав тела пациентов с саркопеническим ожирением. Физическая активность и диетические вмешательства

ва на протяжении 8–24 нед в обследуемых группах при наличии саркопенического ожирения снижали жировую массу, увеличивали силу захвата и скорость ходьбы.

Активно обсуждается фармакологическое лечение саркопенического ожирения. Проводятся рандомизированные клинические исследования по применению цитруллина, витамина D, тестостерона в качестве патогенетического лечения саркопении, антител к миостатину [4]. Изучаются результаты применения метформина и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в качестве медикаментозного лечения данного состояния [3].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимосвязь саркопенического ожирения и повышения риска смертности и инвалидности указывает на необходимость дальнейшего изучения данной патологии. Негативное влияние саркопенического ожирения на течение таких патологических состояний, как сердечно-сосудистые заболевания, когнитивные расстройства, коронавирусная инфекция и сахарный диабет 2-го типа, требует повышенного внимания к проблеме и активного применения методов профилактики данного состояния.

Разработка единых подходов и критериев диагностики саркопении позволит выбрать наиболее эффективную тактику ведения коморбидного пациента и улучшить качество его жизни.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** А.А. Зуйкова, В.И. Шевцова, А.Н. Шевцов, А.С. Кургузова — поисково-аналитическая работа, обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** A.A. Zuykova, V.I. Shevcova, A.N. Shevcov, A.S. Kurguzova — search and analytical work processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

**Funding source.** The study had no sponsorship.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В., и др. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 4. С. 105–116. [Grigorieva II, Raskina TA, Letaeva MV, et al. Sarcopenia: features of pathogenesis and diagnosis. *Fundamental and clinical medicine*. 2019;4(4):105–116. (In Russ).] doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116
2. Плещёв И.Е., Ачкасов Е.Е., Николенко В.Н., Шкрёбко А.Н. Саркопения: современные подходы к диагностике и реабилитации // *Современные проблемы науки и образования (сетевое издание)*. 2022. № 1. [Pleshchev IE, Achkasov EE, Nikolenko VN, Shkrebo AN. Sarcopenia: modern approaches to diagnosis and rehabilitation. *Modern problems of science and education*. 2022;(1). (In Russ).] Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31443>. Дата обращения: 27.08.2022.
3. Онучина Ю.С., Гурьева И.В. Взаимосвязь саркопии и сахарного диабета типа 2 // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 7, № 4. С. 32–41. [Onuchina YuS, Guryeva IV. Interrelation of sarcopenia and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2018;7(4):32–41. (In Russ).]
4. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л., и др. Саркопения глазами эндокринолога // *Ожирение и метаболизм*. 2018. Т. 15, № 3. С. 21–27. [Mokrysheva NG, Krupinova YuA, Volodicheva VL, et al. Sarcopenia through the eyes of an endocrinologist. *Obesity and metabolism*. 2018;15(3):21–27. (In Russ).]
5. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from the SIRENTE study. *Age Ageing*. 2013;42(2):203–209. doi: 10.1093/ageing/afs194
6. Maliszewska K, Adamska-Patruno E, Krętowski A. The interplay between muscle mass decline, obesity, and type 2 diabetes. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(11):809–816. doi: 10.20452/pamw.15025
7. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, et al. Prevalence of sarcopenia in the world: A systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2017;16:21. doi: 10.1186/s40200-017-0302-x
8. Wang M, Tan Y, Shi Y, et al. Diabetes and sarcopenic obesity: Pathogenesis, diagnosis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:568. doi: 10.3389/fendo.2020.00568
9. Mu ZJ, Fu JL, Sun LN, et al. Associations between homocysteine, inflammatory cytokines and sarcopenia in Chinese older adults with type 2 diabetes. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):692. doi: 10.1186/s12877-021-02622-y
10. Драпкина О.М., Будневский А.В., Овсянников Е.С., и др. Саркопеническое ожирение: закономерности и парадоксы // *Профилактическая медицина*. 2021. Т. 24, № 1. С. 73–78. [Drapkina OM, Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, et al. Sarcopenic obesity: patterns and paradoxes. *Preventive medicine*. 2021;24(1):73–78. (In Russ).] doi: 10.17116/profmed20212401173
11. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: The health, aging, and body composition study. *Diabetes*. 2006;55(6):1813–1818. doi: 10.2337/db05-1183
12. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Климина Н.А. Саркопеническое ожирение // *Русский медицинский журнал*. 2017. Т. 25, № 1. С. 24–29. [Misknikova IV, Kovaleva YA, Klimina NA. Sarcopenic obesity. *Russ Med J*. 2017;25(1):24–29. (In Russ).]
13. Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS. Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS One*. 2010;5(5):e10805. doi: 10.1371/journal.pone.0010805
14. Low S, Goh KS, Ng TP, et al. The prevalence of sarcopenic obesity and its association with cognitive performance in type 2 diabetes in Singapore. *Clin Nutr*. 2020;39(7):2274–2281. doi: 10.1016/j.clnu.2019.10.019
15. Ali AM, Kunugi H. Screening for Sarcopenia (Physical Frailty) in the COVID-Era. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:5563960. doi: 10.1155/2021/5563960
16. Веселова Д.К., Белопасов В.В. Старческая астения и старческая апатия в повседневной клинической практике в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Клиническая практика*. 2022. Т. 13, № 1. С. 66–78. [Veselova DK, Belopasov VV. Senile asthenia and senile apathy in everyday clinical practice in the conditions of a pandemic of a new coronavirus infection COVID-19. *Clinical practice*. 2022;13(1):66–78. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract104831
17. Atkins J, Wannamethee S. Sarcopenic obesity in ageing: Cardiovascular outcomes and mortality. *Br J Nutrition*. 2020;124(10):1102–1113. doi: 10.1017/S0007114520002172
18. Hong SH, Choi KM. Sarcopenic obesity, insulin resistance, and their implications in cardiovascular and metabolic consequences. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):494. doi: 10.3390/ijms21020494
19. Xia MF, Chen LY, Wu L, et al. Sarcopenia, sarcopenic overweight/obesity and risk of cardiovascular disease and cardiac arrhythmia: A cross-sectional study. *Clin Nutr*. 2021;40(2):571–580. doi: 10.1016/j.clnu.2020.06.003
20. Wang H, Hai S, Liu YX, et al. Associations between sarcopenic obesity and cognitive impairment in elderly chinese community-dwelling individuals. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(1):14–20. doi: 10.1007/s12603-018-1088-3
21. Lim G, Lee H, Lim Y. Potential effects of resistant exercise on cognitive and muscle functions mediated by myokines in sarcopenic obese mice. *Biomedicines*. 2022;10(10):2529. doi: 10.3390/biomedicines10102529
22. Batsis JA, Haudenschild C, Roth RM, et al. Incident impaired cognitive function in sarcopenic obesity: Data from the national health and aging trends survey. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(4):865–872.e5. doi: 10.1016/j.jamda.2020.09.008
23. Тополянская С.В. Саркопения, ожирение, остеопороз и старость // *Сеченовский вестник*. 2020. Т. 11, № 4. С. 23–35. [Topolyanskaya SV. Sarcopenia, obesity, osteoporosis and old age. *Sechenovsky Bulletin*. 2020;11(4):23–35. (In Russ).] doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35
24. Rinonapoli G, Pace V, Ruggiero C, et al. Obesity and bone: a complex relationship. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13662. doi: 10.3390/ijms222413662
25. Lin YH, Teng MM. Association of possible sarcopenic obesity with osteoporosis and fragility fractures in postmenopausal women. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):65. doi: 10.1007/s11657-022-01107-8
26. Hernández-Martínez P, Olmos JM, Llorca J, et al. Sarcopenic osteoporosis, sarcopenic obesity, and sarcopenic osteoporotic obesity in the Camargo cohort (Cantabria, Spain). *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):105. doi: 10.1007/s11657-022-01146-1
27. Hsu KJ, Liao CD, Tsai MW, et al. Effects of exercise and nutritional intervention on body composition, metabolic health, and physical performance in adults with sarcopenic obesity: A meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11(9):2163. doi: 10.3390/nu11092163

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Кургузова Анастасия Сергеевна;**

адрес: Россия, 394036, Воронеж,

ул. Студенческая, д. 10;

e-mail: askurguzova@vrngmu.ru; eLibrary SPIN: 1254-3033;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0764-707X>

Соавторы:

**Зуйкова Анна Александровна**, д.м.н., профессор;

e-mail: zuikova-terapia23@mail.ru; eLibrary SPIN: 7605-1630;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2392-3134>

**Шевцова Вероника Ивановна**, к.м.н.;

e-mail: shevvi17@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1393-7808;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>

**Шевцов Артём Николаевич**, к.м.н.;

e-mail: shan-87@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5647-9491;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8641-2847>

**AUTHORS' INFO**

The author responsible for the correspondence:

**Anastasia S. Kurguzova;**

address: 10, Studencheskaya street,

Voronezh, 394036, Russia;

e-mail: askurguzova@vrngmu.ru; eLibrary SPIN: 1254-3033;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0764-707X>

Co-authors:

**Anna A. Zuikova**, MD, PhD, Professor;

e-mail: zuikova-terapia23@mail.ru; eLibrary SPIN: 7605-1630;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2392-3134>

**Veronika I. Shevcova**, MD, PhD;

e-mail: shevvi17@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1393-7808;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>

**Artem N. Shevcov**, MD, PhD;

e-mail: shan-87@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5647-9491;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8641-2847>

## ФЕРРОПТОЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**А.А. Николаев, В.В. Белопасов**

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

Область исследований ферроптоза в последние несколько лет демонстрирует взрывной рост, с тех пор как этот термин был предложен в 2012 году. В данном обзоре освещается современное состояние знаний о механизме развития этого уникального способа гибели клеток, вызванного железозависимым перекисным окислением фосфолипидов, который регулируется множеством клеточных метаболических событий, включая окислительно-восстановительный гомеостаз. Среди этих факторов система xCT — аминокислотный антипортер, который поддерживает синтез глутатиона (GSH) и окислительную защиту. Обсуждается опасность не только накопления железа в нейронах, астроцитах, олигодендроцитах, микроглии и шванновских клетках, но и развития окислительного стресса. Ферроптоз запускает каскад событий, включая активацию воспаления, окисление нейротрансмиттеров, нарушение нейронных связей, дегенерацию миелиновой оболочки, дисрегуляцию астроцитов, деменцию и гибель клеток. С другой стороны, оценивается исключительная уязвимость для ферроптоза опухолевых клеток, ведущих происхождение из нервной ткани. Приводятся доказательства инициации ферроптоза в опухолевых клетках как фактора торможения роста и гибели этих клеток. Особое внимание уделено фармакологической модуляции ферроптоза путем его индукции и ингибирования для лечения лекарственно-устойчивых видов рака. Обсуждается выбор мишеней для индукции ферроптоза в раковых клетках. Глутатионпероксидаза 4 и аминокислотный антипортер xCT признаны наиболее предпочтительными мишенями; оцениваются антиопухолевый потенциал их ингибирования и побочные эффекты.

**Ключевые слова:** опухоли мозга; ферроптоз; глутатионпероксидаза 4; перекисное окисление липидов.

**Для цитирования:** Николаев А.А., Белопасов В.В. Ферроптоз в патогенезе опухолей головного мозга. *Клиническая практика*. 2022;13(4):68–73. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114787>

Поступила 22.11.2022

Принята 04.12.2022

Опубликована 29.12.2022

## FERROPTOSIS IN THE PATHOGENESIS OF BRAIN TUMORS

**A.A. Nikolaev, V.V. Belopasov**

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

The field of research on ferroptosis has seen an explosive growth in the past few years since the term was coined in 2012. This review highlights the current state of knowledge on the developmental mechanism of this unique mode of cell death, induced by iron-dependent phospholipid peroxidation, which is regulated by a variety of cellular metabolic events, including redox homeostasis. The xCT system, an amino acid antiporter that supports the synthesis of glutathione (GSH) and oxidation protection, is among these factors. The risk of iron accumulation in neurons, astrocytes, oligodendrocytes, microglia, and Schwann cells and the development of oxidative stress are discussed. Ferroptosis triggers a cascade of events including activation of inflammation, oxidation of neurotransmitters, impaired neuronal communication, myelin sheath degeneration, astrocyte dysregulation, dementia, and cell death. On the other hand, the exceptional vulnerability of cancer cells originating from the nervous tissue to ferroptosis is estimated. The evidence is given for the initiation of ferroptosis in tumor cells as a factor inhibiting the growth and promoting the death of these cells. Particular attention is paid to the pharmacological modulation of ferroptosis through its induction and inhibition for the treatment of drug-resistant cancers. The choice of targets for the induction of ferroptosis in cancer cells is discussed. Glutathione peroxidase 4 and xCT amino acid antiporter are recognized as the most preferred targets and the antitumor potential of their inhibition and side effects are evaluated.

**Keywords:** brain tumors; ferroptosis; glutathione peroxidase 4; lipid peroxidation.

**For citation:** Nikolaev AA, Belopasov VV. Ferroptosis in the Pathogenesis of Brain Tumors. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):68–73. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114787>

Submitted 22.11.2022

Revised 04.12.2022

Published 29.12.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения выпустила пятое издание Классификации опухолей центральной нервной системы (2021) [1], согласно которой детские опухоли головного мозга, взрослые глиомы и менингиомы являются наиболее распространенными неоплазиями головного мозга. Среди первичных опухолей центральной нервной системы чаще других диагностируется нейроглиома, происходящая из глиальных клеток. Глионеуробластома представляет собою наиболее злокачественный и смертельный тип нейроглиомы [2]. Нейробластома (внечерепная опухоль) характеризуется, как правило, развитием в детском возрасте: почти половина случаев приходится на младенцев и детей младше 2 лет [3]. Менингиомы представляют собой опухоли, происходящие из клеток паутинной оболочки. Большинство менингиом имеют доброкачественную природу, однако около 3% образований, включая инвазивные менингиомы, являются злокачественными.

Современные методы лечения злокачественных опухолей головного мозга в основном включают хирургическую резекцию, лучевую и химиотерапию. Плохой клинический прогноз и частые рецидивы злокачественных опухолей головного мозга объясняются отчасти их гетерогенностью [4]. Несмотря на комбинированные лечебные мероприятия, сочетаемые, когда это возможно, с постоперационной лучевой, химио- и симптоматической терапией, медиана выживаемости пациентов со злокачественными опухолями головного мозга остается невысокой [5].

## ФЕРРОПТОЗ: ХАРАКТЕРИСТИКА ФОРМЫ И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ

Железо необходимо для жизни [6], поскольку играет чрезвычайно важную роль в развитии и функционировании мозга и участвует во многих биологических процессах, таких как эмбриональное развитие нейронов, образование миелина, синтез нейротрансмиттеров и окислительное фосфорилирование [7, 8]. Дефицит данного микроэлемента нарушает функцию железозависимых ферментов во всей ткани, однако избыточное накопление железа приводит к интоксикации из-за окислительного стресса и гибели клеток пути передачи сигналов [9]. Для поддержания адекватного и безопасного уровня железа клетки координируют экспрессию генов самых разнообразных белков, которые жестко контролируют как внутрикле-

точные, так и системные процессы метаболизма железа [10]. Транспортёры железа участвуют в регуляции его поглощения, хранения и распределения, помогая поддерживать гомеостаз железа [11], но при определенных условиях накопление железа может быть вредно, особенно для мозга. Хотя клеточный метаболизм центральной нервной системы испытывает потребность в железе в качестве окислительно-восстановительного металла для производства энергии, в основном для производства аденозинтрифосфата, нервная ткань уязвима для окислительного повреждения, вызванного избытком железа и снижением функционирования антиоксидантной системы [12].

В 2012 г. Brent Стоквелл (Brent R. Stockwell) описал уникальную форму регулируемой клеточной смерти (regulated cell death, RCD), которая возникает в результате накопления летального количества активных форм кислорода, вызывающих мощное перекисное окисление липидов на фоне нарушения внутриклеточного обмена железа, назвав ее ферроптозом [13, 14]. Ферроптоз морфологически и биохимически отличается от других вариантов RCD. Этот процесс происходит без конденсации хроматина и редукции ядер, наблюдаемых при апоптозе, клеточном и органеллярном набухании при некрозе, а также без общих черт аутофагии. Морфологически от других форм смерти клеток ферроптоз отличает только сморщивание митохондрий [15, 16]. Ферроптотическая гибель клеток связана с железозависимым механизмом и образованием крайне реактивных свободных радикалов наряду с выраженным перекисным окислением мембранных фосфолипидов, богатых полиненасыщенными жирными кислотами, главным образом арахидоновой или аденокислотами, из молекул фосфатидилэтаноламина [17, 18].

Сложный баланс между активными формами кислорода и антиоксидантной системой поддерживает клеточный гомеостаз, удаляя опасные стимулы и контролируя окислительный стресс с помощью ряда факторов, также присутствующих в центральной нервной системе [19], в частности системы xCT (cystine/glutamate transporter) — аминокислотного антипортёра, который поддерживает синтез глутатиона ( $\gamma$ -glutamylcysteinylglycine, GSH) и окислительную защиту. Ингибирование системы xCT вызывает быстрое падение внутриклеточного уровня глутатиона и гибель клеток, связанную с накоплением активных форм кислорода липидного происхождения. Окисление липидов и белков

приводит к воспалению и изменениям в ДНК, что является причиной преждевременного старения, потери функций и гибели нейронов.

Ферроптоз включает одновременное накопление железа в головном мозге, истощение глутатиона и перекисное окисление липидов, что запускает каскад событий, включая активацию воспаления, окисление нейротрансмиттеров, нарушение нейронной связи, дегенерацию миелиновой оболочки, дисрегуляцию астроцитов и гибель клеток. Перегрузка железом или свободным железом может инициировать перекисное окисление липидов в нейронах, астроцитах, олигодендроцитах, микроглии и шванновских клетках [19].

Ферроптоз был впервые обнаружен в клеточной линии мелкоклеточного рака легкого HT-1080 [14]. В мире проведены исследования ферроптоза при многих формах рака, однако исследований по изучению роли ферроптоза при опухолях мозга недостаточно. Тем не менее недавно было показано, что ферростатин-1 играет нейропротекторную роль в клеточной линии дофаминергической нейробластомы SH-SY5Y в условиях окислительного стресса, вызванного ротеноном [20]. Некоторые препараты, такие как хелаторы железа, ферростатин-1 (Fer-1) и липрокстатин-1 (Lip-1), способны защищать нервные клетки, подавлять ферроптоз, уменьшать активные формы кислорода/активные формы азота, образуемые под воздействием ротенона, снижать обусловленную ротеноном агрегацию  $\alpha$ -синуклеина и даже участвовать в реакции нейтрализации стабильного радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH) [21]. В другой работе показано, что сверхэкспрессия митохондриального ферритина (ferritin mitochondrial, FtMt) в клетках SH-SY5Y значительно подавляет ферроптоз, спровоцированный эрастином [22]. Авторами установлено, что FtMt ингибирует ферроптоз путем регулирования гомеостаза железа, в частности подавлением перегрузки клеточного лабильного пула железа и изменением связанных с железом белков.

### **ИНДУКЦИЯ ФЕРРОПТОЗА: ЦЕЛЕВАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

Число исследований, связанных с ферроптозом при глиобластомах, значительно превышает таковые при нейробластомах. Так, группа российских ученых трансплантировала клетки глиомы 35 мышам и обнаружила, что введение железосодержащей воды животным с опухолями перед лучевой

терапией снижает индекс суперспиральной ДНК в 1-й и 21-й день облучения. Кроме того, резко уменьшился объем опухоли по сравнению с контролем на 21-й день [23]. Воспроизведение исследования той же группой авторов на крысиной модели показало аналогичные результаты, согласно которым железосодержащая вода способствует апоптозу и ферроптозу опухолей, вызванных радиацией [24]. Введение дефероксамина (deferioxamine), который хелатирует железо, не связанное с трансферрином, крысам с опухолями снижало эффективность этого воздействия, но не влияло на эффективность лучевой терапии.

В течение двух лет группа N. Savaskan и соавт. [25] опубликовала пять статей, в которых обсуждалась роль системы хСТ (SLC7a11 — ген, кодирующий белок хСТ) в обработанных темозоломидом (Temodal/Temcad, TMZ) клетках глиомы. Авторы сообщили, что экспрессия хСТ коррелирует со степенью злокачественности опухоли головного мозга и что ингибирование хСТ нарушает нейродегенеративную активность и активность глиом, токсичную для микроокружения [26]. Эффективность TMZ может быть усилена эрастином (который ингибирует систему хСТ), а глиомы с высокой экспрессией хСТ более уязвимы к комбинированному лечению эрастином-TMZ. В то же время ученые обнаружили, что высокие концентрации (>200 мкМ) сульфасалазина служат ингибитором системы хСТ и, соответственно, роста глиомы [27]. Важно отметить, что нейроны и нормальная ткань мозга практически не реагировали на сульфасалазин, а изолированные астроциты, хотя и повреждались, но были менее чувствительны, чем глиомы, к токсичности сульфасалазина [28]. Лечение сульфасалазином не повлияло на экспериментальный рост опухоли, но уменьшило отек, вызванный глиомой *in vivo*. Позже авторы обнаружили, что активация фактора транскрипции 4 (activating transcription factor 4, ATF4) является жизненно важным шагом в повышении клеточной хСТ, и что нокдаун ATF4 делает клетки глиомы чувствительными к эрастину, сорафенибу и ферроптозу, индуцированному RSL3 (RAS-селективная летальная молекула 3) [29]. Таким образом, были подтверждены результаты предыдущего исследования, что ингибирование ATF4 может быть вариантом уменьшения роста опухоли глиомы и ангиогенеза, преодоления химиорезистентности от TMZ и повышения эффективности химиотерапии при глиомах человека [30].

Z. Fan и соавт. [31] обнаружили, что в дополнение к AFT4 ядерный фактор эритроидного происхождения 2-родственный фактор 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) сверхэкспрессируется в глиоме и отрицательно коррелирует с выживаемостью пациентов. Напомним, что NRF2 представляет собой фактор транскрипции, который у людей кодируется геном *NFE2L2*. NRF2 — это основной белок, который может регулировать экспрессию антиоксидантных белков, защищающих липиды от окислительного повреждения. Похожие исследования на клеточной линии карциномы легких [14], клетках карциномы мочевого пузыря [32] и других линиях раковых клеток [33] показали, что NRF2 усиливает экспрессию хСТ, а активация передачи сигналов NRF2 способствует устойчивости к ферроптозу в клеточных линиях глиомы. Установлено также, что витамин А вызывает гибель ферроптоических клеток в клетках нейробластомы высокого риска путем связывания с репрессорным белком KEAP1, вызывая так называемый неканонический ферроптоз. Витамин А увеличивал уровень белка NRF2 и активировал гемоксигеназу-1 (hemoxygenase 1, HO-1). Повышенное накопление железа, вызванное белком HO-12+, способствовало накоплению липидных активных форм кислорода и запуску ферроптоза [34]. Более того, установлено, что при других концентрациях витамина А снижает экспрессию глутатионпероксидазы 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) и индуцирует классический ферроптоз. Хотя большинство исследователей полагают, что активация сигнального пути NRF2 ингибирует ферроптоз [35], полученные результаты свидетельствуют, что NRF2 может играть важную роль и в стимулировании ферроптоза при определенных условиях (Nrf2 прямо и косвенно регулирует многие гены, важные для индукции ферроптоза и регуляции митохондриальной функции, Nrf2 активируется при усилении перекисного окисления липидов).

В настоящее время ведется активная разработка методов лечения рака на основе индукции ферроптоза. Несмотря на то, что было протестировано несколько нецелевых стратегий на основе наночастиц для доставки железа, пероксидов и других токсичных грузов с целью уничтожения опухолевых клеток, наличие множества ферментов, контролирующих ферроптоз, позволяет разработать целевые подходы [36]. Возможно, наиболее очевидной мишенью является GPX4, так как она экспрессируется в большинстве линий рако-

вых клеток и важна для их выживания [37]. Тем не менее у GPX4 отсутствует классический белковый сайт для связывания малых молекул, а доступные ингибиторы GPX4 ковалентно модифицируют селеноцистеиновый остаток GPX4, а также другие селенопротеины [38]. Кроме того, эти ингибиторы обладают высокой реакционной способностью и, следовательно, нестабильны, но это можно преодолеть путем разработки замаскированных пролекарств, которые могут внутриклеточно метаболлизироваться в их активные формы [39, 40]. Основным ограничением остается то, что GPX4 необходима для функционирования определенных субпопуляций нейронов [41] и различных периферических тканей у мышей [42], например клеток почечных канальцев, поэтому не исключено, что нацеливание на GPX4 может вызвать существенные побочные эффекты.

Подходы к ограничению доступности клеточного цист(e)ина путем ингибирования системы хСТ, в отличие от нацеливания на GPX4, представляются более перспективными, учитывая тот факт, что нокаут у мышей по гену *SLC7A11* не вызывает серьезных патологий [43] и что экспрессия гена *SLC3A2/SLC7A11* отрицательно коррелирует с клиническим исходом у пациентов с глиомой [44]. Исследования на мышах по сдерживанию роста опухоли и метастазов опухоли в различных опухолевых образованиях путем ингибирования системы хСТ продемонстрировали многообещающие результаты как фармакологически [45], так и генетически [46, 47]. Более высокая уязвимость различных опухолевых клеток, по сравнению со здоровыми, к торможению системы хСТ, вероятно, связана с более активным метаболизмом и другими изменениями в этих клетках, что увеличивает для них риски длительного окислительного стресса и зависимости от функции системы хСТ.

Очевидно, что для нивелирования действия системы хСТ в терапии требуется тщательная стратификация опухолевых тканей пациента для проверки функционирования системы хСТ: так, например, сверхэкспрессия гена *SLC7A11* в раковой клетке может указывать на ее зависимость от цистина [48], а также других биомаркеров, определяющих чувствительность опухолей к ингибированию аминокислотного антипортера. Похожий на ген *SLC7A11* нокаут гена *FSP1* не вызывает эмбриональной гибели или явных патологий [49, 50], что предполагает широкое терапевтическое окно для нацеливания на ген *FSP1*. Кроме того, *FSP1* обильно экспрес-

сируется в большом количестве линий раковых клеток и является геном с наивысшим рейтингом, коррелирующим с устойчивостью к ингибиторам GPX4 в наборе из 860 линий раковых клеток [51, 52]. Раковые клетки, лишённые GPX4, могут быть эффективно уничтожены FSP-специфическим ингибитором iFSP1, в то время как в раковых клетках, содержащих GPX4, iFSP1 взаимодействует с RSL3. Следовательно, ингибиторы FSP1 могут найти свое применение в клинической практике, особенно при резистентных к терапии низкодифференцированных опухолях.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая результаты экспериментальных исследований, мы можем заключить, что существует множество обозримых возможностей для выяснения как механизмов реализации ферроптоза, так и контекстов, в которых естественным образом происходит эта форма гибели клеток. Такие исследования, безусловно, прольют свет на то, как Природа использует ферроптоз для множества целей, помимо болезней и терапии.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** А.А. Николаев — концепция обзора, сбор и анализ информации, написание рукописи; В.В. Белопасов — редактирование обзора в клиническом аспекте. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** A.A. Nikolaev — concept of the review, literature analysis, collection and processing of material, manuscript writing; V.V. Belopasov — the idea and concept of the review, manuscript editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи финансируются из бюджета ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

**Funding source.** Research and publication of the article are funded from the budget of the Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia.

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

**Competing interests.** The author declare that they have no competing interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106
- Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. *Handb Clin Neurol.* 2016;134:381–397. doi: 10.1016/B978-0-12-802997-8.00023-2
- Nakagawara A, Li Y, Izumi H, et al. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48(3):214–241. doi: 10.1093/jjco/hyx176
- Klekner L, Szivos L, Virga J, et al. Significance of liquid biopsy in glioblastoma: A review. *J Biotechnol.* 2019;298:82–87. doi: 10.1016/j.jbiotec.2019.04.011
- Sathornsumetee S, Rich JN. New approaches to primary brain tumor treatment. *Anticancer Drugs.* 2006;17(9):1003–1016. doi: 10.1097/01.cad.0000231473.00030.1f
- Qiu Y. The relation between necessary trace element iron and various diseases. *Biol Trace Elem Res.* 1999;4:19–22. doi: 10.16755/j.cnki.issn.1006-446x.1997.10.006
- Agrawal KN. Iron Brain. *J Univers Coll Med Sci.* 2013;1:1–6. doi: 10.3126/jucms.v1i1.8425
- Mccann S, Amadó M, Moore SE. The role of iron in brain development: A systematic review. *Nutrients.* 2020;12(7):2001–2023. doi: 10.3390/nu12072001
- Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology, and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(4):266–282. doi: 10.1038/s41580-020-00324-8
- Rouault TA. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease. *Nat Chem Biol.* 2006;2(8):406–414. doi: 10.1038/nchembio807
- Montalbetti N, Simonin A, Kovacs G, Hediger MA. Mammalian iron transporters: Families SLC11 and SLC40. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):270–287. doi: 10.1016/j.mam.2013.01.002
- DeGregorio-Rocasolano N, Martí-Sistac O, Gasull T. Deciphering the iron side of stroke: neurodegeneration at the crossroads between iron dyshomeostasis, excitotoxicity, and ferroptosis. *Front Neurosci.* 2019;13(1):85–96. doi: 10.3389/fnins.2019.00085
- Reichert CO, de Freitas FA, Sampaio-Silva J, et al. Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8765–8783. doi: 10.3390/ijms21228765
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060–1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042
- Bayir H, Anthonymuthu TS, Tyurina YY, et al. Achieving life through death: redox biology of lipid peroxidation in ferroptosis. *Cell Chem Biol.* 2020;27(4):387–408. doi: 10.1016/j.chembiol.2020.03.014
- Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, Coleman M. Neuronal cell death. *Physiol Rev.* 2018;98(2):813–880. doi: 10.1152/physrev.00011.2017
- Sun Y, Chen P, Zhai B, et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation. *Biomed Pharmacother.* 2020;127:110108. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110108
- Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: an intimate relationship. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019;1866(12):118535–118548. doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.118535
- Mao H, Zhao Y, Li H, Lei L. Ferroptosis as an emerging target in inflammatory diseases. *Prog Biophys Mol Biol.* 2020;155:20–28. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2020.04.001
- Lachaier E, Louandre C, Godin C, et al. Sorafenib induces ferroptosis in human cancer cell lines originating from different solid tumors. *Anticancer Res.* 2014;34(11):6417–6422.

21. Kabiraj P, Valenzuela CA, Marin JE, et al. The neuroprotective role of ferrostatin-1 under rotenone-induced oxidative stress in dopaminergic neuroblastoma cells. *Protein J.* 2015;34(5):349–358. doi: 10.1007/s10930-015-9629-7
22. Wang YQ, Chang SY, Wu Q, et al. The protective role of mitochondrial ferritin on erastin-induced ferroptosis. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:308. doi: 10.3389/fnagi.2016.00308
23. Ivanov SD, Semenov AL, Mikhelson VM, et al. Effects of iron ion additional introduction in radiation therapy of tumor-bearing animals. *Radiats Biol Radioecol.* 2013;53(3):296–303 doi: 10.7868/s0869803113030065
24. Ivanov SD, Semenov AL, Kovanko EG, Yamshanov VA. Effects of iron ions and iron chelation on the efficiency of experimental radiotherapy of animals with gliomas. *Bull Exp Biol Med.* 2015;158(6):800–803. doi: 10.1007/s10517-015-2865-1
25. Chen D, Rauh M, Buchfelder M, Savaskan N. The oxido-metabolic driver ATF4 enhances temozolamide chemo-resistance in human gliomas. *Oncotarget.* 2017;8(31):51164–51176. doi: 10.18632/oncotarget.17737
26. Sehm T, Rauh M, Wiendieck K, et al. Temozolomide toxicity operates in a xCT/SLC7a11 dependent manner and is fostered by ferroptosis. *Oncotarget.* 2017;7(46):74630–74647. doi: 10.18632/oncotarget.11858
27. Chung WJ, Sontheimer H. Sulfasalazine inhibits the growth of primary brain tumors independent of nuclear factor-kappa B. *J Neurochem.* 2009;110(1):182–193. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06129.x
28. Sehm T, Fan Z, Ghoochani A, et al. Sulfasalazine impacts on ferroptotic cell death and alleviates the tumor microenvironment and glioma-induced brain edema. *Oncotarget.* 2016;7(24):36021–36033. doi: 10.18632/oncotarget.8651
29. Hare D, Ayton S, Bush A, Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:34. doi: 10.3389/fnagi.2013.00034
30. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in parkinsons disease. *J Parkinson Dis.* 2013;3(4):461–491. doi: 10.3233/JPD-130230
31. Fan Z, Wirth AK, Chen D, et al. Nrf2-Keap1 pathway promotes cell proliferation and diminishes ferroptosis. *Oncogenesis.* 2017;6(8):371–385. doi: 10.1038/oncsis.2017.65
32. Ye P, Mimura J, Okada T, et al. Nrf2- and ATF4-dependent upregulation of xCT modulates the sensitivity of T24 bladder carcinoma cells to proteasome inhibition. *Mol Cell Biol.* 2014;34(18):3421–3434. doi: 10.1128/MCB.00221-14
33. Habib E, Linher-Melville K, Lin HX, Singh G. Expression of xCT and activity of systemxc(-) are regulated by NRF2 in human breast cancer cells in response to oxidative stress. *Redox Biol.* 2015;5:33–42. doi: 10.1016/j.redox.2015.03.003
34. Hassannia B, Wiernicki B, Ingold I, et al. Nano-targeted induction of dual ferroptotic mechanisms eradicates high-risk neuroblastoma. *J Clin Invest.* 2018;128(8):3341–3355. doi: 10.1172/JCI99032
35. Abdalkader M, Lampinen R, Kanninen KM, Malm TM. Targeting Nrf2 to suppress ferroptosis and mitochondrial dysfunction in neurodegeneration. *Front Neurosci.* 2018;12:466–481. doi: 10.3389/fnins.2018.00466
36. Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting ferroptosis to iron out cancer. *Cancer Cell.* 2019;35(6):830–849. doi: 10.1016/j.ccell.2019.04.002
37. Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell.* 2014;156(1-2):317–331. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.010
38. Chen Y, Liu Y T, et al. Quantitative profiling of protein carbonylations in ferroptosis by an aniline-derived probe. *J Am Chem Soc.* 2018;140(13):4712–4720. doi: 10.1021/jacs.8b01462
39. Eaton JK, Ruberto RA, Kramm A, et al. Diacylfuroxans are masked nitrile oxides that inhibit GPX4 covalently. *J Am Chem Soc.* 2019;141(51):20407–20415. doi: 10.1021/jacs.9b10769
40. Eaton JK, LR, Ruberto RA, et al. Selective covalent targeting of GPX4 using masked nitrile-oxide electrophiles. *Nat Chem Biol.* 2020;16(5):497–506. doi: 10.1038/s41589-020-0501-5
41. Conrad M, Pratt DA. The chemical basis of ferroptosis. *Nat Chem Biol.* 2019;15(12):1137–1147. doi: 10.1038/s41589-019-0408-1
42. Weiland A, Wang Y, Wu W, et al. *J Mol Neurobiol.* 2019;56(7):4880–4893. doi: 10.1007/s12035-018-1403-3
43. Sato H AM, Kimata M, et al. Redox imbalance in cystine/glutamate transporter-deficient mice. *J Biol Chem.* 2005;280(45):37423–37429. doi: 10.1074/jbc.M506439200
44. Robert MS, Buckingham S, Campbell S, et al. SLC7A11 expression is associated with seizures and predicts poor survival in patients with malignant glioma. *Sci Transl Med.* 2015;7(289):289ra286. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa8103
45. Zhang Y, Tan HJ, Daniels J, et al. Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model. *Cell Chem Biol.* 2019;26(5):623–633e629. doi: 10.1016/j.chembiol.2019.01.008
46. Badgley MA, Kremer DM, Maurer HC, et al. Cysteine. *Science.* 2020;368(6486):85–89. doi: 10.1126/science.aaw 9872
47. Sato M, Onuma K, Mio D, et al. Loss of the cystine/glutamate antiporter in melanoma abrogates tumor metastasis and markedly increases survival rates of mice. *Int J Cancer.* 2020;147(11):3224–3235. doi: 10.1002/ijc.33262
48. Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature.* 2019;575(7784):693–698. doi: 10.1038/s41586-019-1707-0
49. Sano H, Futamura M, Gaowa S, et al. p53/Mieap-regulated mitochondrial quality control plays an important role as a tumor suppressor in gastric and esophageal cancers. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;529(3):582–589. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.168
50. Liu Y, Gu W. p53 in ferroptosis regulation: The new weapon for the old guardian. *Cell Death Differ.* 2022;29(5):895–910. doi: 10.1038/s41418-022-00943-y
51. Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature.* 2019;575(7784):693–698. doi: 10.1038/s41586-019-1707-0 2019
52. Yuan B, Zhao XD, Shen JD, et al. Activation of SIRT1 alleviates ferroptosis in the early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:9069825. doi: 10.1155/2022/9069825

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Николаев Александр Аркадьевич**, д.м.н., профессор;  
адрес: Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121;  
e-mail: chimnik@mail.ru; eLibrary SPIN: 8417-3876;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6607-430X>

Соавтор:

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

**AUTHORS' INFO**

The author responsible for the correspondence:

**Alexandr A. Nikolaev**, MD, PhD, Professor;  
address: 121, Bakinskaya street, Astrakhan, 414000, Russia;  
e-mail: chimnik@mail.ru; eLibrary SPIN: 8417-3876;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6607-430X>

Co-author:

**Vladimir V. Belopasov**, MD, PhD, Professor;  
e-mail: belopasov@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6098-1321;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0458-0703>

# ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МАССОВОГО ПАРАЛЛЕЛЬНОГО РЕПОРТЕРНОГО АНАЛИЗА В БИОТЕХНОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

С.Е. Романов<sup>1, 2</sup>, П.П. Лактионов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

*Развитие и жизнедеятельность организма опирается на тканеспецифичные генные программы. Ключевую роль в регуляции таких программ играют регуляторные элементы генома, а нарушения в их работе могут приводить к развитию различных патологий, включая пороки развития, онкологические и аутоиммунные заболевания. Развитие высокопроизводительных геномных исследований привело к появлению методов массового параллельного репортерного анализа (МПРА), которые позволяют проводить функциональную проверку и идентификацию регуляторных элементов в масштабе генома. Изначально МПРА применялся в качестве инструмента для исследования фундаментальных аспектов эпигенетики, однако этот подход также имеет огромный потенциал для клинической и практической биотехнологии. На текущий момент МПРА используют для валидации клинически значимых мутаций, идентификации тканеспецифичных регуляторных элементов, поиска наиболее перспективных для интеграции трансгена локусов. МПРА является также незаменимым инструментом для создания высокоэффективных экспрессионных систем, спектр применения которых распространяется от подходов для наработки белков и конструирования суперпродукторов терапевтических антител нового поколения до генной терапии. В настоящем обзоре предложены к рассмотрению основные принципы и области практического применения методов высокопроизводительного репортерного анализа.*

**Ключевые слова:** массовый параллельный репортерный анализ; МПРА; экспрессионные системы; биотехнология; клиническая биоинженерия.

**Для цитирования:** Романов С.Е., Лактионов П.П. Практическое применение массового параллельного репортерного анализа в биотехнологии и медицине. *Клиническая практика*. 2022;13(4): 74–87. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract115063>

Поступила 05.11.2022

Принята 13.12.2022

Опубликована 30.12.2022

## ВВЕДЕНИЕ

В основе развития и жизнедеятельности организма лежат тканеспецифичные генные программы, которые контролируются многоуровневыми взаимодействиями между белковыми комплексами, влияющими на транскрипцию, и специальными последовательностями ДНК — цис-регуляторными элементами (ЦРЭ) [1, 2]. Нарушения такой коммуникации могут приводить к различной патологии, включая онкологические заболевания, пороки развития и аутоиммунные заболевания [3–7].

Современные методы геномного анализа существенно расширили представления о генетических и эпигенетических свойствах регуляторных элементов, что позволяет идентифицировать потенциальные ЦРЭ в различных типах клеток [8]. Таким

образом были выявлены десятки тысяч геномных локусов модельных организмов и человека, потенциально вовлеченных в регуляцию экспрессии генов [9]. Подобные исследования значительно расширяют представления о механизмах тонкой регуляции экспрессии генов как в норме, так и при патологии [4, 10].

Помимо фундаментальных аспектов, идентификация и описание функций отдельных регуляторных элементов генома позволяют применять их в создании экспрессионных конструкций для биотехнологии, например, при наработке белковых препаратов или в подходах генной терапии [11, 12]. Одним из ключевых требований к экспрессионным генетическим конструкциям в подобных применениях является отсутствие генотоксичности,

## PRACTICAL APPLICATION OF MASSIVELY PARALLEL REPORTER ASSAY IN BIOTECHNOLOGY AND MEDICINE

S.E. Romanov<sup>1, 2</sup>, P.P. Laktionov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

*The development and viability of an organism relies on tissue-specific gene programs. The genome regulatory elements play a key role in the regulation of such programs, whereas its dysfunction can lead to the establishment of various pathologies, including cancer, congenital disorders, and autoimmune diseases. The development of high-throughput approaches in genomics has led to the emergence of massively parallel reporter assays (MPRA), which enable genome-wide screening and functional verification of regulatory elements. Although MPRA was originally used for investigation of fundamental aspects of epigenetics, it also has a great potential for clinical and practical biotechnology. Currently, MPRA is used for validation of clinically significant mutations, identification of tissue-specific regulatory elements, identification of the favorable loci for transgene integration, as well as represents an essential tool for creating highly efficient expression systems, with a wide range of applications from protein production and design of novel therapeutic antibody super-producers to gene therapy. In this review, the basic principles and areas of practical application of high-throughput reporter assays will be discussed.*

**Keywords:** *massively parallel reporter assay; MPRA; expression systems; biotechnology; clinical bioengineering.*

**For citation:** Romanov SE, Laktionov PP. Practical application of massively parallel reporter assay in biotechnology and medicine. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):74–87.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract115063>

Submitted 05.11.2022

Revised 13.12.2022

Published 30.12.2022

а также обеспечение стабильной и контролируемой экспрессии, что невозможно без рационального дизайна, включающего подбор адекватных регуляторных элементов [13, 14]. Вместе с тем известные регуляторные последовательности зачастую не лишены практических недостатков, а выбор иных регуляторных элементов требует их функционального тестирования.

Для осуществления такого тестирования в масштабе генома были разработаны методы массового параллельного репортерного анализа (МПРА), которые позволяют в ходе одного эксперимента проанализировать тысячи вариантов потенциальных регуляторных последовательностей [15]. Менее чем за десять лет данная методология способствовала значительному прогрессу как в исследовании фундаментальных принципов функционирования регуляторных элементов генома, так и в их практическом применении в подходах медицинской генетики и геномной инженерии.

В обзоре рассматриваются основные стратегии МПРА для идентификации различных регуляторных элементов в геноме и его практическое применение.

### АНАЛИЗ ЦИС-РЕГУЛЯТОРНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ГЕНОМА

#### Основные классы регуляторных элементов генома

Регуляторные элементы генома представляют собой короткие участки генома, свободные от нуклеосом и доступные для связывания регуляторных белков [16]. В зависимости от регуляторного эффекта выделяют несколько типов ЦРЭ [17–20].

*Промоторы* представляют собой проксимальные ЦРЭ, расположенные вблизи сайта инициации транскрипции генов [17]. На промоторах происходит сборка транскрипционного комплекса, состоящего из РНК-полимеразы, главных факторов транскрипции и иных регуляторных белков, в том числе опосредующих взаимодействие с энхансерами [17, 21].

*Энхансеры* представлены короткими фрагментами ДНК, служащими сайтами посадки транскрипционных факторов и кофакторов. В составе такого белкового комплекса энхансеры способны физически контактировать с промотором гена, что приводит к его активации [18]. Энхансеры явля-

ются дистальными ЦРЭ и способны активировать экспрессию целевого гена, находясь на удалении вплоть до миллиона пар нуклеотидов, вне зависимости от пространственной ориентации с промотором [22, 23]. В среднем в геноме позвоночных энхансеры удалены на 20–50 т.п.н. (тысяч пар нуклеотидов) от целевых генов [18].

Взаимодействия энхансеров с промоторами лежат в основе комплексной тканеспецифичной регуляции генов, в которой отдельный ген может быть подвержен регуляции несколькими энхансерами, иметь общие энхансеры с другими генами и подвергаться регуляции специфичными энхансерами в разных типах клеток [18, 24]. При развитии патологий наблюдается также регуляция генов специфичными энхансерами. Так, например, энхансер протоонкогена *Мус* располагается в районе сайта терминации транскрипции при раке поджелудочной железы, при раке прямой кишки обнаруживается со стороны 5'-области гена, а в случае Т-клеточной острой лимфобластной лейкемии — ниже 3'-области гена [25].

**Инсуляторы.** Дистальное взаимодействие энхансеров с промоторами целевых генов обеспечивается за счет формирования петель хроматина, в том числе под действием моторных белков, таких как РНК-полимераза II и когезин, ключевую же роль в их организации играют инсуляторы — отдельный класс ЦРЭ. Исходно инсуляторы были охарактеризованы как последовательности ДНК, способные блокировать взаимодействие между промоторами и энхансерами, а также формировать барьеры на границе гетерохроматина и эухроматина [26, 27]. Изучение пространственной структуры ядра позволило установить, что функциональное влияние инсуляторов во многом определяется их участием в регуляции внутри- и межхромосомных контактов [20]. У млекопитающих инсуляторы служат сайтами связывания СССТС-связывающего белка CTCF, который способен к гомодимеризации, что приводит к формированию петель хроматина [28, 29]. В результате подобных взаимодействий формируются обособленные друг от друга участки генома протяженностью порядка сотен тысяч пар нуклеотидов — топологически ассоциированные домены [30]. Такие структуры характеризуются более высокой частотой внутренних промотор-энхансерных взаимодействий, а нарушение их структуры наблюдается при различных патологиях, таких как онкологические заболевания и болезни, ассоциированные с экспансией нуклеотидных повторов [30–34].

*Сайленсеры* являются дистальными регуляторными элементами, функция которых заключается в подавлении экспрессии генов [19]. Такие элементы являются сайтами посадки белков-репрессоров транскрипции, которые реализуют функциональное влияние посредством установления репрессивных хроматиновых меток и конкуренции с активирующими белками [35–40]. Зачастую сайленсеры располагаются рядом с энхансерами или даже пересекаются с ними [41]. Действие таких бифункциональных регуляторных элементов на транскрипцию зависит от эпигенетического контекста и обеспечивает тонкую настройку активности генов посредством конкуренции между репрессорными и активаторными факторами [41].

### Подходы к идентификации регуляторных элементов *in silico*

Современные методы геномного анализа значительно расширили представления о характерных генетических, эпигенетических и структурных особенностях разных классов регуляторных элементов, что в свою очередь позволяет идентифицировать потенциальные ЦРЭ. Для предсказания потенциальной регуляторной роли геномной последовательности необходимо оценить доступность ДНК для белковых факторов, проанализировать представленность характерных эпигенетических меток и белков, изучить пространственную структуру хроматина исследуемой области и оценить ее влияние на экспрессию генов. Основные эпигенетические детерминанты, ассоциированные с ЦРЭ, и методы их идентификации перечислены в табл. 1 [30, 48–76].

С использованием указанных в табл. 1 подходов в геномах модельных организмов и человека обнаружены тысячи регуляторных элементов, каталоги которых можно найти в различных геномных базах данных [42–47]. Вместе с тем, учитывая технические особенности методов идентификации потенциальных ЦРЭ, вариативность функций эпигенетических детерминант и участие множества компонентов в реализации функций элементов генома *in vivo*, валидация регуляторной роли ЦРЭ требует функциональной проверки.

### Массовый параллельный репортерный анализ для исследования цис-регуляторных элементов

Классической функциональной проверкой регуляторных элементов генома является репортерный анализ, при котором оценивается уровень экспрес-

Таблица 1 / Table 1

**Эпигенетические детерминанты, ассоциированные с цис-регуляторными элементами, и методы их идентификации**

**Epigenetic determinants associated with cis-regulatory elements and methods for their identification**

Эпигенетические детерминанты	Особенности ЦРЭ	Методы исследования
Модификации гистонов, транскрипционные факторы	Промоторы: H3K4me3 [48]. Активные энхансеры: H3K4me1, H3K27ac, P300 [49, 50]. Неактивные энхансеры: H3K4me1, H3K27me3 [51]. Суперэнхансеры: H3K27ac, Mediator, Oct4, Sox2, Nanog, Klf4 [52]. Сайленсеры: H3K27me3, H3K79me2, H4K20me1, EZH2 [53, 54]. Инсуляторы: CTCF, Rad21, YY [30, 55–57]	ChIP-seq [58] ChIP-exo [59]
Доступность хроматина	Активные энхансеры [60], сайленсеры [61] и инсуляторы [62, 63] располагаются в областях свободного от нуклеосом открытого хроматина. Промоторы активных генов совпадают с областями открытого хроматина и демонстрируют характерный паттерн распределения нуклеосом [64]	DNase-seq [65] MNase-seq [66] ATAC-seq [67] FAIRE-seq [68]
Пространственная организация хромосом	Энхансеры [69] и сайленсеры [54, 61, 70] физически взаимодействуют с промоторами при помощи петлевых контактов. Инсуляторы формируют петлевые домены, ограничивающие область действия энхансеров [71, 72]	HiC [73] ChIA-PET [74] HiChIP [75] PLAC-ChIP [76]

сии маркерного гена, находящегося под контролем исследуемого ЦРЭ в составе генетической конструкции [77]. Однако анализ даже нескольких сотен потенциальных регуляторных элементов является крайне ресурсоемким, так как подразумевает проведение соответствующего количества индивидуальных экспериментов [78].

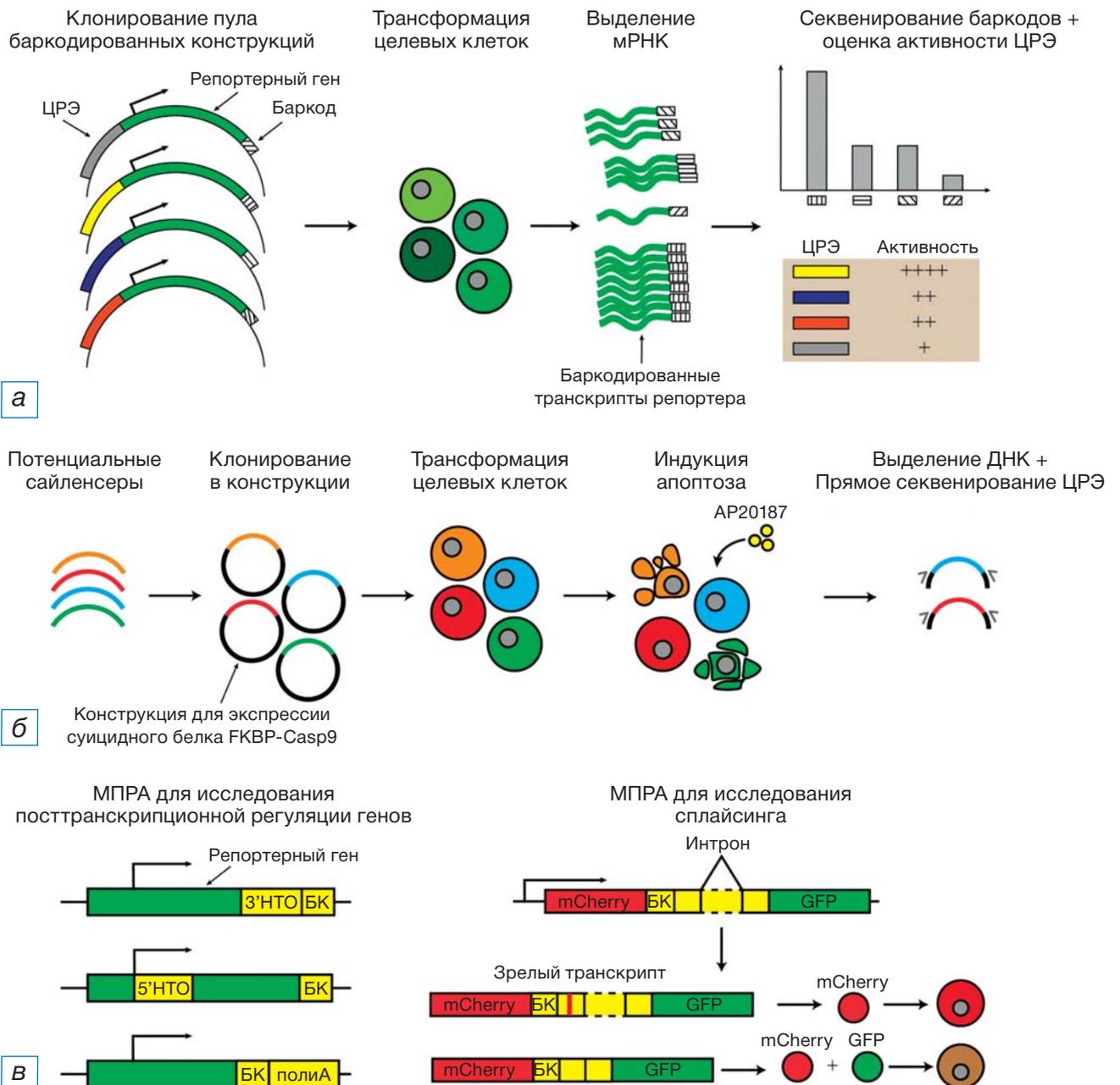
Развитие методов высокопроизводительного секвенирования позволило преодолеть это ограничение и проводить одновременный анализ активности множества регуляторных элементов. Ключевым отличием методов массового параллельного репортерного анализа (МПРА) в сравнении с классическими подходами является внедрение в транскрибируемую 3'-концевую область репортерного гена коротких вырожженных последовательностей — ДНК-баркодов [79] (рис. 1, а). Для проведения МПРА проводится трансгенез с использованием пула из тысяч репортерных конструкций, каждая из которых содержит потенциальный регуляторный элемент и репортерный ген с уникальным ДНК-баркодом. Анализ представленности ДНК-баркодов в транскриптах репортерного гена методом высокопроизводительного секвенирования позволяет сделать вывод о регуляторной активности соответствующего ему ЦРЭ [80–82].

На текущий момент разработано множество количественных и качественных вариаций методов МПРА, отличающихся способами подготовки анализируемых ДНК-фрагментов и способами трансгенеза. Более подробную информацию о вариаци-

ях метода МПРА можно найти в опубликованных ранее работах [15, 83].

Первые вариации систем для МПРА-анализа использовали минимальный промотор, который, в отсутствие активирующего влияния ЦРЭ, поддерживает уровень экспрессии репортерного гена на крайне низком уровне. По этой причине в первую очередь МПРА применялся для *de novo* идентификации энхансеров или изучения влияния мутаций на известные активирующие ЦРЭ [80, 84–86]. Аналогичные подходы были использованы для исследования промоторов, однако для этого в состав репортерных конструкций помещали репортерный ген без корового промотора [87]. Использование же активного промотора в составе репортерной конструкции позволило исследовать функцию сайленсеров путем оценки относительного снижения уровня представленности ДНК-баркодов по сравнению с контрольными конструкциями [61, 88].

Эlegantный подход для идентификации сайленсеров в масштабе генома был использован в работе [54] (рис. 1, б). Для этого фрагменты геномной ДНК были клонированы в состав генетических конструкций перед геном, кодирующим химерный белок FKBP-Casp9, под управлением активного промотора EF1α. Химерный белок состоит из модифицированной каспазы-9 и FK506-связывающего белка и под воздействием индуктора AP20187 способен димеризоваться и индуцировать апоптоз [89, 90]. Если экспрессионная кассета попадает под воздействие сайленсера, то экспрессия гена



**Рис. 1.** Стратегии массового параллельного репортерного анализа (МПРА): *а* — принцип МПРА (сначала набор выбранных ЦРЭ клонируется в пул репортерных конструкций, каждая из которых несет уникальный баркод; после трансформации целевых клеток из них выделяется РНК, и представленность баркодов в транскриптах репортера используется как мера активности ЦРЭ); *б* — схема метода ReSE для высокопроизводительного поиска сайленсеров (см. пояснения в тексте); *в* — для исследования посттранскрипционной регуляции генов в баркодированную (БК) репортерную конструкцию помещаются последовательности 5'- или 3'- нетранслируемой области (НТО), либо терминатор транскрипции с сигналом полиаденилирования; для изучения сплайсинга в баркодированную конструкцию помещаются варианты интронов, фланкированных разными сплайс-сайтами; нарушение сплайсинга сопровождается сдвигом содержания репортерных белков в клетках (GFP и mCherry); далее клетки можно разбить на группы по уровню активности репортерных белков и проанализировать обогащение баркодов в каждой группе.

**Fig. 1.** Strategies for massively parallel reporter assay: *a* — Principle of MPRA. Initially, a set of selected CREs is cloned into a pool of reporter constructs, each carrying a unique barcode. After transformation, RNA is extracted from the cells, and barcodes in the reporter transcripts is used as a measure of CRE activity; *b* — Schematic of the ReSE method for high-throughput detection of silencers (see explanations in the text); *c* — To study the post-transcriptional regulation of genes, the 5' or 3'- untranslated region (UTR) sequences or a transcription terminator with a polyadenylation signal are placed in the barcoded (BC) reporter construct. To investigate splicing, variants of introns flanked by different splice sites are placed in the barcoded construct. Disruption of splicing is accompanied by a shift in the content of the reporter proteins in the cells (GFP and mCherry). Next, cells can be categorized into groups based on the level of reporter protein activity, and barcode enrichment in each group can be analyzed.

химерного белка подавляется, а клетки, содержащие такую конструкцию, сохраняют жизнеспособность при химической индукции апоптоза. Таким образом, в пуле трансфицированных клеток выживают только несущие генетические конструкции, содержащие сайленсеры. Последующее таргетное высокопроизводительное секвенирование позволяет установить последовательности сайленсеров. Представленный метод является одним из первых подходов для систематической высокопроизводительной идентификации сайленсеров [54].

Возможности массового параллельного репортерного анализа не ограничиваются поиском промоторов, энхансеров и сайленсеров. Существуют системы МПРА, позволяющие анализировать регуляторный эффект комбинаций нескольких ЦРЭ [91, 92]. В частности, недавно это позволило исследовать регуляторную функцию потенциальных инсультаторов в геномном контексте [93]. Кроме того, к настоящему времени предложено множество различных модификаций МПРА для исследования последовательностей, вовлеченных в сплайсинг мРНК [94–96], регуляцию трансляции белков и стабильности мРНК [97–99] и посттранскрипционные модификации РНК [100, 101] (рис. 1, в).

### **ОБЛАСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МАССОВОГО ПАРАЛЛЕЛЬНОГО РЕПОРТЕРНОГО АНАЛИЗА**

#### **Применение массового параллельного репортерного анализа для оптимизации экспрессионных конструкций**

Обеспечение заданного уровня и стабильности экспрессии ДНК-трансгенов является одной из принципиальных технических задач в различных биотехнологических подходах, таких как генная терапия или продукция терапевтических белков. Однако доступные в настоящий момент системы не лишены недостатков. Например, часто используемые вирусные промоторы CMV и SV40 имеют высокую активность в S-фазе, которая снижается после индуцированного покоя клеток [102–106]. В связи с этим индукция дифференцировки, которая в ряде случаев приводит к остановке клеточного цикла, может приводить к снижению экспрессии трансгенов, что является проблемой для генной терапии [107, 108]. Для промотора CMV также характерна инактивация, вызванная ДНК-метилированием, что также приводит к сильному падению продукции целевых белков при длительном культивировании клеток [109, 110]. Ретровирусные

векторы также подвержены ДНК-метилированию в эмбриональных стволовых клетках, что приводит к мозаичной активности трансгенов в дочерних популяциях клеток [111, 112]. Помимо этого, системы доставки, обеспечивающие интеграцию трансгена в случайные районы генома, подвержены эффекту положения, в результате которого локальное воздействие хроматина непредсказуемым образом влияет на экспрессию [113].

Оптимизация системы экспрессии является сложным и трудозатратным процессом, которая включает в себя подбор системы доставки трансгена, отработку условий культивирования клеток-продуцентов и пр. [114]. Вместе с тем одним из основополагающих подходов для оптимизации системы экспрессии все же является рациональный дизайн генетической конструкции, проведенный с учетом типа клеток-продуцентов, а также требований к генотоксичности и уровню экспрессии.

Действительно, наличие в составе конструкции регуляторных элементов, которые могут оказывать влияние на продукцию трансгена как на транскрипционном, так и посттранскрипционном уровне, предоставляют массу возможностей для ее точной настройки. Например, добавление энхансеров или подбор подходящего промотора позволяет не только усилить транскрипцию, но также добиться тканеспецифичной активности трансгенов в отдельных клеточных популяциях организма, снижая потребность в использовании сложных систем таргетной доставки трансгенов для генной терапии [115–117]. Оптимизация последовательностей некодирующих областей транскриптов оказывает значительный эффект на стабильность мРНК и эффективность трансляции, что также позволяет повысить выход продукта [118–120].

Стабильность экспрессии трансгена также может быть повышена за счет противодействия эпигенетическим механизмам, оказывающим влияние на уровень экспрессии. Использование промоторов, не содержащих CpG-сайтов, позволяет исключить возможность метилирования ДНК и добиться стабильной экспрессии при длительном культивировании [121, 122]. Распространенным способом защиты от локального воздействия хроматиновых факторов является комплектация генетической конструкции регуляторными элементами, которые изолируют экспрессионную кассету. Такими элементами могут быть районы, ассоциированные с ядерным матриксом (SAR/MARs) [123, 124], районы контроля локуса (LCRs) [125], инсультаторы [126]

или элементы открытого хроматина (UCOEs) [127]. Помимо защиты от локального воздействия хроматина, использование таких элементов позволяет избежать генотоксичности трансгенной конструкции, возникающей, например, за счет абберрантной активации близлежащих генов ее регуляторными элементами [128, 129]. Дополняющим подходом является интеграция экспрессирующей конструкции в так называемые безопасные локусы генома методами направленного мутагенеза [130]. Интеграция в такие локусы обеспечивает предсказуемый уровень экспрессии и минимальную генотоксичность [131]. На настоящий момент в геноме человека охарактеризованы отдельные подобные локусы, что наряду с необходимостью применения систем направленной геномной интеграции трансгенов несколько ограничивает применимость таких подходов [132].

Создание экспрессионной конструкции невозможно без подбора оптимальных регуляторных последовательностей, что, хотя и является трудозатратным и длительным процессом, но зачастую позволяет кратно увеличить эффективность транскрипции [133, 134]. В этом контексте МПРА представляет собой удобный инструмент скрининга потенциальных регуляторных элементов, в том числе обеспечивающих заданный уровень активности [86]. Действительно, в работе [91] было продемонстрировано, что различные комбинации из тысячи промоторов и тысячи энхансеров позволяют достичь уровни транскрипции в широком диапазоне значений, охватывающем пять порядков. Несомненным преимуществом МПРА является скорость проведения анализа. Так, в работе [135] применение МПРА позволило определить энхансеры в бета-глобиновом локусе человека и, в конечном итоге, за считанные недели значительно повысить эффективность терапевтического лентивирусного вектора, экспрессирующего бета-глобин. Помимо поиска энхансеров и других ЦРЭ, разные вариации МПРА позволяют находить последовательности, которые могут увеличить выход продукта за счет оптимальной посттранскрипционной регуляции [101].

Методы МПРА могут быть использованы также для дизайна синтетических регуляторных элементов [136]. Так, тестирование тысяч последовательностей, различающихся единичными заменами, позволяет на основе количественных термодинамических моделей спрогнозировать структуру последовательностей, обладающих оптимальной активностью, а также экспериментально выявлять фрагменты ДНК с требуемыми свойствами [136–138].

Использование МПРА возможно также в фармакологии, поскольку применяется в том числе для поиска ЦРЭ, активирующихся под действием гормонов или химических веществ [139, 140]. Кроме того, МПРА был использован для оптимизации стабильности мРНК, что является одной из ключевых сложностей при применении мРНК-вакцин [141]. Разработанная недавно платформа МПРА под названием PERSIST-seq позволяет идентифицировать варианты последовательностей и элементы структуры транскрипта, которые позволяют значительно увеличить стабильность мРНК в растворах или средах организма [142].

Как уже упоминалось ранее, регуляторные элементы генома обеспечивают тканеспецифичные паттерны экспрессии, причем один и тот же участок геномной ДНК может проявлять дифференциальную активность в разных типах клеток или на различных стадиях развития [143, 144]. Методы МПРА неоднократно применялись для изучения тканеспецифичной функции регуляторных элементов [145–147]. Например, исследование в клетках глиобластомы U87 и нейтральных клетках-предшественниках позволило установить, что тканеспецифичные энхансеры обогащены мотивами связывания тех транскрипционных факторов, которые экспрессируются в данном клеточном типе [146].

Методом МПРА выявлены также промоторы, активность которых в клетках рака молочной железы была увеличена в 500 раз по сравнению с нормой, что позволяет потенциально применять их для терапевтических потребностей [137]. Таким образом, МПРА может помочь в создании систем тканеспецифичной экспрессии, что позволит минимизировать побочные эффекты генной терапии, связанные с нецелевой активностью трансгенов.

#### **Применение массового параллельного репортерного анализа для идентификации клинически значимых мутаций**

Методы полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) позволяют идентифицировать геномные полиморфизмы, ассоциированные с различными патологиями [148–151]. Высокая частота встречаемости клинически значимых полиморфизмов в ЦРЭ позволяет предположить их влияние на регуляцию генов, задействованных в патогенезе заболевания [152]. Исследование транскриптома и GWAS-анализ позволяют предсказывать геномные локусы количественных признаков экспрессии (eQTL), ассоциированные с изменением уровня активности

генов [153]. Благодаря этим методам созданы обширные базы данных, которые содержат информацию о генетических полиморфизмах, связанных с изменением активности генов, в том числе ассоциированных с заболеваниями человека [10]. Однако лишь незначительная часть информации, накопленной в базах данных, была подвергнута валидации в экспериментальных моделях [154], что делает затруднительным создание методов молекулярной диагностики и исследование механизмов, лежащих в основе заболеваний.

Методы МПРА, в свою очередь, позволяют валидировать функцию и уточнять клиническую значимость геномных полиморфизмов. Например, МПРА-скрининг 1605 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с остеоартритом, согласно GWAS, позволил обнаружить связь между остеоартритом и нарушением сигнального пути Wnt в клетках [155]. Методом МПРА была проведена проверка регуляторного потенциала 1083 полиморфизмов из 73 некодирующих районов, ассоциированных с шизофренией и болезнью Альцгеймера, и выявлено 192 потенциально значимых для патогенеза полиморфизмов [156]. Кроме того, исследование 5706 GWAS-полиморфизмов при помощи МПРА позволило обнаружить пять генов риска для синдрома Альцгеймера и прогрессирующего супрануклеарного пареза [157]. Методом МПРА выявлена также ключевая роль повышенной активности гена *MX2* в патогенезе меланомы [158].

Вместе с тем анализ eQTL и МПРА являются, скорее, взаимодополняющими, поскольку МПРА, по всей вероятности, позволяет идентифицировать редкие функциональные регуляторные полиморфизмы, определение которых в анализе eQTL зачастую невозможно ввиду ограничений чувствительности метода [159]. В свою очередь МПРА также может давать несколько искаженную картину, поскольку экспериментальная проверка проводится *in vitro* в доступных клеточных культурах, далеко не всегда воспроизводящих физиологию клеток, задействованных в патогенезе заболевания, а также в основном сфокусирован на исследовании функции энхансеров [159].

Совпадение результатов МПРА и eQTL имеет место приблизительно в 1/3 случаев, что, однако, вселяет надежду на высокую прогностическую ценность МПРА-позитивных eQTL локусов [159]. МПРА также дополняет исследования методом GWAS, поскольку, в отличие от него, позволяет сравнивать

регуляторный эффект индивидуальных мутаций, давая возможность находить наиболее значимые полиморфизмы среди множества близкорасположенных сцепленных вариантов (рис. 2) [160]. Так, в исследовании мутаций с предсказанной эритроидной активностью МПРА позволил выявить 32 причинных варианта среди 2800 полиморфизмов, связанных сильным неравновесием по сцеплению [161]. А в исследовании аллельных вариантов, ассоциированных с риском диабета второго типа, МПРА позволил сузить круг предсказанных причинных вариантов с 52 до 1 [162].

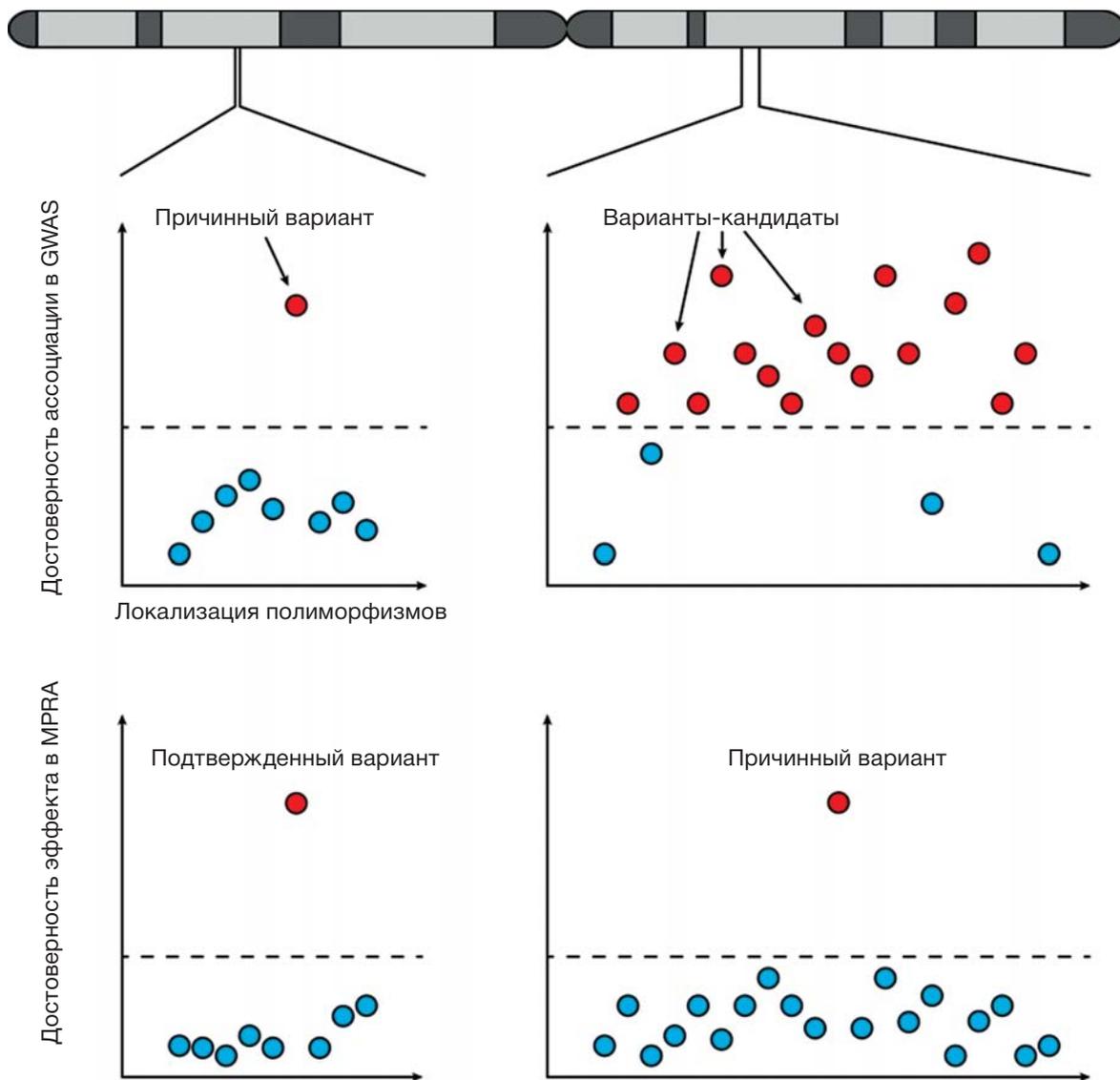
Модификации МПРА, позволяющие исследовать мутации некодирующих областей гена, оказывающих влияние на стабильность мРНК и эффективность трансляции, также значительно расширяют возможности изучения патогенеза заболеваний, ассоциированных с такими нарушениями. Подобные нарушения обнаружены, например, при семейной дизавтономии — дегенеративном заболевании нервной системы, которое вызывается мутацией 5'-сайта сплайсинга в интроне гена *IKBKP*, что приводит к исключению одного из экзонов и снижению уровня белка *IKBP* в нервной ткани [163]. Соматические мутации в 5'-нетранслируемых областях генов, которые потенциально влияют на эффективность трансляции, также обнаруживаются в клетках рака [164, 165]. Использование МПРА позволило идентифицировать мутации в некодирующих областях генов, ассоциированных с раком простаты [166], болезнями аутистического спектра [167], а также с другими патологическими состояниями и признаками человека [98, 168].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие обширных массивов данных, описывающих механизмы генетической и эпигенетической регуляции генов в норме и при патологии, а также внедрение функциональных методов геномного анализа позволяют значительно продвигаться в понимании механизмов точной регуляции экспрессии генов. Прогресс в этой области позволяет надеяться на возможность разработки количественных биологических моделей регуляции генной экспрессии, что, несомненно, придаст дополнительный стимул развитию подходов клинической и практической биотехнологии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Авторы внесли равный вклад в создание статьи и подтверждают соответствие



**Рис. 2.** Массовый параллельный репортерный анализ (МПРА) позволяет подтверждать причинные варианты среди множества кандидатов, идентифицированных при помощи GWAS (локус слева). В то же время мутации, вызывающие заболевание, часто входят в состав гаплотипов, включающих множество близко лежащих полиморфизмов (локус справа). В таких локусах GWAS не способен идентифицировать причинные генетические варианты, поэтому механизм развития болезни остается неясным. МПРА позволяет находить в гаплотипах полиморфизмы, нарушающие регуляцию генов, и выявлять молекулярные основы формирования болезни.

**Fig. 2.** Massively parallel reporter assays (MPRA) allow to confirms causative variants among the multiple candidates identified using GWAS (locus on the left). At the same time, causal mutations are often found within haplotypes containing multiple closely spaced polymorphisms (locus on the right). At such loci, GWAS is unable to identify the causal genetic variants, so the mechanism of disease development remains unclear. MPRA makes it possible to find polymorphisms in the haplotypes that disrupt gene regulation and identify the molecular basis of disease formation.

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.** The authors contributed equally to 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.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2021-1086, контракт № RF----193021X0015, 15.ИП.21.0015).

**Funding source.** This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2021-1086, contract № RF----193021X0015, 15.ИП.21.0015).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования и какого-либо другого конфликта интересов при проведении исследования.

**Competing interests.** This study was not supported by any external sources of funding. The authors also declared no other conflict of interest.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Oudelaar AM, Higgs DR. The relationship between genome structure and function. *Nat Rev Genet.* 2021;22(3):154–168. doi: 10.1038/s41576-020-00303-x
2. Preissl S, Gaulton KJ, Ren B. Characterizing cis-regulatory elements using single-cell epigenomics. *Nat Rev Genet.* 2023; 24(1):21–43. doi: 10.1038/s41576-022-00509-1
3. Bradner JE, Hnisz D, Young RA. Transcriptional addiction in cancer. *Cell.* 2017;168(4):629–643. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.013
4. Chatterjee S, Ahituv N. Gene regulatory elements, major drivers of human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2017;18: 45–63. doi: 10.1146/annurev-genom-091416-035537
5. Corradin O, Saiakhova A, Akhtar-Zaidi B, et al. Combinatorial effects of multiple enhancer variants in linkage disequilibrium dictate levels of gene expression to confer susceptibility to common traits. *Genom Res.* 2014;24(1):1–13. doi: 10.1101/gr.164079.113
6. Maurano MT, Humbert R, Rynes E, et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science.* 2012;337(6099):1190–1195. doi: 10.1126/science.1222794
7. Claringbould A, Zaugg JB. Enhancers in disease: molecular basis and emerging treatment strategies. *Trends Mol Med.* 2021; 27(11):1060–1073. doi: 10.1016/j.molmed.2021.07.012
8. Ernst J, Kheradpour P, Mikkelson TS, et al. Mapping and analysis of chromatin state dynamics in nine human cell types. *Nature.* 2011;473(7345):43–49. doi: 10.1038/nature09906
9. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature.* 2012;489(7414): 57–74. doi: 10.1038/nature11247
10. Lonsdale J, Thomas J, Salvatore M, et al. The genotype-tissue expression (GTEx) project. *Nat Genet.* 2013;45(6):580–585. doi: 10.1038/ng.2653
11. Lee CP, Ko AM, Chiang SL, et al. Regulatory elements in vectors containing the cTEF-1 $\alpha$  first intron and double enhancers for an efficient recombinant protein expression system. *Scie Rep.* 2018;8(1):15396. doi: 10.1038/s41598-018-33500-0
12. Ingusci S, Verlengia G, Soukupova M, et al. Gene therapy tools for brain diseases. *Front Pharmacol.* 2019;10:724. doi: 10.3389/fphar.2019.00724
13. Pan D, Büning H, Ling C. Rational design of gene therapy vectors. *Mol Ther Method Clin Dev.* 2019;12:246–247. doi: 10.1016/j.omtm.2019.01.009
14. Xu D, Wang X, Jia Y, et al. SV40 intron, a potent strong intron element that effectively increases transgene expression in transfected Chinese hamster ovary cells. *J Cell Mol Med.* 2018; 22(4):2231–2239. doi: 10.1111/jcmm.13504
15. Romanov SE, Kalashnikova DA, Laktionov PP. Methods of massive parallel reporter assays for investigation of enhancers. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektcii.* 2021;25(3):344–355. doi: 10.18699/VJ21.038
16. Thurman RE, Rynes E, Humbert R, et al. The accessible chromatin landscape of the human genome. *Nature.* 2012;489(7414):75–82. doi: 10.1038/nature11232
17. Andersson R, Sandelin A. Determinants of enhancer and promoter activities of regulatory elements. *Nat Rev Genet.* 2020;21(2):71–87. doi: 10.1038/s41576-019-0173-8
18. Furlong EE, Levine M. Developmental enhancers and chromosome topology. *Science.* 2018;361(6409):1341–1345. doi: 10.1126/science.aau0320
19. Pang B, van Weerd JH, Hamoen FL, Snyder MP. Identification of non-coding silencer elements and their regulation of gene expression. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022. doi: 10.1038/s41580-022-00549-9
20. Chen D, Lei EP. Function and regulation of chromatin insulators in dynamic genome organization. *Curr Opin Cell Biol.* 2019;58: 61–68. doi: 10.1016/j.ceb.2019.02.001
21. Haberle V, Stark A. Eukaryotic core promoters and the functional basis of transcription initiation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(10):621–637. doi: 10.1038/s41580-018-0028-8
22. Lettice LA, Williamson I, Devenney PS, et al. Development of five digits is controlled by a bipartite long-range cis-regulator. *Development.* 2014;141(8):1715–1725. doi: 10.1242/dev.095430
23. Pennacchio LA, Bickmore W, Dean A, et al. Enhancers: five essential questions. *Nat Rev Gen.* 2013;14(4):288–295. doi: 10.1038/nrg3458
24. Dickel DE, Ypsilanti AR, Pla R, et al. Ultraconserved enhancers are required for normal development. *Cell.* 2018;172(3):491–499. e15. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.017
25. Sur I, Taipale J. The role of enhancers in cancer. *Nat Rev Canc.* 2016;16(8):483–493. doi: 10.1038/nrc.2016.62
26. Bell AC, West AG, Felsenfeld G. The protein CTCF is required for the enhancer blocking activity of vertebrate insulators. *Cell.* 1999;98(3):387–396. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81967-4
27. Kellum R, Schedl P. A position-effect assay for boundaries of higher order chromosomal domains. *Cell.* 1991;64(5):941–950. doi: 10.1016/0092-8674(91)90318-s
28. Davidson IF, Peters JM. Genome folding through loop extrusion by SMC complexes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(7):445–464. doi: 10.1038/s41580-021-00349-7
29. Hnisz D, Day DS, Young RA. Insulated neighborhoods: structural and functional units of mammalian gene control. *Cell.* 2016;167(5):1188–1200. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.024
30. Dixon JR, Selvaraj S, Yue F, et al. Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions. *Nature.* 2012;485(7398):376–380. doi: 10.1038/nature11082
31. Flavahan WA, Drier Y, Johnstone SE, et al. Altered chromosomal topology drives oncogenic programs in SDH-deficient G1STs. *Nature.* 2019;575(7781):229–233. doi: 10.1038/s41586-019-1668-3
32. Hnisz D, Weintraub AS, Day DS, et al. Activation of proto-oncogenes by disruption of chromosome neighborhoods. *Science.* 2016;351(6280):1454–1458. doi: 10.1126/science.aad9024
33. Rhie SK, Perez AA, Lay FD, et al. A high-resolution 3D epigenomic map reveals insights into the creation of the prostate cancer transcriptome. *Nat Commun.* 2019;10(1):4154. doi: 10.1038/s41467-019-12079-8
34. Sun JH, Zhou L, Emerson DJ, et al. Disease-associated short tandem repeats co-localize with chromatin domain boundaries. *Cell.* 2018;175(1):224–238.e15. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.005
35. Harris MB, Mostecky J, Rothman PB. Repression of an interleukin-4-responsive promoter requires cooperative BCL-6 function. *J Biol Chem.* 2005;280(13):13114–13121. doi: 10.1074/jbc.M412649200
36. Lanzaolo C, Roure V, Dekker J, et al. Polycomb response elements mediate the formation of chromosome higher-order structures in the bithorax complex. *Nat Cell Biol.* 2007;9(10): 1167–1174. doi: 10.1038/ncb1637
37. Mori N, Stein R, Sigmund O, Anderson DJ. A cell type-preferred silencer element that controls the neural-specific expression of the SCG10 gene. *Neuron.* 1990;4(4):583–594. doi: 10.1016/0896-6273(90)90116-w
38. Li L, He S, Sun JM, Davie JR. Gene regulation by Sp1 and Sp3. *Biochem Cell Biol.* 2004;82(4):460–471. doi: 10.1139/o04-045

39. Srinivasan L, Atchison ML. YY1 DNA binding and PcG recruitment requires CtBP. *Genes Dev.* 2004;18(21):2596–2601. doi: 10.1101/gad.1228204
40. Tiwari VK, McGarvey KM, Licchesi JD, et al. PcG Proteins, DNA methylation, and gene repression by chromatin looping. *PLoS Biol.* 2008;6(12):e306. doi: 10.1371/journal.pbio.0060306
41. Segert JA, Gisselbrecht SS, Bulyk ML. Transcriptional silencers: driving gene expression with the brakes on. *Trends Genet.* 2021;37(6):514–527. doi: 10.1016/j.tig.2021.02.002
42. Andersson R, Gebhard C, Miguel-Escalada I, et al. An atlas of active enhancers across human cell types and tissues. *Nature.* 2014;507(7493):455–461. doi: 10.1038/nature12787
43. Bernstein BE, Stamatoyannopoulos JA, Costello JF, et al. The NIH roadmap epigenomics mapping consortium. *Nat Biotechnol.* 2010;28(10):1045–1048. doi: 10.1038/nbt1010-1045
44. ENCODE Project Consortium; Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature.* 2007;447(7146):799–816. doi: 10.1038/nature05874
45. FANTOM Consortium and the RIKEN PMI and CLST (DGT); Forrest AR, Kawaji H, Rehli M, et al. A promoter-level mammalian expression atlas. *Nature.* 2014;507(7493):462–470. doi: 10.1038/nature13182
46. Kellis M, Wold B, Snyder MP, et al. Defining functional DNA elements in the human genome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(17):6131–6138. doi: 10.1073/pnas.1318948111
47. Roadmap Epigenomics Consortium; Kundaje A, Meuleman W, Ernst J, et al. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature.* 2015;518(7539):317–330. doi: 10.1038/nature14248
48. Bernstein BE, Kamal M, Lindblad-Toh K, et al. Genomic maps and comparative analysis of histone modifications in human and mouse. *Cell.* 2005;120(2):169–181. doi: 10.1016/j.cell.2005.01.001
49. Spicuglia S, Vanhille L. Chromatin signatures of active enhancers. *Nucleus.* 2012;3(2):126–131. doi: 10.4161/nucl.19232
50. Visel A, Blow MJ, Li Z, et al. ChIP-seq accurately predicts tissue-specific activity of enhancers. *Nature.* 2009;457(7231):854–858. doi: 10.1038/nature07730
51. Rada-Iglesias A, Bajpai R, Swigut T, et al. A unique chromatin signature uncovers early developmental enhancers in humans. *Nature.* 2011;470(7333):279–283. doi: 10.1038/nature09692
52. Whyte WA, Orlando DA, Hnisz D, et al. Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes. *Cell.* 2013;153(2):307–319. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.035
53. Barski A, Cuddapah S, Cui K, et al. High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell.* 2007;129(4):823–837. doi: 10.1016/j.cell.2007.05.009
54. Pang B, Snyder MP. Systematic identification of silencers in human cells. *Nat Genet.* 2020;52(3):254–263. doi: 10.1038/s41588-020-0578-5
55. Dixon JR, Jung I, Selvaraj S, et al. Chromatin architecture reorganization during stem cell differentiation. *Nature.* 2015;518(7539):331–336. doi: 10.1038/nature14222
56. Nora EP, Goloborodko A, Valton AL, et al. Targeted degradation of CTCF decouples local insulation of chromosome domains from genomic compartmentalization. *Cell.* 2017;169(5):930–944.e22. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.004
57. Rao SS, Huang SC, Glenn St Hilaire B, et al. Cohesin loss eliminates all loop domains. *Cell.* 2017;171(2):305–320.e24. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.026
58. Johnson DS, Mortazavi A, Myers RM, Wold B. Genome-wide mapping of in vivo protein-DNA interactions. *Science.* 2007;316(5830):1497–1502. doi: 10.1126/science.1141319
59. Rhee HS, Pugh BF. Comprehensive genome-wide protein-DNA interactions detected at single-nucleotide resolution. *Cell.* 2011;147(6):1408–1419. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.013
60. John S, Sabo PJ, Thurman RE, et al. Chromatin accessibility pre-determines glucocorticoid receptor binding patterns. *Nat Genet.* 2011;43(3):264–268. doi: 10.1038/ng.759
61. Doni Jayavelu N, Jajodia A, Mishra A, Hawkins RD. Candidate silencer elements for the human and mouse genomes. *Nat Commun.* 2020;11(1):1061. doi: 10.1038/s41467-020-14853-5
62. Xu B, Wang H, Wright S, et al. Acute depletion of CTCF rewires genome-wide chromatin accessibility. *Genome Biol.* 2021;22(1):244. doi: 10.1186/s13059-021-02466-0
63. Song L, Zhang Z, Grasfeder LL, et al. Open chromatin defined by DNaseI and FAIRE identifies regulatory elements that shape cell-type identity. *Genome Res.* 2011;21(10):1757–1767. doi: 10.1101/gr.121541.111
64. Valouev A, Johnson SM, Boyd SD, et al. Determinants of nucleosome organization in primary human cells. *Nature.* 2011;474(7352):516–520. doi: 10.1038/nature10002
65. Song L, Crawford GE. DNase-seq: a high-resolution technique for mapping active gene regulatory elements across the genome from mammalian cells. *Cold Spring Harb Protoc.* 2010;2010(2):pdb.prot5384. doi: 10.1101/pdb.prot5384
66. Pajoro A, Muiño JM, Angenent GC, Kaufmann K. Profiling nucleosome occupancy by MNase-seq: experimental protocol and computational analysis. *Methods Mol Biol.* 2018;1675:167–181. doi: 10.1007/978-1-4939-7318-7\_11
67. Buenrostro JD, Giresi PG, Zaba LC, et al. Transposition of native chromatin for fast and sensitive epigenomic profiling of open chromatin, DNA-binding proteins and nucleosome position. *Nat Methods.* 2013;10(12):1213–1218. doi: 10.1038/nmeth.2688
68. Giresi PG, Kim J, McDaniell RM, et al. FAIRE (Formaldehyde-Assisted Isolation of Regulatory Elements) isolates active regulatory elements from human chromatin. *Genome Res.* 2007;17(6):877–885. doi: 10.1101/gr.5533506
69. Lu L, Liu X, Huang WK, et al. Robust Hi-C maps of enhancer-promoter interactions reveal the function of non-coding genome in neural development and diseases. *Mol Cell.* 2020;79(3):521–534.e15. doi: 10.1016/j.molcel.2020.06.007
70. Ngan CY, Wong CH, Tjong H, et al. Chromatin interaction analyses elucidate the roles of PRC2-bound silencers in mouse development. *Nat Genet.* 2020;52(3):264–272. doi: 10.1038/s41588-020-0581-x
71. Sun F, Chronis C, Kronenberg M, et al. Promoter-enhancer communication occurs primarily within insulated neighborhoods. *Mol Cell.* 2019;73(2):250–263.e5. doi: 10.1016/j.molcel.2018.10.039
72. Li Z, McGinn O, Wu Y, et al. ESR1 mutant breast cancers show elevated basal cytokeratins and immune activation. *Nat Commun.* 2022;13(1):2011. doi: 10.1038/s41467-022-29498-9
73. Lieberman-Aiden E, van Berkum NL, Williams L, et al. Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome. *Science.* 2009;326(5950):289–293. doi: 10.1126/science.1181369
74. Fullwood MJ, Ruan Y. ChIP-based methods for the identification of long-range chromatin interactions. *J Cell Biochem.* 2009;107(1):30–39. doi: 10.1002/jcb.22116
75. Mumbach MR, Rubin AJ, Flynn RA, et al. HiChIP: Efficient and sensitive analysis of protein-directed genome architecture. *Nat Methods.* 2016;13(11):919–922. doi: 10.1038/nmeth.3999
76. Fang R, Yu M, Li G, et al. Mapping of long-range chromatin interactions by proximity ligation-assisted ChIP-seq. *Cell Res.* 2016;26(12):1345–1348. doi: 10.1038/cr.2016.137
77. Banerji J, Rusconi S, Schaffner W. Expression of a beta-globin gene is enhanced by remote SV40 DNA sequences. *Cell.* 1981;27(2 Pt 1):299–308. doi: 10.1016/0092-8674(81)90413-x
78. Kvon EZ, Kazmar T, Stampfel G, et al. Genome-scale functional characterization of Drosophila developmental enhancers in vivo. *Nature.* 2014;512(7512):91–95. doi: 10.1038/nature13395
79. Patwardhan RP, Lee C, Litvin O, et al. High-resolution analysis of DNA regulatory elements by synthetic saturation mutagenesis. *Nat Biotechnol.* 2009;27(12):1173–1175. doi: 10.1038/nbt.1589
80. Patwardhan RP, Hiatt JB, Witten DM, et al. Massively parallel functional dissection of mammalian enhancers in vivo. *Nat Biotechnol.* 2012;30(3):265–270. doi: 10.1038/nbt.2136

81. Melnikov A, Murugan A, Zhang X, et al. Systematic dissection and optimization of inducible enhancers in human cells using a massively parallel reporter assay. *Nat Biotechnol.* 2012;30(3): 271–277. doi: 10.1038/nbt.2137
82. Kwasnieski JC, Mogno I, Myers CA, et al. Complex effects of nucleotide variants in a mammalian cis-regulatory element. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(47):19498–19503. doi: 10.1073/pnas.1210678109
83. McAfee JC, Bell JL, Krupa O, et al. Focus on your locus with a massively parallel reporter assay. *J Neurodev Disord.* 2022; 14(1):50. doi: 10.1186/s11689-022-09461-x
84. Kheradpour P, Ernst J, Melnikov A, et al. Systematic dissection of regulatory motifs in 2000 predicted human enhancers using a massively parallel reporter assay. *Genome Res.* 2013;23(5): 800–811. doi: 10.1101/gr.144899.112
85. Kwasnieski JC, Fiore C, Chaudhari HG, Cohen BA. High-throughput functional testing of ENCODE segmentation predictions. *Genome Res.* 2014;24(10):1595–1602. doi: 10.1101/gr.173518.114
86. Arnold CD, Gerlach D, Stelzer C, et al. Genome-wide quantitative enhancer activity maps identified by STARR-seq. *Science.* 2013; 339(6123):1074–1077. doi: 10.1126/science.1232542
87. Nguyen TA, Jones RD, Snavely AR, et al. High-throughput functional comparison of promoter and enhancer activities. *Genome Res.* 2016;26(8):1023–1033. doi: 10.1101/gr.204834.116
88. Hansen TJ, Hodges E. ATAC-STARR-seq reveals transcription factor-bound activators and silencers within chromatin-accessible regions of the human genome. *Genome Res.* 2022; 32(8):1529–1541. doi: 10.1101/gr.276766.122
89. Pang B, Neijssen J, Qiao X, et al. Direct antigen presentation and gap junction mediated cross-presentation during apoptosis. *J Immunol.* 2009;183(2):1083–1090. doi: 10.4049/jimmunol.0900861
90. Straathof KC, Pulè MA, Yotnda P, et al. An inducible caspase 9 safety switch for T-cell therapy. *Blood.* 2005;105(11):4247–4254. doi: 10.1182/blood-2004-11-4564
91. Bergman DT, Jones TR, Liu V, et al. Compatibility rules of human enhancer and promoter sequences. *Nature.* 2022;607(7917): 176–184. doi: 10.1038/s41586-022-04877-w
92. Davis JE, Insigne KD, Jones EM, et al. Dissection of c-AMP response element architecture by using genomic and episomal massively parallel reporter assays. *Cell Syst.* 2020;11(1):75–85. e7. doi: 10.1016/j.cels.2020.05.011
93. Ribeiro-dos-Santos AM, Hogan MS, Luther RD, et al. Genomic context sensitivity of insulator function. *Genome Res.* 2022; 32(3):425–436. doi: 10.1101/gr.276449.121
94. Rosenberg AB, Patwardhan RP, Shendure J, Seelig G. Learning the sequence determinants of alternative splicing from millions of random sequences. *Cell.* 2015;163(3):698–711. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.054
95. Cheung R, Insigne KD, Yao D, et al. A multiplexed assay for exon recognition reveals that an unappreciated fraction of rare genetic variants cause large-effect splicing disruptions. *Mol Cell.* 2019;73(1):183–194.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2018.10.037
96. Mikl M, Hamburg A, Pilpel Y, Segal E. Dissecting splicing decisions and cell-to-cell variability with designed sequence libraries. *Nat Commun.* 2019;10(1):4572. doi: 10.1038/s41467-019-12642-3
97. Matreyek KA, Starita LM, Stephany JJ, et al. Multiplex assessment of protein variant abundance by massively parallel sequencing. *Nat Genet.* 2018;50(6):874–882. doi: 10.1038/s41588-018-0122-z
98. Sample PJ, Wang B, Reid DW, et al. Human 5' UTR design and variant effect prediction from a massively parallel translation assay. *Nat Biotechnol.* 2019;37(7):803–809. doi: 10.1038/s41587-019-0164-5
99. Vainberg Slutskin I, Weinberger A, Segal E. Sequence determinants of polyadenylation-mediated regulation. *Genome Res.* 2019;29(10):1635–1647. doi: 10.1101/gr.247312.118
100. Safra M, Nir R, Farouq D, et al. TRUB1 is the predominant pseudouridine synthase acting on mammalian mRNA via a predictable and conserved code. *Genome Res.* 2017;27(3): 393–406. doi: 10.1101/gr.207613.116
101. Mulvey B, Lagunas T, Dougherty JD. Massively parallel reporter assays: defining functional psychiatric genetic variants across biological contexts. *Biol Psych.* 2021;89(1): 6–89. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.06.011
102. Zopf CJ, Quinn K, Zeidman J, Maheshri N. Cell-cycle dependence of transcription dominates noise in gene expression. *PLoS Comput Biol.* 2013;9(7):e1003161. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003161
103. Akita H, Ito R, Kamiya H, et al. Cell cycle dependent transcription, a determinant factor of heterogeneity in cationic lipid-mediated transgene expression. *J Gene Med.* 2007;9(3):197–207. doi: 10.1002/jgm.1010
104. Cooper LJ, Topp MS, Pinzon C, et al. Enhanced transgene expression in quiescent and activated human CD8 + T cells. *Human Gene Therapy.* 2004;15(7):648–658. doi: 10.1089/1043034041361217
105. Brightwell G, Poirier V, Cole E, et al. Serum-dependent and cell cycle-dependent expression from a cytomegalovirus-based mammalian expression vector. *Gene.* 1997;194(1): 115–123. doi: 10.1016/s0378-1119(97)00178-9
106. Dutton RL, Scharer J, Moo-Young M. Cell cycle phase dependent productivity of a recombinant Chinese hamster ovary cell line. *Cytotechnology.* 2006;52(1):55–69. doi: 10.1007/s10616-006-9041-4
107. Burns WR, Zheng Z, Rosenberg SA, Morgan RA. Lack of specific  $\gamma$ -retroviral vector long terminal repeat promoter silencing in patients receiving genetically engineered lymphocytes and activation upon lymphocyte restimulation. *Blood.* 2009; 114(14):2888–2899. doi: 10.1182/blood-2009-01-199216
108. Rosenqvist N, Segerstad C, Samuelsson C, et al. Activation of silenced transgene expression in neural precursor cell lines by inhibitors of histone deacetylation. *J Gene Med.* 2002; 4(3):248–257. doi: 10.1002/jgm.268
109. Kim M, O'Callaghan PM, Droms KA, James DC. A mechanistic understanding of production instability in CHO cell lines expressing recombinant monoclonal antibodies. *Biotechnol Bioeng.* 2011;108(10):2434–2446. doi: 10.1002/bit.23189
110. Brooks AR, Harkins RN, Wang P, et al. Transcriptional silencing is associated with extensive methylation of the CMV promoter following adenoviral gene delivery to muscle. *J Gene Med.* 2004;6(4):395–404. doi: 10.1002/jgm.516
111. Laker C, Meyer J, Schopen A, et al. Host cis-mediated extinction of a retrovirus permissive for expression in embryonal stem cells during differentiation. *J Virol.* 1998;72(1):339–348. doi: 10.1128/JVI.72.1.339-348.1998
112. Yao S, Sukonnik T, Kean T, et al. Retrovirus silencing, variegation, extinction, and memory are controlled by a dynamic interplay of multiple epigenetic modifications. *Mol Ther.* 2004;10(1):27–36. doi: 10.1016/j.yymthe.2004.04.007
113. Cranston A, Dong C, Howcroft J, Clark AJ. Chromosomal sequences flanking an efficiently expressed transgene dramatically enhance its expression. *Gene.* 2001;269(1–2): 217–225. doi: 10.1016/s0378-1119(01)00459-0
114. Tripathi NK, Shrivastava A. Recent developments in bio-processing of recombinant proteins: expression hosts and process development. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7:420. doi: 10.3389/fbioe.2019.00420
115. Nair RR, Blankvoort S, Lagartos MJ, Kentros C. Enhancer-driven gene expression (edge) enables the generation of viral vectors specific to neuronal subtypes. *Science.* 2020;23(3): 100888. doi: 10.1016/j.isci.2020.100888
116. Gruh I, Wunderlich S, Winkler M, et al. Human CMV immediate-early enhancer: a useful tool to enhance cell-type-specific expression from lentiviral vectors. *J Gene Med.* 2008;10(1): 21–32. doi: 10.1002/jgm.1122
117. Montaña-Samaniego M, Bravo-Estupiñan DM, Méndez-Guerrero O, et al. Strategies for targeting gene therapy in cancer cells with tumor-specific promoters. *Front Oncol.* 2020;10:605380. doi: 10.3389/fonc.2020.605380
118. Sano KI, Maeda K, Oki M, Maeda Y. Enhancement of protein expression in insect cells by a lobster tropomyosin cDNA

- leader sequence. *FEBS Lett.* 2002;532(1–2):143–146. doi: 10.1016/s0014-5793(02)03659-1
119. Eisenhut P, Mebrahtu A, Moradi Barzadd M, et al. Systematic use of synthetic 5'-UTR RNA structures to tune protein translation improves yield and quality of complex proteins in mammalian cell factories. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(20): e119–e119. doi: 10.1093/nar/gkaa847
  120. Peyret H, Brown JK, Lomonosoff GP. Improving plant transient expression through the rational design of synthetic 5' and 3' untranslated regions. *Plant Methods.* 2019;15(1):108. doi: 10.1186/s13007-019-0494-9
  121. Moritz B, Becker PB, Göpfert U. CMV promoter mutants with a reduced propensity to productivity loss in CHO cells. *Sci Rep.* 2015;5(1):16952. doi: 10.1038/srep16952
  122. Ho SC, Koh EY, Soo BP, et al. Evaluating the use of a CpG free promoter for long-term recombinant protein expression stability in Chinese hamster ovary cells. *BMC Biotechnol.* 2016;16(1):71. doi: 10.1186/s12896-016-0300-y
  123. Kim JM, Kim JS, Park DH, et al. Improved recombinant gene expression in CHO cells using matrix attachment regions. *J Biotechnol.* 2004;107(2):95–105. doi: 10.1016/j.jbiotec.2003.09.015
  124. Phi-Van L, von Kries JP, Ostertag W, Strätling WH. The chicken lysozyme 5' matrix attachment region increases transcription from a heterologous promoter in heterologous cells and dampens position effects on the expression of transfected genes. *Mol Cell Biol.* 1990;10(5):2302–2307. doi: 10.1128/mcb.10.5.2302-2307.1990
  125. Grosveld F, van Assendelft GB, Greaves DR, Kollias G. Position-independent, high-level expression of the human  $\beta$ -globin gene in transgenic mice. *Cell.* 1987;51(6):975–985. doi: 10.1016/0092-8674(87)90584-8
  126. Pikaart MJ, Recillas-Targa F, Felsenfeld G. Loss of transcriptional activity of a transgene is accompanied by DNA methylation and histone deacetylation and is prevented by insulators. *Genes Dev.* 1998;12(18):2852–2862. doi: 10.1101/gad.12.18.2852
  127. Neville JJ, Orlando J, Mann K, et al. Ubiquitous chromatin-opening elements (UCOE): Applications in biomanufacturing and gene therapy. *Biotechnol Adv.* 2017;35(5):557–564. doi: 10.1016/j.biotechadv.2017.05.004
  128. Li CL, Xiong D, Stamatoyannopoulos G, Emery DW. Genomic and functional assays demonstrate reduced gammaretroviral vector genotoxicity associated with use of the cHS4 chromatin insulator. *Mol Ther.* 2009;17(4):716–724. doi: 10.1038/mt.2009.7
  129. Browning D, Trobridge G. Insulators to improve the safety of retroviral vectors for HIV gene therapy. *Biomedicines.* 2016;4(1):4. doi: 10.3390/biomedicines4010004
  130. Hayashi H, Kubo Y, Izumida M, Matsuyama T. Efficient viral delivery of Cas9 into human safe harbor. *Sci Rep.* 2020; 10(1):21474. doi: 10.1038/s41598-020-78450-8
  131. Papapetrou EP, Schambach A. Gene insertion into genomic safe harbors for human gene therapy. *Mol Ther.* 2016;24(4): 678–684. doi: 10.1038/mt.2016.38
  132. Sadelain M, Papapetrou EP, Bushman FD. Safe harbours for the integration of new DNA in the human genome. *Nat Rev Canc.* 2011;12(1):51–58. doi: 10.1038/nrc3179
  133. Wang W, Guo X, Li Y, et al. Enhanced transgene expression using cis-acting elements combined with the EF1 promoter in a mammalian expression system. *Eur J Pharm Sci.* 2018; 123:539–545. doi: 10.1016/j.ejps.2018.08.016
  134. Schlabach MR, Hu JK, Li M, Elledge SJ. Synthetic design of strong promoters. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(6): 2538–2543. doi: 10.1073/pnas.0914803107
  135. Morgan RA, Ma F, Unti MJ, et al. Creating new  $\beta$ -globin-expressing lentiviral vectors by high-resolution mapping of locus control region enhancer sequences. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;17:999–1013. doi: 10.1016/j.omtm.2020.04.006
  136. Vaknin I, Amit R. Molecular and experimental tools to design synthetic enhancers. *Curr Opin Biotechnol.* 2022;76:102728. doi: 10.1016/j.copbio.2022.102728
  137. Wu MR, Nissim L, Stupp D, et al. A high-throughput screening and computation platform for identifying synthetic promoters with enhanced cell-state specificity (SPECS). *Nat Commun.* 2019;10(1):2880. doi: 10.1038/s41467-019-10912-8
  138. Yu TC, Liu WL, Brinck MS, et al. Multiplexed characterization of rationally designed promoter architectures deconstructs combinatorial logic for IPTG-inducible systems. *Nat Commun.* 2021;12(1):325. doi: 10.1038/s41467-020-20094-3
  139. Shlyueva D, Stelzer C, Gerlach D, et al. Hormone-responsive enhancer-activity maps reveal predictive motifs, indirect repression, and targeting of closed chromatin. *Mol Cell.* 2014; 54(1):180–192. doi: 10.1016/j.molcel.2014.02.026
  140. Johnson GD, Barrera A, McDowell IC, et al. Human genome-wide measurement of drug-responsive regulatory activity. *Nat Commun.* 2018;9(1):5317. doi: 10.1038/s41467-018-07607-x
  141. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines--a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Dis.* 2018;17(4): 261–279. doi: 10.1038/nrd.2017.243
  142. Leppek K, Byeon GW, Kladwang W, et al. Combinatorial optimization of mRNA structure, stability, and translation for RNA-based therapeutics. *Nat Commun.* 2022;13(1):1536. doi: 10.1038/s41467-022-28776-w
  143. Peng T, Zhai Y, Atlasi Y, et al. STARR-seq identifies active, chromatin-masked, and dormant enhancers in pluripotent mouse embryonic stem cells. *Genome Biol.* 2020;21(1):243. doi: 10.1186/s13059-020-02156-3
  144. Glaser LV, Steiger M, Fuchs A, et al. Assessing genome-wide dynamic changes in enhancer activity during early mESC differentiation by FAIRE-STARR-seq. *Nucleic Acids Res.* 2021; 49(21):12178–12195. doi: 10.1093/nar/gkab1100
  145. Van Arensbergen J, FitzPatrick VD, de Haas M, et al. Genome-wide mapping of autonomous promoter activity in human cells. *Nat Biotechnol.* 2017;35(2):145–153. doi: 10.1038/nbt.3754
  146. Maricque BB, Dougherty JD, Cohen BA. A genome-integrated massively parallel reporter assay reveals DNA sequence determinants of cis-regulatory activity in neural cells. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(4):e16. doi: 10.1093/nar/gkw942
  147. Inoue F, Kreimer A, Ashuach T, et al. Identification and massively parallel characterization of regulatory elements driving neural induction. *Cell Stem Cell.* 2019;25(5):713–727.e10. doi: 10.1016/j.stem.2019.09.010
  148. Dekkers CM. Application of genomics tools to animal breeding. *Curr Genom.* 2012;13(3):207–212. doi: 10.2174/138920212800543057
  149. Xiao Y, Liu H, Wu L, et al. Genome-wide association studies in maize: praise and stargaze. *Mol Plant.* 2017;10(3):359–374. doi: 10.1016/j.molp.2016.12.008
  150. Mackay TF, Richards S, Stone EA, et al. The drosophila melanogaster genetic reference panel. *Nature.* 2012;482(7384): 173–178. doi: 10.1038/nature10811
  151. Husby A, Kawakami T, Rønnegard L, et al. Genome-wide association mapping in a wild avian population identifies a link between genetic and phenotypic variation in a life-history trait. *Proc Biol Sci.* 2015;282(1806):20150156. doi: 10.1098/rspb.2015.0156
  152. Tseng CC, Wong MC, Liao WT, et al. Genetic variants in transcription factor binding sites in humans: triggered by natural selection and triggers of diseases. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(8):4187. doi: 10.3390/ijms22084187
  153. Jung S, Liu W, Baek J, et al. Expression quantitative trait loci (eQTL) mapping in korean patients with crohn's disease and identification of potential causal genes through integration with disease associations. *Front Genet.* 2020;11:486. doi: 10.3389/fgene.2020.00486
  154. Alsheikh AJ, Wollenhaupt S, King EA, et al. The landscape of GWAS validation; systematic review identifying 309 validated non-coding variants across 130 human diseases. *BMC Med Genomics.* 2022;15(1):74. doi: 10.1186/s12920-022-01216-w
  155. Klein JC, Keith A, Rice SJ, et al. Functional testing of thousands of osteoarthritis-associated variants for regulatory activity. *Nat Commun.* 2019;10(1):2434. doi: 10.1038/s41467-019-10439-y

156. Myint L, Wang R, Boukas L, et al. A screen of 1,049 schizophrenia and 30 Alzheimer's-associated variants for regulatory potential. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2020; 183(1):61–73. doi: 10.1002/ajmg.b.32761
157. Cooper YA, Teyssier N, Dräger NM, et al. Functional regulatory variants implicate distinct transcriptional networks in dementia. *Science.* 2022;377(6608):eabi8654. doi: 10.1126/science.abi8654
158. Choi J, Zhang T, Vu A, et al. Massively parallel reporter assays of melanoma risk variants identify MX2 as a gene promoting melanoma. *Nat Commun.* 2020;11(1):2718. doi: 10.1038/s41467-020-16590-1
159. McAfee JC, Lee S, Lee J, et al. Systematic investigation of allelic regulatory activity of schizophrenia-associated common variants. *medRxiv.* 2022. Available from: <https://www.researchgate.net/scientific-contributions/Jessica-Lee-Bell-2203854579>
160. Slatkin M. Linkage disequilibrium--understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nat Rev Gen.* 2008;9(6):477–485. doi: 10.1038/nrg2361
161. Ulirsch JC, Nandakumar SK, Wang L, et al. Systematic functional dissection of common genetic variation affecting red blood cell traits. *Cell.* 2016;165(6):1530–1545. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.048
162. Khetan S, Kales S, Kursawe R, et al. Functional characterization of T2D-associated SNP effects on baseline and ER stress-responsive  $\beta$ -cell transcriptional activation. *Nat Commun.* 2021;12(1):5242. doi: 10.1038/s41467-021-25514-6
163. Dietrich P, Dragatsis I. Familial dysautonomia: mechanisms and models. *Genet Mol Biol.* 2016;39(4):497–514. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2015-0335
164. Fujimoto A, Furuta M, Totoki Y, et al. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer. *Nat Genet.* 2016;48(5):500–509. doi: 10.1038/ng.3547
165. Rheinbay E, Nielsen MM, Abascal F, et al. Analyses of non-coding somatic drivers in 2,658 cancer whole genomes. *Nature.* 2020;578(7793):102–111. doi: 10.1038/s41586-020-1969-6
166. Lim Y, Arora S, Schuster SL, et al. Multiplexed functional genomic analysis of 5' untranslated region mutations across the spectrum of prostate cancer. *Nat Commun.* 2021;12(1):4217. doi: 10.1038/s41467-021-24445-6
167. Lagunas T, Plassmyer S, Friedman R, et al. A cre-dependent massively parallel reporter assay allows for cell-type specific assessment of the functional effects of genetic variants in vivo. *bioRxiv.* 2021. doi: 10.1101/2021.05.17.444514
168. Griesemer D, Xue JR, Reilly SK, et al. Genome-wide functional screen of 3'UTR variants uncovers causal variants for human disease and evolution. *Cell.* 2021;184(20):5247–5260.e19. doi: 10.1016/j.cell.2021.08.025

#### ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Романов Станислав Евгеньевич;**

адрес: Россия, 630090, Новосибирск,

пр-т Акад. Лаврентьева, д. 8/2;

e-mail: romanov@mcb.nsc.ru; eLibrary SPIN: 3387-6944;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5989-5756>

Соавтор:

**Лактионов Петр Павлович, к.б.н.;**

e-mail: laktionov@mcb.nsc.ru; eLibrary SPIN: 7579-3460;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2174-6496>

#### AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Stanislav E. Romanov;**

address: 8/2, Acad. Lavrentiev Ave., Novosibirsk,

630090, Russia;

e-mail: romanov@mcb.nsc.ru; eLibrary SPIN: 3387-6944;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5989-5756>

Co-author:

**Petr P. Laktionov, PhD;**

e-mail: laktionov@mcb.nsc.ru; eLibrary SPIN: 7579-3460;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2174-6496>

## АСПЕРГИЛЛЕЗ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Т.Э. Вербак, О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт, Е.С. Остапчук

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

**Обоснование.** Аспергиллез центральной нервной системы характеризуется тяжелым течением и неспецифическими клиническими проявлениями, затрудняющими его прижизненную диагностику. При этом своевременная постановка диагноза позволяет провести адекватную специфическую терапию и спасти жизнь пациента. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай летального поражения нитчатыми грибами головного мозга у пациента, не имеющего описанных в литературе факторов риска — ВИЧ-инфекции, нейтропении, трансплантации органов и тканей, длительной терапии иммуносупрессивными препаратами или глюкокортикоидами. **Заключение.** Необходимо учитывать наличие данной патологии у больных даже в отсутствии лихорадки и иммунодефицитных состояний. Специфическое исследование биологических жидкостей на содержание галактоманнанового антигена позволит вовремя установить верный диагноз и провести адекватное лечение.

**Ключевые слова:** аспергиллез; аспергиллез головного мозга; микозы центральной нервной системы; клинический случай.

**Для цитирования:** Вербак Т.Э., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Остапчук Е.С. Аспергиллез головного мозга: трудности диагностики. Клинический случай. *Клиническая практика.* 2022;13(4):88–92. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract107997>

Поступила 17.05.2022

Принята 08.08.2022

Опубликована 15.09.2022

## ASPERGILLOSIS OF THE BRAIN: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES. CASE REPORT

T.E. Verbakh, O.A. Kicherova, L.I. Reikhert, E.S. Ostapchuk

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

**Background:** Neuroaspergillosis has nonspecific clinical manifestations and a severe course. Cases of central nervous system aspergillosis are becoming more frequent. Its lifetime diagnosis is very difficult. At the same time, a timely diagnosis makes it possible to conduct an adequate specific therapy and save the patient's life. **Clinical case description:** We report a clinical case of a patient with a lethal damage to the brain by filamentous fungi, who did not have the risk factors described in the literature — human immunodeficiency virus (HIV), neutropenia, organ and tissue transplantation, long therapy with immunosuppressive drugs or corticosteroids. **Conclusion:** One needs to consider a possibility of this pathology in patients even in the absence of a fever and immunodeficiency conditions. A specific study of biological fluids for the presence of the galactomannan antigen may allow one to establish a timely correct diagnosis and apply an adequate treatment.

**Keywords:** aspergillosis; neuroaspergillosis; case report.

**For citation:** Verbakh TE, Kicherova OA, Reikhert LI, Ostapchuk ES. Aspergillosis of the Brain: Diagnostic Difficulties. Case Report. *Journal of Clinical Practice.* 2022;13(4):88–92. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract107997>

Submitted 17.05.2022

Revised 08.08.2022

Published 15.09.2022

### ОБОСНОВАНИЕ

Инвазивный аспергиллез — одна из самых распространенных микотических инфекций, характеризующихся тяжелым клиническим течением и вы-

сокой летальностью [1]. Клинические проявления грибкового поражения головного мозга неспецифичны, поэтому постановка диагноза и адекватное лечение представляют достаточно сложную

задачу [2]. Наиболее уязвимыми являются пациенты с такими иммунодефицитными состояниями, как инфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), нейтропения, а также больные после трансплантации органов и тканей; пациенты, получающие химиотерапию или глюкокортикоиды; лица с сахарным диабетом и открытыми черепно-мозговыми травмами [3]. В работах других исследователей приведены более четкие критерии: длительная нейтропения (количество нейтрофилов в крови  $<500$  кл./мм<sup>3</sup> на протяжении  $>10$  дней) в период заболевания или в предшествующие 60 дней; длительное ( $>3$  нед) использование системных глюкокортикоидов (преднизолон  $>0,3$  мг/кг в сутки) в течение 60 дней перед заболеванием; недавнее или текущее использование иммуносупрессоров; реакция трансплантат против хозяина и цитомегаловирусная инфекция у реципиентов при аллогенной трансплантации; синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД); первичные иммунодефициты (хроническая гранулематозная болезнь и пр.); контаминация помещений различными видами гриба *Aspergillus* [2].

Микозы центральной нервной системы, вызываемые нитчатными грибами, могут наблюдаться у пациентов и при отсутствии вышеперечисленных состояний [4]. Описана высокая частота инвазивного аспергиллеза среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (2–4%) [5, 6]. Далеко не всегда поражение головного мозга развивается как осложнение инвазивного аспергиллеза легких [7], чаще всего (27,6%) входными воротами при аспергиллезе центральной нервной системы являются челюстно-лицевые пазухи. Грибы могут проникать в головной мозг в результате черепно-мозговых травм (2,4%), при нейрохирургических вмешательствах (1,9%), а также гематогенным путем из первичных очагов инфицирования — дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [8]. Клинические проявления аспергиллеза головного мозга неспецифичны и могут включать судорожный синдром, симптомы геморрагического либо ишемического поражения, абсцесса мозга, менингита, синдрома орбитальной инвазии синуса [4, 9]. Аспергиллез центральной нервной системы характеризуется очень высокой летальностью (60–99%), его нередко выявляют лишь на аутопсии [10]. Высокую диагностическую значимость имеют посев культуры на питательные среды и прямая микроскопия, а также исследование биологических жидкостей на содержание галактоманнанового антигена [11].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Пациентка Д., 41 год, в мае 2021 г. поступила в терапевтическое отделение по направлению из поликлиники с диагнозом «Цирроз печени смешанного (алиментарно-токсический, вирусный) генеза, класс С по Чайлд–Пью, активная фаза, декомпенсация. Синдром портальной гипертензии, гепатоспленомегалия. Отечно-асцитический синдром. Гепаторенальный синдром. Печеночно-клеточная недостаточность II степени. Печеночная энцефалопатия II стадии. Гипоальбуминемия. Вторичная коагулопатия. Вторичная тромбоцитопения».

### Физикальная, лабораторная и инструментальная диагностика

С первого дня лечения обращали на себя внимание жалобы на частую головную боль и выраженность проявлений энцефалопатии (психомоторная заторможенность, рассеянность, периодическая дезориентация в месте и времени).

*Данные лабораторных исследований при поступлении.*

Общий анализ крови: лейкоциты  $3,07 \times 10^9/L$ ; эритроциты  $3,8 \times 10^{12}/L$ ; гемоглобин 122 г/L; тромбоциты  $52 \times 10^9/L$ ; нейтрофилы 84% ( $2,58 \times 10^9/L$ ); лимфоциты 10% ( $0,307 \times 10^9/L$ ); моноциты 6% ( $3,07 \times 10^9/L$ ); скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 23 мм/ч.

Биохимический анализ крови: билирубин общий 214 мкмоль/л (норма до 20,5); билирубин прямой 89 мкмоль/л (до 5,1); билирубин непрямого 125 мкмоль/л (до 14,5); аланинаминотрансфераза (АЛТ) 77 МЕ/л (до 42); аспартатаминотрансфераза (АСТ) 61 МЕ/л (до 37); глюкоза крови 14,4 ммоль/л (3,3–6,3); остальные показатели в пределах референсных значений.

Анализ крови на ВИЧ отрицательный.

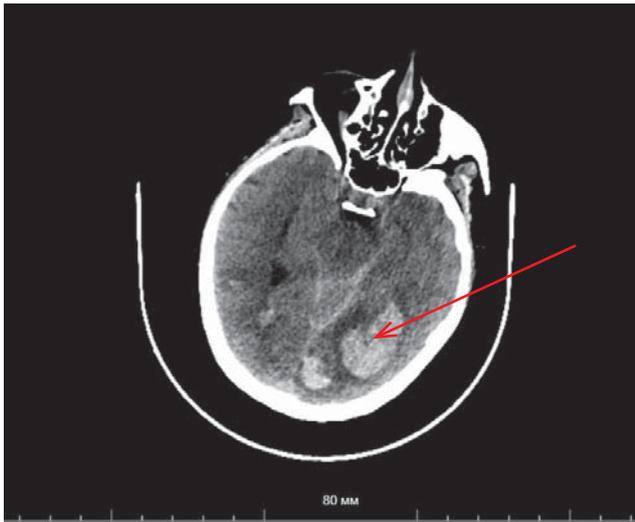
В стационаре получала метаболическую терапию, гепатопротекторы, диуретики, дексаметазон в дозе 8 мг/сут в течение 9 дней.

*Рентгенография органов грудной клетки без патологии.*

При неврологическом осмотре менингеальная и очаговая неврологическая симптоматика отсутствовала, поэтому нейровизуализационные исследования (мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) не назначались.

### Предварительный диагноз

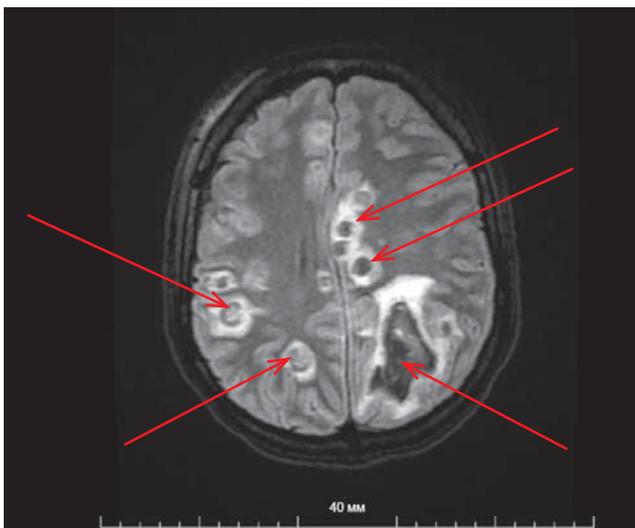
Цирроз печени смешанного генеза (алиментарно-токсический, вирусный С), класс С по Чайлд–Пью,



**Рис. 1.** Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга пациентки Д., 41 год, с аспергиллезом центральной нервной системы: наблюдаются паренхиматозное кровоизлияние в левую затылочную область с прорывом в субарахноидальное пространство.

**Fig. 1.** Multispiral computed tomography of the brain of patient D., 41 years old, with aspergillosis of the central nervous system: parenchymal hemorrhage in the left occipital region with a breakthrough into the subarachnoid space is observed.

активная фаза, декомпенсация. Синдром портальной гипертензии: спленомегалия, ВРВП 1 ст. Синдром гепатомегалии. Отечно-асцитический синдром: ненатянутый асцит. Гепаторенальный синдром. Печеночно-клеточная недостаточность II ст. Дисметаболическая энцефалопатия, декомпенсация.



**Рис. 2.** Тот же пациент. Магнитно-резонансная томография головного мозга: мультифокальное поражение головного мозга, внутримозговое кровоизлияние.

**Fig. 2.** The same patient. Magnetic resonance imaging of the brain: multifocal brain damage, intracerebral hemorrhage.

### Динамика и исходы

На 14-е сутки пребывания в стационаре пациентка внезапно потеряла сознание.

*Осмотр невролога.* Уровень сознания: умеренное оглушение, жалобы на головную боль. Менингеальная симптоматика отсутствует. Черепно-мозговые нервы: анизокории, нистагма, страбизма нет; сглажена правая носогубная складка; язык по средней линии. Дизартрия. Правосторонний гемипарез: легкий в ноге, глубокий в руке, гипотония справа в руке. Глубокие рефлексы без видимой асимметрии, симптом Бабинского с двух сторон. Чувствительную, координаторную сферы оценить затруднительно.

Выполнена мультиспиральная компьютерная томография головного мозга (рис. 1): паренхиматозное кровоизлияние в левую затылочную область объемом ~23 мл с прорывом в субарахноидальное пространство; в правой височной доле, правой затылочной доле, теменных долях, гемисферах мозжечка — гиперденсивные очаги с перифокальным отеком (токсоплазмоз?).

С диагнозом «Геморрагический инсульт в левой гемисфере, правосторонний гемипарез» пациентка госпитализирована в отделение нейрореанимации. В последующем была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга (рис. 2): выявлены признаки мультифокального поражения головного мозга; внутримозговое кровоизлияние (метастазы с кровоизлияниями? нейроинфекция?).

Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, состояние пациентки Д. продолжало ухудшаться и она скончалась через 3 дня. На секционном

исследовании выявлены множественные очаги размягчения и распада с геморрагическим пропитыванием в веществе головного мозга, милиарные очаги в сердце, печени и селезенке. Морфологическое исследование подтвердило, что основным заболеванием является генерализованная микотическая инфекция (гистобактериоскопически — грибы рода *Aspergillus*) с поражением сердца, почек, селезенки, головного мозга. Течение заболевания осложнилось прогрессирующим отеком вещества головного мозга, развитием альвеолярного отека легких, двусторонней полисегментарной гнойной пневмонии. В результате прогрессирующей полиорганной недостаточности наступила смерть пациентки.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время по ряду причин (рост числа пациентов с ВИЧ-инфекцией, развитие таргетной иммуносупрессивной терапии, трансплантологии и проч.) все чаще встречаются случаи инвазивного аспергиллеза, в том числе аспергиллеза головного мозга, который представляет весьма серьезную угрозу жизни пациентов. Развитие и тяжесть заболевания зависят от вирулентности патогенного гриба и состояния иммунной системы пациента. Значительную роль в развитии специфического воспаления играют Т-лимфоциты, клетки макро- и микроглии [2]. Наиболее часто инвазивное поражение грибами рода *Aspergillus* описано у больных острым лейкозом, реципиентов при развитии реакции трансплантат против хозяина, у пациентов, длительно получающих системные глюкокортикоиды и иммуносупрессоры, а также при респираторном дистресс-синдроме, острой печеночной недостаточности, тяжелой бактериальной инфекции [10]. В большинстве описанных клинических случаев первичный инфекционный процесс локализуется в легких [1, 5, 7]. На доклинической стадии имеется высокая вероятность выявления поверхностной колонизации *Aspergillus* spp. дыхательных путей и придаточных пазух носа. Адекватное лечение является невозможным без ранней диагностики. При подозрении на инвазивный аспергиллез перечень исследований должен включать в себя компьютерную томографию; микроскопию и посев мокроты, отделяемого из носа, аспирата из придаточных пазух; определение галактоманна в биологических жидкостях [10].

Данный клинический случай иллюстрирует возможность поражения центральной нервной системы аспергиллезом у пациентов без СПИД и других ранее подтвержденных хронических иммунодефи-

цитных состояний. Причиной диссеминированного аспергиллеза у пациентки явились развитие вторичного иммунодефицита на фоне цирроза печени в сочетании с терапией глюкокортикоидами. К недостаткам диагностического поиска в данном случае можно отнести отсутствие серологического исследования, посева биологических жидкостей на питательные среды и прямой микроскопии, а также исследования крови на содержание галактоманнового антигена [11].

Таким образом, считаем необходимым учитывать возможность инвазивного микотического поражения у пациентов без подтвержденного иммунодефицита и расширить показания для выполнения полного спектра диагностических исследований.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо учитывать наличие аспергиллеза центральной нервной системы у пациентов без диагностированных иммунодефицитных состояний. Своевременное проведение нейровизуализационного и микроскопического исследований, а также специфическое исследование биологических жидкостей на содержание галактоманнового антигена позволят вовремя установить верный диагноз и провести адекватное лечение.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию клинического случая (дата подписания 12.04.2022).

### INFORMED CONSENT

A written voluntary informed consent was received from the legal representative for the publication of the description of the clinical case (date of signing 12.04.2022).

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Т.Э. Вербих — описание клинического случая, концепция статьи, обзор литературы по теме статьи, написание текста рукописи; Е.С. Остапчук — написание текста рукописи, проверка интеллектуального содержания статьи; О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт — обзор литературы по выбранному разделу, написание текста рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку

статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Authors' contribution.** *T.E. Verbakh* — description of a clinical case, concept of the article, literature review on the topic of the article, writing the text; *E.S. Ostapchuk* — writing the text, checking the intellectual content of the article; *O.A. Kicherova, L.I. Reichert* — review of the literature on the selected section, writing the text. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

**Funding source.** The study had no sponsorship.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кораблина И.М., Цинзерлинг В.А., Аравийский Р.А. Аспергиллез по данным аутопсий в Ленинградской областной клинической больнице с 2001 по 2010 гг. // *Проблемы медицинской микологии*. 2011. Т. 13, № 2. С. 45–46. [Korablina IM, Tsinslerling VA, Araviysky RA. Aspergillosis according to autopsies in the Leningrad regional clinical hospital from 2001 to 2010. *Problems Medical Mycology*. 2011;13(2):45–46. (In Russ).]
2. Воеводкина А.Ю., Хайтович А.Б. Аспергиллез центральной нервной системы // *Успехи медицинской микологии*. 2019. Т. 20. С. 381–385. [Voevodkina AY, Khaytovich AB. Aspergillosis of the central nervous system. *Successes Medical Mycology*. 2019;20:381–385. (In Russ).]
3. Esparza-Gutierrez S, Santana-Ramirez A, Avila-Rodriguez P, et al. Aspergillosis of the central nervous system in a previously healthy patient that simulated Creutzfeldt-Jakob disease. *Sur Neurology Int*. 2016;7(40):940. doi: 10.4103/2152-7806.195230
4. Лесовой В.С., Липницкий А.В. Микозы центральной нервной системы (обзор) // *Проблемы медицинской микологии*. 2008. Т. 10, № 1. С. 4–6. [Lesovoy VS, Lipnitsky AV. Mycoses of the central nervous system (review). *Problems Medical Mycology*. 2008;10(1):4–6. (In Russ).]
5. Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berre J, et al. Disseminated aspergillosis in intensive care patients: an autopsy study. *J Chemother*. 2003;15(1):71–75. doi: 10.1179/joc.2003.15.1.71
6. Meersseman W, Vandecasteele S, Wilmer A, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Resp Crit Care Med*. 2004;170(6):621–625. doi: 10.1164/rccm.200401-093OC
7. Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Десятки Е.А., и др. Аспергиллез головного мозга: описание четырех клинических случаев // *Проблемы медицинской микологии*. 2009. Т. 11, № 3. С. 16–19. [Hostelidi CN, Borzova YV, Desyatik EA, et al. Aspergillosis of the brain: description of four clinical cases. *Problems Medical Mycology*. 2009;11(3):16–19. (In Russ).]
8. Panda PK, Mavidi SK, Wig N, et al. Intracranial aspergillosis in an immunocompetent young woman. *Mycopathologia*. 2017; 182(5-6):527–538. doi: 10.1007/s11046-016-0106-4
9. Koutsouras GW, Ramos RL, Martinez LR. Role of microglia in fungal infections of the central nervous system. *Virulence*. 2017;8(6):705–718. doi: 10.1080/21505594.2016.1261789
10. Васильева Н.В., Климко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации // *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования*. 2010. Т. 2, № 4. С. 5–19. [Vasilyeva NV, Klimko NN, Tsinslerling VA. Diagnostics and treatment of invasive mycoses: modern recommendations. *Bulletin St. Petersburg Medical Academy Postgraduate Education*. 2010;2(4):5–19. (In Russ).]
11. Игнатьева С.М., Спиридонова В.А., Богомолова Т.С., и др. Особенности определения галактоманна в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже онкогематологических больных с инвазивным аспергиллезом. Собственные данные и обзор литературы // *Проблемы медицинской микологии*. 2013. Т. 15, № 4. С. 50. [Ignatieva SM, Spiridonova VA, Bogomolova TS, et al. Features of galactomannan determination in blood serum and bronchoalveolar lavage of oncohematological patients with invasive aspergillosis. Own data and literature review. *Problems Medical Mycology*. 2013;15(4):50. (In Russ).]

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Вербах Татьяна Эдуардовна**, к.м.н.;

адрес: Россия, 625015, Тюмень, ул. Беляева, д. 1;  
e-mail: shtork@yandex.ru; eLibrary SPIN: 7776-4134;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6294-1776>

Соавторы:

**Кичерова Оксана Альбертовна**, д.м.н., доцент;  
e-mail: pan1912@mail.ru; eLibrary SPIN: 3162-0770;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7598-7757>

**Рейхерт Людмила Ивановна**, д.м.н., профессор;  
e-mail: lir0806@gmail.com; eLibrary SPIN: 1703-2302;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4313-0836>

**Остапчук Екатерина Сергеевна**;  
e-mail: ostapchuk2008@mail.ru; eLibrary SPIN: 6877-6140;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1176-4113>

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Tatyana E. Verbakh**, MD, PhD;

address: 1 Belyaev street, 625015, Tyumen, Russia;  
e-mail: shtork@yandex.ru; eLibrary SPIN: 7776-4134;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6294-1776>

Co-authors:

**Oksana A. Kicherova**, MD, PhD, Assistant Professor;  
e-mail: pan1912@mail.ru; eLibrary SPIN: 3162-0770;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7598-7757>

**Lyudmila I. Reihert**, MD, PhD, Professor;  
e-mail: lir0806@gmail.com; eLibrary SPIN: 1703-2302;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4313-0836>

**Ekaterina S. Ostapchuk**;  
e-mail: ostapchuk2008@mail.ru; eLibrary SPIN: 6877-6140;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1176-4113>

# МАЛОИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРИТА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА МЕТОДОМ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.А. Горохов<sup>1</sup>, Н.В. Загородний<sup>2, 3</sup>, В.И. Кузьмин<sup>1</sup>, Т.Г. Шарамко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** В настоящее время наблюдается все большая тенденция к распространению остеоартрита среди населения всего мира, в связи с чем поиск эффективного и малотравматичного метода купирования болевого синдрома при коксартрозе является актуальной и важной проблемой современной медицины. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай лечения пациента в возрасте 64 лет с жалобами на выраженный болевой синдром в левом тазобедренном суставе и клинической картиной коксартроза IV стадии по классификации Kellgren и Lawrence. Ранее пациенту были выставлены показания к плановому эндопротезированию сустава в связи с неэффективностью курсов консервативного лечения. Болевой синдром по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ) составлял 9 баллов, по системе оценки Харриса (Harris Hip Score) — 32 балла (неудовлетворительный результат). В связи с развитием острого сопутствующего заболевания выполнена радиочастотная денервация левого тазобедренного сустава с положительным исходом в виде снижения болевого синдрома на длительный период. Оценка по ВАШ и Harris Hip Score через 6 мес наблюдения соответствовала удовлетворительным результатам. **Заключение.** Радиочастотная денервация является альтернативой для пациентов с остеоартритом тазобедренного сустава, которым противопоказано тотальное эндопротезирование, а консервативное лечение не дает длительных положительных результатов при выраженном болевом синдроме.

**Ключевые слова:** радиочастотная денервация; тазобедренный сустав; остеоартрит; болевой синдром.

**Для цитирования:** Горохов М.А., Загородний Н.В., Кузьмин В.И., Шарамко Т.Г. Малоинвазивное лечение остеоартрита тазобедренного сустава методом радиочастотной денервации: клинический случай. Клиническая практика. 2022;13(4):93–98. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract112285>

Поступила 01.11.2022

Принята 03.12.2022

Опубликована 29.12.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

Коксартроз является наиболее частой и тяжелой формой остеоартрита [1, 2]. В настоящее время дегенеративные процессы тазобедренных суставов наблюдаются не только у людей пенсионного возраста, но и среди трудоспособного населения, что обусловлено некоторым «омоложением» заболевания, а также совершенствованием диагностических возможностей.

По разным данным, на долю коксартроза приходится от 10 до 12% всех нозологий опорно-двигательного аппарата человека с высоким приростом показателя, в том числе в России, за последние годы [1–3], при этом именно коксартроз остается наиболее частым основанием временной нетрудоспособности или причиной инвалидности (7–37%) у лиц с поражением опорно-двигательной системы [4–6]. В связи с этим лечение больных остео-

артритом тазобедренного сустава является актуальной медицинской, экономической и социальной проблемой [7].

К наиболее частым жалобам при любой стадии остеоартрита тазобедренного сустава относится болевой синдром, который и служит причиной первичного обращения к врачу [8, 9]. Боль в суставе при коксартрозе усиливается при нагрузке или движении и определяется в паховой области, а также может распространяться по передней и боковой поверхности бедра в ягодичную область и даже в коленный сустав.

Методы лечения остеоартрита тазобедренного сустава и, соответственно, боли как основного симптома подразделяются на два основных направления — консервативное и хирургическое. Длительные сроки консервативного лечения (применение нестероидных противовоспалительных препара-

## MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS OF THE HIP JOINT BY RADIOFREQUENCY DENERVATION: A CLINICAL CASE

M.A. Gorokhov<sup>1</sup>, N.V. Zagorodniy<sup>2, 3</sup>, V.I. Kuzmin<sup>1</sup>, T.G. Sharamko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> General Medical Center of the Bank of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Priorov Central institute for Trauma and Orthopedics, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**Background:** At present, there is a growing trend towards osteoarthritis spreading among the population of Russia and the entire world, therefore, the search for an effective and low-traumatic method of the pain syndrome relief in coxarthrosis is an important problem of modern medicine. **Clinical case description:** A clinical case of treatment of a 64-year-old patient, a working pensioner, with the complaints of severe pain in the left hip joint and a clinical picture of stage IV coxarthrosis according to the Kellgren and Lawrence classification, is presented. Previously, indications for planned joint arthroplasty were found for this patient due to the ineffectiveness of a conservative treatment. The pain syndrome was estimated as 9 points on the visual analogue scale (VAS), 32 points according to the Harris Hip Score (unsatisfactory result). Due to the development of an acute concomitant disease, radiofrequency denervation of the left hip joint was performed. The patient was discharged the next day after the surgery, and a positive outcome was achieved in the form of pain reduction for a long period. VAS: 1st day — 3 points, 1 month — 2 points, 6 months — 6 points, 12 months — 7 points. The Harris Hip Score: 1 month — 82 points (good result), 6 months — 76 points (satisfactory result). **Conclusion:** As this clinical case has shown, radiofrequency denervation is a promising alternative for patients with osteoarthritis of the hip joint, for whom total arthroplasty is contraindicated, and a conservative treatment does not give long-term positive results for severe pain syndrome.

**Keywords:** radiofrequency denervation; hip joint; osteoarthritis; pain syndrome.

**For citation:** Gorokhov MA, Zagorodniy NV, Kuzmin VI, Sharamko TG. Minimally Invasive Treatment of Osteoarthritis of the Hip Joint by Radiofrequency Denervation: A Clinical Case. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):93–98. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract112285>

Submitted 01.11.2022

Revised 03.12.2022

Published 29.12.2022

тов, хондропротекторов, блокады с глюкокортикоидными препаратами, введение гиалуроновой кислоты, физиотерапия, лечебная физкультура) и малая эффективность при III–IV стадии, травматичность и высокий риск осложнений после высокотехнологичных оперативных вмешательств (эндопротезирование) при дегенеративных заболеваниях тазобедренных суставов [10–12] диктуют необходимость поиска эффективных и малоинвазивных методов направленного воздействия на боль, одним из которых является радиочастотная денервация (РЧД) тазобедренного сустава.

Внедрение технологии РЧД подразумевает снижение травматизации окружающих сустав тканей, отсутствие кровопотери, минимум возможных осложнений и противопоказаний, восстановление трудоспособности в короткие сроки у работающего населения, что находит свое подтверждение в нижепредставленном клиническом случае.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

Пациент Р., 64 года, работающий пенсионер, обратился к травматологу-ортопеду с жалобами на ограничение движений, боли в левом тазобедренном суставе.

Из анамнеза известно, что выраженный болевой синдром в левом тазобедренном суставе отмечает более 5 лет, травмы отрицает. Неоднократно проводился курс консервативного лечения левостороннего коксартроза у травматолога-ортопеда по месту жительства (прием нестероидных противовоспалительных препаратов, пероральные хондропротекторы, физиотерапия, лечебная физкультура). Пациент наблюдался также у ревматолога с диагнозом «Подагра, острый подагрический полиартрит, непрерывно рецидивирующее течение. Осложнения: Подагрическая нефропатия: хронический подагрический тубулоинтерстициальный

нефрит». В связи с отсутствием за последний год положительной динамики от проводимого лечения рекомендовано тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава в плановом порядке. Однако через 2 нед пациент был экстренно госпитализирован в урологическое отделение с диагнозом «Подагра, хронический подагрический полиартрит вне обострения. Подагрическая нефропатия. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Мочекаменная болезнь. Коралловидные камни обеих почек. Камень средней трети левого мочеточника. Уретеропиелозэкстазия слева. Осложнения: Хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия. Гемодиализ. Анемия тяжелой степени. Вторичный гиперпаратиреоз». Выполнено экстренное оперативное лечение в объеме дренирования мочевых путей. После купирования симптомов уремии и стабилизации гемодинамических показателей в связи с сохраняющимся выраженным болевым синдромом и с учетом возникших на данном отрезке времени противопоказаний к эндопротезированию тазобедренного сустава принято решение о проведении РЧД.

Через 2 нед пациенту выполнено РЧД левого тазобедренного сустава по нашей методике.

#### Физикальная, лабораторная и инструментальная диагностика

На момент первичного осмотра передвигался самостоятельно, прихрамывая на левую нижнюю конечность с дозированной опорой на трость под противоположную конечность. Движения в левом тазобедренном суставе резко болезненны, ограничены: сгибание 90°, разгибание 10°, отведение 5°, внутренняя и наружная ротация до 10°. Относительное укорочение левой нижней конечности 2 см.



Рис. 1. Рентгенограмма тазобедренных суставов.

Fig. 1. Radiography of the hip joints.

Острых сосудистых и неврологических расстройств в нижних конечностях не выявлено.

Для оценки функции тазобедренного сустава и исхода остеоартрита нами использована модифицированная шкала Харриса (Harris Hip Score), мониторинг болевого синдрома осуществлялось с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). До проведения РЧД результаты по шкале Harris Hip Score составили 32 балла (неудовлетворительно), по ВАШ — 9 баллов.

Инструментальная диагностика включала рентгенографию костей таза и тазобедренных суставов.

#### Диагноз

Двусторонний коксартроз слева IV стадии, справа III стадии; асептический некроз головки левого бедра (по классификации Kellgren и Lawrence); рис. 1.

#### Лечение: этапы радиочастотной денервации

РЧД тазобедренного сустава выполнена в условиях операционного блока стационара многопрофильного медицинского центра Банка России.

1. Пациента укладывали на операционный стол в положение на спине с обработкой передней поверхности тазобедренного сустава растворами антисептиков (рис. 2).
2. В бедренную артерию, которую находили методом пальпации, и медиальнее ее, ниже паховой связки, после местной инфильтрации кожи (по типу лимонной корочки) 0,5% раствором Новокаина в дозе 2,0 мл, под контролем электронно-оптического преобразователя вводили иглу, продвигали ее перпендикулярно через кожу до верхней ветви лобковой кости и устанавливали в область запирающей борозды.



Рис. 2. Положение пациента на операционном столе.

Fig. 2. Position of the patient on the operating table.

3. Правильное положение иглы проверяли электрической стимуляцией нерва с помощью радиочастотного генератора Stryker Interventional Spine MultiGen RF Console (рис. 3). При распространении боли в переднемедиальную область тазобедренного сустава мы полагали, что положение пациента — правильное.
4. Зону деструкции орошали анестетиком и выполняли деструкцию нерва путем нагревания рабочего кончика иглы до 90°C с выдержкой 180 сек. Далее с целью профилактики местного воспалительного процесса вводили глюкокортикостероид Дипроспан в дозе 0,5 мл, разведенный в 5,0 мл 0,5% раствора Новокаина.
5. Воздействие на суставную ветвь бедренного нерва отличалось только анатомическим расположением иглы и выполнялось в месте его выхода из капсулы сустава. Проведение иглы осуществляли антеролатеральным доступом, при этом электрод находился ниже передней подвздошной ости рядом с переднелатеральным краем тазобедренного сустава (рис. 4).

#### Динамика и исходы

Пациент наблюдался в отделении в течение 1 сут с целью предупреждения развития осложнений, после чего получил выписку из стационара с заключением о своей работоспособности.

Дальнейшее наблюдение пациента показало достоверно высокую эффективность лечения методом РЧД с сохранением длительного анальгетического действия при коксартрозе IV стадии: оценка по ВАШ в первые сутки после РЧД 3 балла, через 1 мес — 2 балла, через 6 мес — 6 баллов, через 12 мес — 7 баллов; оценка по Harris Hip Score через

1 мес после РЧД 82 балла (хороший результат), через 6 мес — 76 баллов (удовлетворительный результат).

РЧД позволила купировать боль на долгий период (около 1,5 лет), что оказалось достаточным для стабилизации сопутствующих заболеваний и проведения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В отечественной литературе отсутствуют сообщения о случаях лечения болевого синдрома при остеоартрите тазобедренного сустава у пациентов с противопоказанием к эндопротезированию сустава методом РЧД путем воздействия на суставную ветвь запирающего и бедренного нервов одновременно. Так, еще в 1998 году коллектив авторов кафедры нейрохирургии РМАПО под руководством О.В. Акатова разработали и запатентовали метод радиочастотной термической деструкции только запирающего нерва [13, 14], впервые выставив в качестве одного из показаний к операции наличие социальных и медицинских противопоказаний к эндопротезированию сустава с оценкой результата только по ВАШ. В нашем клиническом случае также имелись противопоказания к эндопротезированию тазобедренного сустава в виде хронической почечной недостаточности, терминальной стадии; гемодиализа; анемии тяжелой степени; вторичного гиперпаратиреоза, что и определило выбор воздействия на боль методикой РЧД.

Вместе с тем, согласно данным иностранных источников, лучшие результаты в контексте эффективности и безопасности с оценкой по ВАШ, Harris Hip Score, WOMAC, OME, OHS отмечаются



**Рис. 3.** Радиочастотный генератор Stryker Interventional spine MultiGen RF Console (США).

**Fig. 3.** A Stryker Interventional spine MultiGen RF Console Radio frequency generator (USA).



**Рис. 4.** Радиочастотная денервация запирающего и бедренного нервов.

**Fig. 4.** Radiofrequency denervation of the obturator and femoral nerves.

при воздействии на два нерва тазобедренного сустава — запирательный и бедренный (рис. 5) [15, 16].

Группа канадских ученых в 2019 году опубликовала первый систематический обзор [17], где подчеркивает важность использования канюль-электродов размером 21–22G с рабочим наконечником от 4 до 10 мм, температурой абляции 75–90°, экспозицией от 1 до 3 мин и необходимость оценки проводимого лечения РЧД функциональными шкалами и опросниками, в том числе Harris Hip Score. А в ретроспективном исследовании 2021 года 136 пациентов из США [18] авторы отмечают необходимость применения чувствительной стимуляции с частотой 50 Гц для воспроизведения привычной боли для проверки корректного положения электродов. В приведенном случае мы использовали сопоставимые параметры электродов и настройки радиочастотного генератора при воздействии на нервные волокна.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Малоинвазивный метод РЧД показал хорошие клинические результаты у пациента с тяжелой сопутствующей патологией в лечении болевого синдрома при остеоартрите тазобедренного сустава. Таким образом, РЧД является альтернативой воздействия на боль, когда противопоказано тотальное эндопротезирование, а консервативное лечение не дает длительных положительных результатов.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его данных в медицинском журнале, включая электронную версию (дата подписания 01.10.2022).

### INFORMED CONSENT

A voluntary written informed consent was obtained from the patient for publication in a medical journal, including its electronic version (date of signing 01.10.2022).

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** М.А. Горохов — лечение пациента, проведение операции; М.А. Горохов, Т.Г. Шарамко — сбор и анализ инструментальных исследований; М.А. Горохов, Н.В. Загородний, В.И. Кузьмин, Т.Г. Шарамко — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; М.А. Горохов, В.И. Кузьмин, Т.Г. Шарамко — поисково-аналитическая работа,

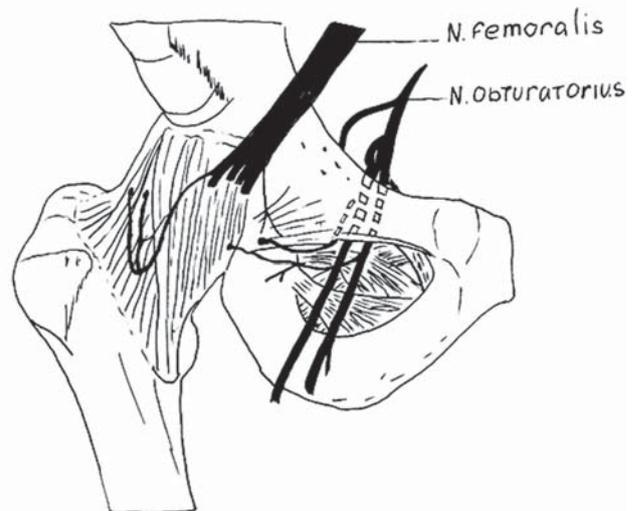


Рис. 5. Иннервация тазобедренного сустава.

Fig. 5. Innervation of the hip joint.

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

**Author contribution.** M.A. Gorokhov — patient treatment, operation; M.A. Gorokhov, T.G. Sharamko — collection and analysis of instrumental studies; M.A. Gorokhov, N.V. Zagorodny, V.I. Kuzmin, T.G. Sharamko — processing and discussion of the research results, writing the text of the article; M.A. Gorokhov, V.I. Kuzmin, T.G. Sharamko — 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.** 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. Branco JC. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt: A national health survey. *RMD Open*. 2016;2(1): e000166. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000166
2. Балабанова Р.М. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. // *Научно-практическая ревматология*. 2012. Т. 50, № 3. С. 10–2. [Balabanova RM. Dynamics of the prevalence of rheumatic diseases included in the XIII class of ICD-10 in the adult population of the Russian Federation for 2000-2010. *Scientific Practical Rheumatology*. 2012;50(3): 10–12. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2012-702
3. Балабанова Р.М., Дубинина В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 // *Научно-практическая ревматология*. 2018. Т. 56, № 1. С. 15–21. [Balabanova RM, Dubinina V, Demina AB, Krichevskaya OA. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015-2016. *Scientific Practical Rheumatology*. 2018;56(1):15–21. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
4. Петрунько И.Л. Остеоартроз: возрастные особенности первичной инвалидности // *Забайкальский медицинский вестник*. 2018. № 2. С. 41–47. [Petrunko IL. Osteoarthritis: Age-related features of primary disability. *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2018;(2):41–47. (In Russ).] doi: 10.52485/19986173\_2018\_2\_41
5. Thomas EG, Peat P, Croft P. Defining and mapping the person with osteoarthritis for population studies and public health. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):338–345. doi: 10.1093/rheumatology/ket346
6. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):160. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479
7. Лапшина С.А., Мухина Р.Г., Мясоутова Л.И. Остеоартроз: современные проблемы терапии // *Российский медицинский журнал*. 2016. Т. 24, № 2. С. 95–101. [Lapshina SA, Mukhina RG, Myasoutova LI. Osteoarthritis: modern problems of therapy. *Russ Med J*. 2016;24(2):95–101. (In Russ).]
8. Tran A, Reiter D, Wong PK, et al. Alternative treatment of hip pain from advanced hip osteoarthritis utilizing cooled radiofrequency ablation: single institution pilot study. *Skeletal Radiol*. 2022;51(5):1047–1054. doi: 10.1007/s00256-021-03927-0
9. Patel A, Pavlou G, Mújica-Mota RE. The epidemiology of revision total knee and hip arthroplasty in England and Wales: a comparative analysis with projections for the United States. A study using the National Joint Registry dataset. *Bone Joint J*. 2015;97B(8):1076–1081. doi: 10.1302/0301-620X.97B8.35170
10. Grayson CW, Decker RC. Total joint arthroplasty for persons with osteoarthritis. *PM R*. 2012;4(5 Suppl.):S97–S103.v. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.02.018
11. Xu HF, White RS, Sastow DL, et al. Medicaid insurance as primary payer predicts increased mortality after total hip replacement in the state inpatient databases of California, Florida and New York. *J Clin Anesth*. 2017;43:24–32. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.09.008
12. Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции // *Современная ревматология*. 2019. Т. 13, № 2. С. 105–111. [Portyannikova OO, Zwinger SM, Govorin AV, Romanova EN. Analysis of the prevalence and risk factors of osteoarthritis in the population. *Modern Rheumatology*. 2019;13(2):105–111. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-105-111
13. Шпилевой В.В., Худяев А.Т., Шатохин В.Д. Отдаленные результаты лечения хронического болевого синдрома при коксартрозе методом чрескожной радиочастотной деструкции запирательного нерва // *Гений ортопедии*. 2001. № 3. С. 72–75. [Shpilevoy VV, Khudyaev AT, Shatokhin VD. Long-term results of treatment of chronic pain syndrome in coxarthrosis by percutaneous radiofrequency destruction of the occlusive nerve. *Genius Orthopedics*. 2001;(3):72–75. (In Russ).]
14. Акатов О.В., Древаль О.Н., Гринев А.В. Новый метод лечения болевого синдрома при коксартрозе // *Вопросы нейрохирургии*. 1998. № 1. С. 37–39. [Akatov OV, Dreval ON, Grinev AV. A new method of treating pain syndrome in coxarthrosis. *Questions Neurosurgery*. 1998;(1):37–39. (In Russ).] doi: 10.1159/000099888
15. Vanaclocha V. Percutaneous radiofrequency denervation in the treatment of hip pain secondary to osteoarthritis. *Orthopaedics*. 2016;4(6):657–680.
16. Kapural L, Naber J, Neal K, Burchell M. Cooled radiofrequency ablation of the articular sensory branches of the obturator and femoral nerves using fluoroscopy and ultrasound guidance: A large retrospective study. *Pain Physician*. 2021;24(5):E611–E617.
17. Kumar P, Hoydonckx Y, Bhatia A. A review of current denervation techniques for chronic hip pain: anatomical and technical considerations. *Current Pain Headache Rep*. 2019;23(6):1–12. doi: 10.1007/s11916-019-0775-z
18. Kapural L, Jolly S, Mantoan J, et al. Cooled radiofrequency neurotomy of the articular sensory branches of the obturator and femoral nerves-combined approach using fluoroscopy and ultrasound guidance: Technical report, and observational study on safety and efficacy. *Pain Physician*. 2018;21(3):279–284.

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Горохов Михаил Аркадьевич;**

адрес: Россия, 117593, Москва, Севастопольский пр-т, д. 66;

e-mail: docgorohov@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5493-3566;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2279-023X>

Соавторы:

**Загородний Николай Васильевич, д.м.н.,** чл.-корр. РАН;

e-mail: zagorodny51@mail.ru; eLibrary SPIN: 6889-8166;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

**Кузьмин Вячеслав Иванович, д.м.н.;**

e-mail: drkuzmin@inbox.ru; eLibrary SPIN: 1669-2625;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-6314>

**Шарамко Тарас Георгиевич, к.м.н.;**

e-mail: sharamko\_t@mail.ru; eLibrary SPIN: 4481-8526;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0508-8593>

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Mikhail A. Gorokhov, MD;**

address: 66, Sevastopol'skiy prospekt, Moscow, 117593, Russia;

e-mail: docgorohov@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5493-3566;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2279-023X>

Co-authors:

**Nikolay V. Zagorodniy, MD, PhD, Correspondent member** of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: zagorodny51@mail.ru; eLibrary SPIN: 6889-8166;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

**Vyacheslav I. Kuzmin, MD, PhD;**

e-mail: drkuzmin@inbox.ru; eLibrary SPIN: 1669-2625;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5329-6314>

**Taras G. Sharamko, MD, PhD;**

e-mail: sharamko\_t@mail.ru; eLibrary SPIN: 4481-8526;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0508-8593>

## ОПЫТ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ТРАНСКАПСУЛЯРНОГО НЕВРОЛИЗА ПОДМЫШЕЧНОГО НЕРВА: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Е.А. Беляк<sup>1,2</sup>, Д.Л. Пасхин<sup>2</sup>, Ф.Л. Лазко<sup>1,2</sup>, С.А. Асратян<sup>2</sup>, А.П. Призов<sup>1,2</sup>, Д.С. Смирнов<sup>2</sup>, М.Ф. Лазко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Городская клиническая больница имени В.М. Буянова, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Посттравматическая нейропатия подмышечного нерва является довольно распространенным осложнением при травмах области плечевого сустава. Стандартным вмешательством в таких случаях является открытый невролиз подмышечного нерва, который в силу анатомического расположения нервного ствола достаточно травматичен, сопровождается относительно высокой частотой осложнений, обладает плохим косметическим эффектом. Малоинвазивной альтернативой открытому невролизу является эндоскопический хирургический подход.

**Описание клинических случаев.** За период с 2018 по 2021 г. нами прооперировано 5 пациентов с клинической картиной посттравматической нейропатии подмышечного нерва. Всем больным выполнены артроскопия плечевого сустава с диагностическим и лечебным компонентом, транскапсулярный эндоскопический невролиз подмышечного нерва по оригинальной методике. Статистическое сравнение параметров проводилось согласно критерию Манна–Уитни. Средний возраст пациентов —  $44,4 \pm 14,9$  года. Интенсивность болевого синдрома до операции по шкале ВАШ —  $7 \pm 1$  балл, через 6 мес после операции боль уменьшилась в среднем до  $1 \pm 0,4$  балла ( $p < 0,05$ ). Функция плечевого сустава до операции по шкале DASH —  $77,6 \pm 6,9$  баллов, через 6 мес после операции —  $12 \pm 5,2$  балла ( $p < 0,05$ ). Сила дельтовидной мышцы до операции по шкале VMRC (M0–M5) —  $2 \pm 0,4$  балла, после операции увеличилась до  $4,6 \pm 0,5$  баллов ( $p < 0,05$ ). Амплитуда движений в плечевом суставе до операции: сгибание  $107 \pm 45,6^\circ$ , отведение  $102 \pm 49^\circ$ , наружная ротация  $22 \pm 13,6^\circ$ , через 6 мес после операции возросла: сгибание  $154 \pm 25,6^\circ$ , отведение  $156 \pm 22,4^\circ$ , наружная ротация  $50 \pm 8^\circ$  ( $p < 0,05$ ). Толщина среднего пучка дельтовидной мышцы по данным УЗИ до операции — в среднем  $7 \pm 0,8$  мм, через 6 мес после операции —  $10,6 \pm 1,1$  мм ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Полученные результаты позволяют охарактеризовать методику эндоскопического невролиза как воспроизводимую, малотравматичную и эффективную, позволяющую уменьшить интенсивность болевого синдрома и способствующую раннему восстановлению функции верхней конечности.

**Ключевые слова:** подмышечный нерв; эндоскопический невролиз; нейропатия; нейропатический болевой синдром; артроскопия плечевого сустава.

**Для цитирования:** Беляк Е.А., Пасхин Д.Л., Лазко Ф.Л., Асратян С.А., Призов А.П., Смирнов Д.С., Лазко М.Ф. Опыт эндоскопического транскапсулярного невролиза подмышечного нерва: серия клинических случаев. Клиническая практика. 2022;13(4):99–108. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114767>

Поступила 21.11.2022

Принята 17.12.2022

Опубликована 30.12.2022

### ОБОСНОВАНИЕ

Повреждения периферических нервов являются распространенной и актуальной проблемой современной медицины [1]. Посттравматическая нейропатия подмышечного нерва наиболее часто встречается при вывихе головки плечевой кости (от 5 до 54% случаев) [2]. В некоторых случаях повреждение подмышечного нерва возможно при выполнении травматолого-ортопедических операций: стабилизирующих вмешательств на плече по Латарже (до 1,8% случаев), остеосинтеза переломов проксимального

отдела плечевой кости, эндопротезирования плечевого сустава (до 1% случаев) и других операций [3–5]. В настоящее время в связи с ростом бытового, производственного и транспортного травматизма, развитием экстремальных видов спорта наблюдается рост числа травм периферических нервов, в том числе подмышечного [6]. Клинически повреждение подмышечного нерва проявляется слабостью и гипотрофией дельтовидной мышцы, нарушением чувствительности с развитием стойкого болевого синдрома. В связи со сложной анатомией плеча

## EXPERIENCE OF ENDOSCOPIC TRANSCAPSULAR AXILLARY NERVE DECOMPRESSION: A SERIES OF CLINICAL CASES

E.A. Belyak<sup>1,2</sup>, D.L. Pashkin<sup>2</sup>, F.L. Lazko<sup>1,2</sup>, S.A. Asratyan<sup>2</sup>, A.P. Prizov<sup>1,2</sup>, D.S. Smirnov<sup>2</sup>, M.F. Lazko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow City Clinical Hospital in honor of V.M. Buyanov, Moscow, Russian Federation

**Background:** Posttraumatic axillary nerve neuropathy is a widely spread pathology, more often seen after a shoulder joint trauma. It can also appear as a complication after orthopedic surgeries, for example, after the Latarjet procedure for shoulder stabilization. The technique of open axillary nerve decompression is very popular but has a number of disadvantages: a large trauma of soft tissue, severe bleeding, a high rate of complications, and also a poor cosmetic effect. The endoscopic surgical technique of decompression is an effective and less traumatic alternative to open procedures. **Clinical case description:** We present the results of endoscopic transcapsular axillary nerve decompression in 5 patients with a clinical picture of neuropathic pain syndrome, hypoesthesia in the deltoid area, hypotrophy of the deltoid muscle, who were operated from 2018 to 2021. The mean age of patients was 44.4±14.9. An original surgical technique of decompression was developed and applied to all the patients which included arthroscopy of the shoulder joint with diagnostic and treatment components and transcapsular endoscopic axillary nerve decompression in the beach-chair position. The statistical analysis was performed using the Mann–Whitney U test. According to the VAS-scale, the severity of pain syndrome before the surgery was 6±4.6 points, while 6 months after the surgery it decreased to 1.4±0.5 points ( $p < 0.05$ ). According to the DASH scale, the function of the shoulder joint before the surgery was 77.6±6.9 points, and 6 months after surgery it increased to 12±5.2 points ( $p < 0.05$ ). According to the BMRC scale (M0–M5), the strength of the deltoid muscle before the surgery was 2±0.4 points, and after the surgery it increased to 4.4±0.5 points ( $p < 0.05$ ). The range of motion in the shoulder joint was as follows: before the surgery — flexion 107±45.6°, extension 102±49°, external rotation 22±13.6°; 6 months after the surgery — flexion 154±25.6°, extension 156±22.4°, external rotation 50±8° ( $p < 0.05$ ). The thickness of the middle portion of the deltoid muscle according to the US was 7.2±1.04 mm before the surgery, 11.8±1.44 mm after the surgery ( $p < 0.05$ ). All the patients (100%) at a long-term follow-up noticed complete relief of pain and regression of the neurological symptoms. **Conclusion:** The achieved results allow us to characterize the method of endoscopic transcapsular decompression as a reproducible, minimally invasive and highly effective technique, providing pain relief to patients, curing neurological and intraarticular pathology, thus promoting early restoration of the upper limb function in the treated group of patients.

**Keywords:** axillary nerve; endoscopic decompression; neuropathy; neuropathic pain syndrome; shoulder arthroscopy.

**For citation:** Belyak EA, Pashkin DL, Lazko FL, Asratyan SA, Prizov AP, Smirnov DS, Lazko MF. Experience of Endoscopic Transcapsular Axillary Nerve Decompression: a Series of Clinical Cases. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):99–108. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114767>

Submitted 21.11.2022

Revised 17.12.2022

Published 30.12.2022

нередко повреждение подмышечного нерва сочетается с травмой структур плечевого сустава: фиброзно-хрящевой губы, вращательной манжетой плеча, плечелопаточных связок, сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча [7]. Лечение нейропатии подмышечного нерва начинается с консервативных методов: лечебная физкультура, физиотерапевтическое лечение, витаминотерапия, антихолинэстеразные препараты и др. Консервативная терапия, как

правило, дает хороший клинический эффект и восстановление функции нерва, однако в 10–15% случаев приходится прибегать к хирургии [8].

Стандартным вмешательством при посттравматической нейропатии подмышечного нерва является невролиз из протяженного кожного разреза (10–15 см) с тракцией крупных мышечных групп. С развитием эндоскопической техники встал вопрос о возможности выполнения эндоскопическо-

го невролиза, его преимуществах перед открытой хирургией, уточнении показаний и сравнении результатов лечения. Так, согласно проведенным метаанализам, эндоскопическая техника по эффективности не уступает открытому невролизу, вместе с тем позволяет снизить длительность нетрудоспособности, улучшить косметические результаты, уменьшить количество анальгетиков в послеоперационном периоде, осмотреть нервный ствол на более протяженном участке [9]. Малоинвазивный эндоскопический доступ имеет ряд преимуществ по сравнению с открытой хирургией: меньшая травматизация тканей, лучший косметический эффект, малый риск рецидивов, возможность одномоментной коррекции внутрисуставной патологии.

Таким образом, особенности анатомии подмышечного нерва, сложность хирургического доступа к средней трети ствола нерва, частое сочетание нейропатии с внутрисуставной патологией обозначили высокую актуальность выполнения нашего исследования и разработки комбинированной эндоскопической хирургической техники. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (№ 7 от 21.04.2022).

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

### О пациентах

В исследование вошли 5 мужчин с посттравматической нейропатией подмышечного нерва, которые были прооперированы на базе ГКБ имени Буянова ДЗМ с 2018 по 2021 г. Во всех случаях нейропатия сочеталась с внутрисуставной патологией. Средний возраст пациентов составил  $44,4 \pm 14,9$  года. До операции интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ составляла в среднем  $7 \pm 1$  см, функция плечевого сустава по шкале DASH —  $77,6 \pm 6,9$  баллов, сила дельтовидной мышцы по шкале VMRC (M0–M5) —  $2 \pm 0,4$  балла. Амплитуда движений в плечевом суставе до операции была следующей: сгибание  $107 \pm 45,6^\circ$ , отведение  $102 \pm 49^\circ$ , наружная ротация  $10 \pm 9,6^\circ$ . Толщина среднего пучка дельтовидной мышцы по данным УЗИ до операции составила в среднем  $7 \pm 0,8$  мм, через 6 мес после операции —  $10,6 \pm 1,1$  мм ( $p < 0,05$ ). Возраст пациентов, этиология повреждения, а также сопутствующая суставная патология представлены в табл. 1.

Перед операцией проводилась общепринятая консервативная терапия в течение не менее 3 мес, которая включала электромиостимуляцию, лечеб-

Таблица 1 / Table 1

### Общая характеристика пациентов, сопутствующей суставной патологии и объема хирургического вмешательства /

#### Overall characteristics of the patients, related joint pathology and the type of a surgical procedure

Пациент	Этиология нейропатии	Период консервативного лечения	Сопутствующая внутрисуставная патология (МРТ+диагностическая артроскопия)	Объем хирургического вмешательства
1. Ч.А., 38 лет	Вывих головки плеча	3 мес	Теносиновит сухожилия бицепса, дегенеративное повреждение фиброзной губы	Невролиз, тенотомия сухожилия бицепса, дебридмент фиброзной губы
2. Т.Д., 34 года	Операция Латарже	6 мес	Дегенеративное повреждение фиброзной губы, хондромалиция гленоида и головки плеча	Невролиз, дебридмент фиброзной губы, дебридмент участков хондромалиции гленоида и головки плеча
3. М.В., 74 года	Вывих головки плеча	3 мес	Массивное повреждение сухожилий вращающей манжеты плеча, теносиновит сухожилия бицепса, дегенеративное повреждение фиброзной губы	Невролиз, тенотомия сухожилия бицепса, дебридмент фиброзной губы, установка субакромиального спейсера
4. П.И., 24 года	Привычный вывих головки плеча	6 мес	Отрыв передней фиброзной губы	Невролиз, рефиксация передней фиброзной губы
5. Т.Д., 52 года	Вывих головки плеча	3 мес	Отрыв сухожилий вращающей манжеты плеча, дегенеративное повреждение фиброзной губы	Невролиз, шов вращающей манжеты плеча, дебридмент фиброзной губы

ную физкультуру, физиотерапевтическое лечение, витаминотерапию, прием антихолинэстеразных препаратов. Во всех случаях эффекта от проведенного консервативного лечения не было.

Решение вопроса о хирургическом вмешательстве принимал консилиум в ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ в составе врачей травматолога-ортопеда и нейрохирурга. Клинический осмотр включал оценку неврологического и ортопедического статуса. Интенсивность болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), функцию плечевого сустава — по шкале неспособности/симптомов руки, плеча и кисти (Disabilities of Arm, Shoulder and Hand, DASH), слабость в дельтовидной мышце — по шкале мышечной силы Британского совета медицинских исследований (British Medical Research Council, BMRC; M0–M5); измеряли амплитуду движений в плечевом суставе [10–12]. Для обследования выполняли рентгенографию плечевого сустава в 2 проекциях, магнитно-резонансную томографию (МРТ) плечевого сустава, ультразвуковое исследование (УЗИ) подмышечного нерва, стимуляционную электронейромиографию нервов верхней конечности.

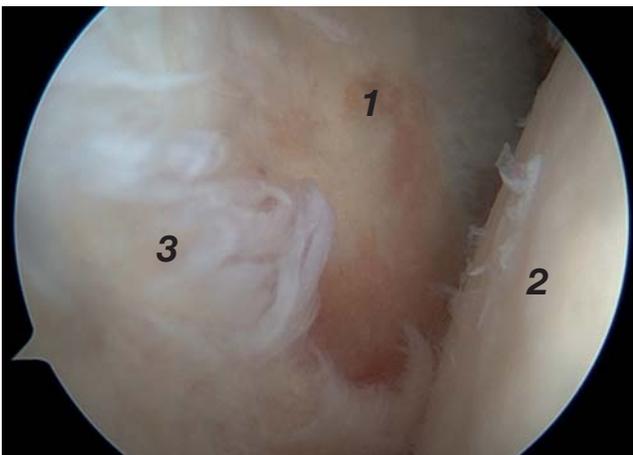
Приведенный выше объем клинико-инструментального обследования позволил определить степень и уровень повреждения подмышечного нерва, выявить сопутствующую внутрисуставную патологию. Во всех случаях подтверждена анатомическая целостность подмышечного нерва с признаками его компрессии в области суставного отростка лопатки.

Для оценки степени гипотрофии дельтовидной мышцы выполняли УЗИ с измерением толщины мышцы в области среднего пучка. Для этого ультразвуковой датчик устанавливали продольно волокнам дельтовидной мышцы посередине латерального края акромиального отростка лопатки и производили измерение толщины мышцы на расстоянии 3 см от наружного края акромиального отростка лопатки.

#### Хирургическая техника комбинированного эндоскопического вмешательства

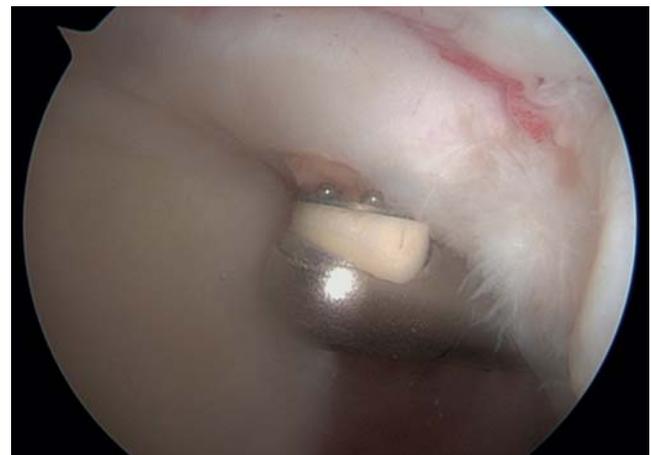
Техника комбинированного эндоскопического вмешательства подразумевает одномоментный ортопедический (артроскопия плечевого сустава) и нейрохирургический (эндоскопический невролиз) компонент. Операцию выполняли в положении пациента «пляжное кресло» под общей анестезией (эндотрахеальный наркоз). Использовали стандартную 30° оптику и стандартное оборудование для артроскопии крупных суставов. Доступ в полость сустава начинали с установки стандартного заднего порта в области «мягкой точки» [13]. Производили диагностическую артроскопию плечевого сустава с оценкой внутрисуставных структур (рис. 1).

После диагностического этапа артроскопии осуществляли лечебный этап по поводу внутрисуставной патологии, который включал тенотомию при явлениях теносиновита и повреждениях сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча (рис. 2), восстановление вращательной манжеты плеча при ее повреждении, дебридмент при дегенеративных



**Рис. 1.** Эндоскопическая картина плечевого сустава: 1 — суставной отросток лопатки; 2 — головка плечевой кости; 3 — дегенеративно-измененная задняя фиброзно-хрящевая губа.

**Fig. 1.** Endoscopic view of the shoulder joint: 1 — glenoid; 2 — humeral head; 3 — degenerated posterior labrum.



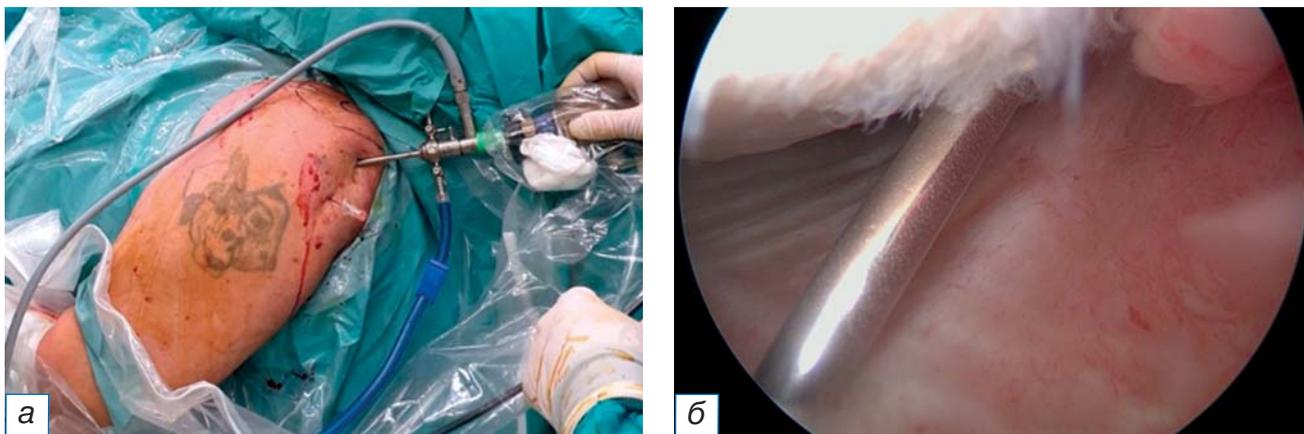
**Рис. 2.** Выполнение тенотомии сухожилия длинной головки бицепса.

**Fig. 2.** Performing the tenotomy of the long head of a biceps.



**Рис. 3.** Этапы имплантации субакромиального спейсера в связи с массивным разрывом сухожилий вращательной манжеты плеча.

**Fig. 3.** Stages of implantation of a subacromial spacer in the case of a massive rotator cuff rupture.



**Рис. 4.** Задненаружный доступ к плечевому суставу: а — введение спиальной иглы в проекции задненаружного доступа; б — визуализация кончика иглы в суставе на мониторе.

**Fig. 4.** Posterior access to the shoulder joint: а — introduction of a spinal needle in projection of postero-lateral portal; б — viewing on monitor of a needle tip in a joint.

изменениях фиброзно-хрящевой губы, дебридмент и абразивную хондропластику шейвером и аблятором при наличии хондромалиции головки плечевой кости и/или суставного отростка лопатки.

В одном случае выявлен массивный невосстанавливаемый разрыв сухожилия вращательной манжеты плеча, в связи с чем была осуществлена имплантация субакромиального спейсера [14] (рис. 3).

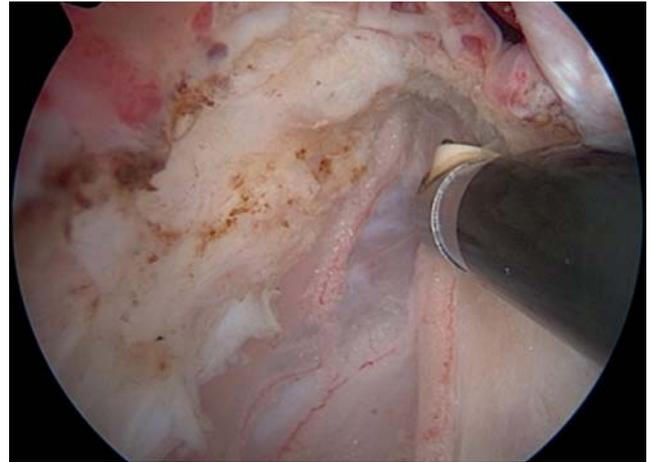
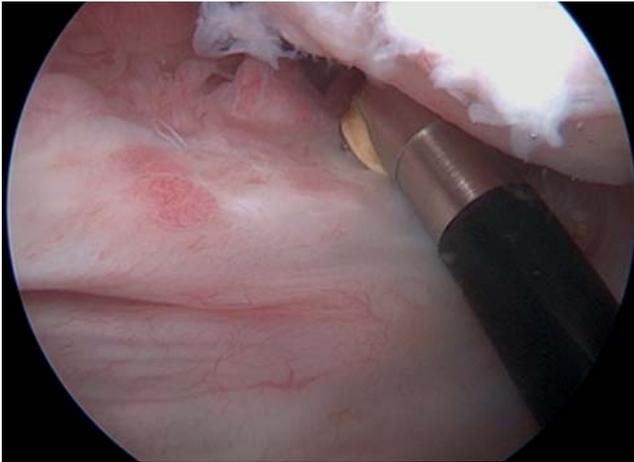
По завершении санации полости сустава приступали к выполнению доступа к подмышечному нерву. Артроскоп переводили в область нижнего кармана плечевого сустава. Под контролем спиальной иглы выполняли дополнительный задненаружный доступ (рис. 4). По направлению иглы формировали рабочий порт, в который вводили рабочий инструмент (рис. 5). Доступ к подмышечному нерву осуществляли за счет рассечения нижней капсулы сустава и последовательного разделения рубцовых тканей (рис. 6).

Во всех случаях было выявлено сдавление подмышечного нерва грубой рубцовой тканью. С целью его декомпрессии проводили наружный невролиз в этой области (рис. 7).

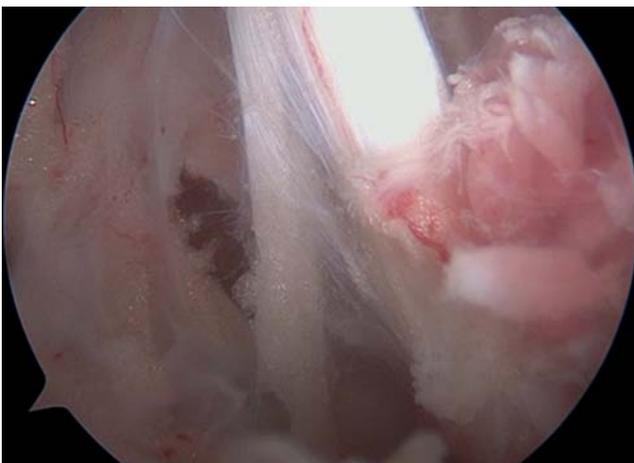
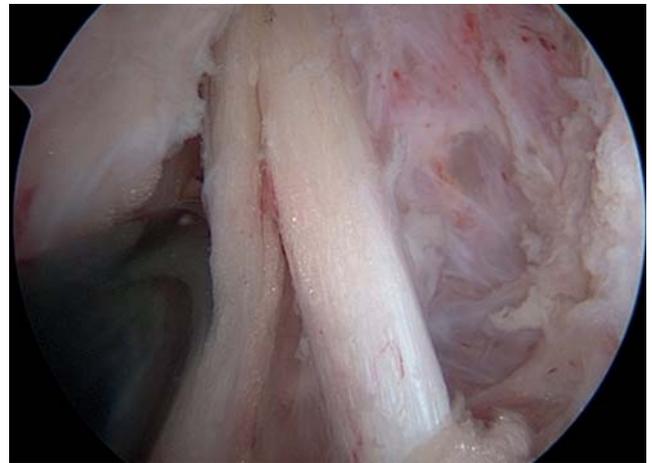
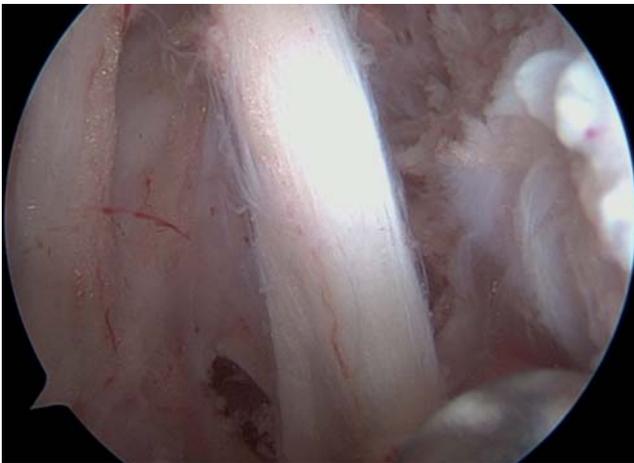


**Рис. 5.** Расположение артроскопа и рабочего инструмента при выполнении невролиза.

**Fig. 5.** Position of an arthroscope and an instrument during nerve decompression.



**Рис. 6.** Рассечение нижней капсулы плечевого сустава и доступ к подмышечному нерву.  
**Fig. 6.** Inferior capsulotomy and axillary nerve approach.



**Рис. 7.** Подмышечный нерв и отходящие ветви после выполнения невротиза.  
**Fig. 7.** Axillary nerve and its branches after performing the decompression.

#### **Динамика и исходы**

В послеоперационном периоде кроме перевязок проводили обезболивающую, антиагрегантную, метаболическую, сосудистую, нейротропную и витаминотерапию. Движения в суставе разрешали

на следующий день после операции. Сразу после операции возобновляли электромиостимуляцию. Курсы лечебной физкультуры и физиолечения начинали, как правило, через 2 нед после заживления послеоперационных ран.

У всех пациентов раны зажили первичным натяжением, швы снимали в среднем на 10-е сутки. При выполнении шва вращательной манжеты плеча и рефиксации фиброзной губы (пациенты № 4 и № 5) иммобилизация в косыночном ортезе занимала 4 нед. Осложнений в раннем и позднем послеоперационных периодах не отмечено.

Контрольный клинический осмотр пациентов с оценкой по диагностическим шкалам проводили через 3 и 6 мес с момента операции. Выполняли контрольное УЗИ дельтовидной мышцы. Через 6 мес после операции проводили стимуляционную электронейромиографию.

На контрольном осмотре через 3 мес пациенты отмечали снижение болевого синдрома, увеличение амплитуды движений в плечевом суставе, регрессирование неврологических расстройств. Интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ составила  $2,8 \pm 1,04$  см, функция плечевого сустава по шкале DASH —  $28,6 \pm 8,9$  балла; сила дельтовидной мышцы по шкале BMRC (M0–M5) увеличилась до  $3,2 \pm 0,64$  баллов. Амплитуда движений в плечевом суставе также увеличилась: сгибание  $143 \pm 31,4^\circ$ , отведение  $143 \pm 30,4^\circ$ , наружная ротация  $38 \pm 8,4^\circ$ . Толщина среднего пучка дельтовидной мышцы по данным УЗИ увеличилась до  $8,8 \pm 0,96$  мм.

На контрольном осмотре через 6 мес все пациенты отмечали значительное уменьшение болевого синдрома в области плечевого сустава, восстановление его функции. Клинически отмечалось увеличение амплитуды движений в плечевом суставе, увеличение объема дельтовидной мышцы, восстановление чувствительности в дельтовидной области (табл. 2; рис. 8). Интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ составила  $1 \pm 0,4$  см ( $p < 0,05$ ), функция плечевого сустава по шкале DASH —  $12 \pm 5,2$  балла ( $p < 0,05$ ); сила дельтовидной мышцы

по шкале BMRC (M0–M5) увеличилась до  $4,6 \pm 0,48$  балла ( $p < 0,05$ ). Амплитуда движений в плечевом суставе также увеличилась: сгибание  $154 \pm 25,6^\circ$ , отведение  $156 \pm 22,4^\circ$ , наружная ротация  $50 \pm 8^\circ$  ( $p < 0,05$ ). Толщина среднего пучка дельтовидной мышцы по данным УЗИ увеличилась до  $10,6 \pm 1,12$  мм ( $p < 0,05$ ). При стимуляционной электронейромиографии отмечалась положительная динамика в виде нарастания амплитуды M-ответа.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Высвобождение нервного ствола из рубцовой ткани при сохранении его анатомической целостности является эффективной и давно зарекомендовавшей себя операцией. Так, по данным литературы, после открытого невролиза подмышечного нерва улучшение отмечали 92% прооперированных [15–19]. Декомпрессия нерва приводит к восстановлению проведения электрического импульса по аксонам, улучшается кровоснабжение.

Частота послеоперационных осложнений в группе эндоскопического вмешательства ниже по сравнению с открытым доступом [20–22]. По данным H.S. Vasiliadis с соавт. [21], частота осложнений при открытой декомпрессии составляет 122 случая на 1000 операций против 76 при эндоскопическом вмешательстве. Исследования по эндоскопическому невролизу нервов (седалищного, подмышечного, малоберцового, большеберцового и других), к сожалению, ограничены малыми сериями или отдельными клиническими случаями. Артроскопический трансапсулярный невролиз подмышечного нерва впервые был описан P.J. Millett с соавт. в 2011 г. [23]. Авторами было прооперировано 9 пациентов с хроническими болями в плече. После вмешательства во всех случаях (100%) болевой синдром уменьшился.

Таблица 2 / Table 2

Динамика исследуемых параметров после операции /  
The studied parameters' dynamics after the surgery

Показатель	До операции	Спустя 3 мес	Спустя 6 мес
Болевой синдром по ВАШ, см	7 [5; 9]	2,8* [1; 5]	1* [0; 2]
Дисфункция верхней конечности по DASH, балл	77,6 [64; 92]	28,6* [15; 42]	12* [5; 25]
Сила дельтовидной мышцы по BMRC, балл	2 [1; 3]	3,2* [2; 4]	4,6* [4; 5]
Сгибание, град.	107 [10; 150]	143* [60; 170]	154** [90; 170]
Отведение, град.	102 [10; 160]	143* [70; 170]	156** [100; 170]
Наружная ротация, град.	22 [0; 40]	38* [20; 50]	50* [35; 60]
Толщина дельтовидной мышцы, мм	7 [6; 9]	8,8* [8; 10]	10,6* [9; 12]

**Примечание.** \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p > 0,05$ .

**Note:** \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p > 0,05$ .



**Рис. 8.** Восстановление объема и контура дельтовидной мышцы после операции: а — вид до операции; б — через 6 мес после операции.

**Fig. 8.** Restoration of volume and contour of a deltoid muscle after the surgery: а — before the surgery; б — 6 months after the surgery.

Эндоскопия подмышечного нерва стала логическим продолжением развития артроскопической параартикулярной хирургии плечевого сустава, которая преобразовалась в концепцию комплексного артроскопического вмешательства на плечевом суставе (the comprehensive arthroscopic management procedure) [24–27].

У всех больных (100%) в нашем исследовании после невролиза были отмечены нарастание мышечной силы и регресс чувствительных расстройств. Послеоперационных осложнений в нашем наблюдении не было. Возможно, хороший клинический результат у всех пациентов и отсутствие послеоперационных осложнений в том числе связаны с небольшим количеством случаев и тщательным отбором пациентов для исследования.

В отечественной литературе отсутствуют сообщения о серии клинических наблюдений после эндоскопического невролиза подмышечного нерва. В данном исследовании хирургическая методика показала не только возможность одномоментного лечения патологии плечевого сустава, но и свои эффективность и безопасность.

#### Ограничение исследования

Исследование ограничено малой серией наблюдений, что требует дальнейшего изучения на большей группе пациентов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика эндоскопического трансапсулярного невролиза подмышечного нерва в сочетании с артроскопией плечевого сустава в нашем исследовании показала хорошие результаты в лечении пациентов с патологией подмышечного нерва и сопутствующей внутрисуставной патологией. Эндоскопический невролиз обладает рядом неоспоримых преимуществ по сравнению с открытой хирургией: значительно лучшим косметическим эффектом, меньшей травматизацией мягких тканей, быстрым послеоперационным восстановлением. Более того, данная методика позволяет одномоментно санировать полость плечевого сустава. Полученные первичные данные позволяют нам рекомендовать разработанную методику для терапии постравматической нейропатии подмышечного нерва на фоне патологии плечевого сустава.

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ**

От пациента М. получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая электронную версию (дата подписания 10.10.2022).

**INFORMED CONSENT**

We received from the patient M. written informed permission for the publication of his pictures in medical journal, including its electronic version (date of signature 10.10.2022).

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Вклад авторов.** Е.А. Беляк, Д.Л. Пасхин — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Ф.Л. Лазко — концепция и дизайн исследования; С.А. Асратян — редактирование; А.П. Призов — статистическая обработка; Д.С. Смирнов — сбор и обработка материала; М.Ф. Лазко — написание текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** E.A. Belyak, D.L. Paskhin — conception and design of the study, forming data, writing the text, editing; F.L. Lazko — conception and design of the study; S.A. Asratyan — editing of text; A.P. Prizov — statistical analysis; D.S. Smirnov — forming data and analysis; M.F. Lazko — 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**

- Sharp E, Roberts M, Žurada-Zielińska A, et al. The most commonly injured nerves at surgery: A comprehensive review. *Clin Anat.* 2021;34(2):244–262. doi: 10.1002/ca.23696
- Avis D, Power D. Axillary nerve injury associated with glenohumeral dislocation: A review and algorithm for management. *EFORT Open Rev.* 2018;3(3):70–77. doi: 10.1302/2058-5241.3.170003
- Griesser MJ, Harris JD, McCoy BW, et al. Complications and re-operations after Bristow-Latarjet shoulder stabilization: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2013;22(2):286–292. doi: 10.1016/j.jse.2012.09.009
- Bohsali KI, Wirth MA, Rockwood CA Jr. Complications of total shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(10):2279–2292. doi: 10.2106/JBJS.F.00125
- Patel MS, Wilent WB, Gutman MJ, Abboud JA. Incidence of peripheral nerve injury in revision total shoulder arthroplasty: an intraoperative nerve monitoring study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021;30(7):1603–1612. doi: 10.1016/j.jse.2020.09.024
- Doi K, Muramatsu K, Hattori Y, et al. Restoration of prehension with the double free muscle technique following complete avulsion of the brachial plexus. Indications and longterm results. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82(5):652–666.
- Skedros JG, Henrie TR, Peterson MD. Rotator cuff tear following long-standing axillary neuropathy in a female motocross racer. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017223692. doi: 10.1136/bcr-2017-223692
- Кугуракова Г.М., Волкова К.М., Аблизен С.И. Опыт лечения больных нейропатией лицевого нерва в условиях отделения восстановительного лечения // *Здравоохранение Чувашии*. 2013. № 1. С. 61–64. [Kugurakova GM, Volkova KM, Ablyazin SI. Experience of treatment of patients with facial nerve neuropathy in conditions of rehabilitation treatment department. *Healthcare Chuvashia.* 2013;(1):61–64. (In Russ).]
- Li Y, Luo W, Wu G, et al. Open versus endoscopic carpal tunnel release: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):272. doi: 10.1186/s12891-020-03306-1
- Roy JS, MacDermid JC, Woodhouse LJ. Measuring shoulder function: A systematic review of four questionnaires. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):623–632. doi: 10.1002/art.24396
- Aids to the examination of the peripheral nervous system. 4-th edition. London: Elsevier Saunders; 2000. 68 p.
- 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
- Erçakmak B, Beşer GC, Özsoy MH, et al. Mutlu hayran. Soft spot: The important zone at the standard posterior portal of shoulder arthroscopy. *Turk J Med Sci.* 2018;48(1):89–92. doi: 10.3906/arth-1708-54
- Лазко М.Ф., Маглаперидзе И.Г., Лазко Ф.Л., и др. Эффективность применения субакромиального баллона INSPACE в лечении пациентов с большими и массивными повреждениями вращательной манжеты плеча // *Медицинские новости Грузии (Georgian medical news)*. 2021. № 6. С. 33–39. [Lazko MF, Maglaperidze IG, Lazko FL, et al. The effectiveness of the use of the INSPACE subacromial balloon in the treatment of patients with large and massive injuries of the rotator cuff of the shoulder. *Medical News Georgia (Georgian medical news)*. 2021;(6):33–39. (In Russ).]
- Lee S, Saetia K, Saha S, et al. Axillary nerve injury associated with sports. *Neurosurg Focus.* 2011;31(5):E10. doi: 10.3171/2011.8.FOCUS11183
- Kline DG, Kim DH. Axillary nerve repair in 99 patients with 101 stretch injuries. *J Neurosurg.* 2003;99(4):630–636. doi: 10.3171/jns.2003.99.4.0630
- Gutkowska O, Martynkiewicz J, Mizia S, et al. Results of operative treatment of brachial plexus injury resulting from shoulder dislocation: A study with a long-term follow-up. *World Neurosurg.* 2017;105:623–631. doi: 10.1016/j.wneu.2017.06.059

18. Guerra WK, Baldauf J, Schroeder HW. Long-term results after microsurgical repair of traumatic nerve lesions of the upper extremities. *Zentralbl Neurochir.* 2007;68(4):195–199. doi: 10.1055/s-2007-985859
19. Chen WA, Schippert DW, Daws SB, et al. Surgical algorithm and results of isolated traumatic axillary nerve injuries. *J Reconstr Microsurg.* 2016;32(3):208–214. doi: 10.1055/s-0035-1565250
20. Buchanan PJ, Chieng LO, Hubbard ZS, et al. Endoscopic versus open in situ cubital tunnel release: A systematic review of the literature and meta-analysis of 655 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141(3):679–684. doi: 10.1097/PRS.0000000000004112
21. Vasilidis HS, Nikolakopoulou A, Shrier I, et al. Endoscopic and open release similarly safe for the treatment of carpal tunnel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143683. doi: 10.1371/journal.pone.0143683
22. Aldekhayel S, Govshievich A, Lee J, et al. Endoscopic versus open cubital tunnel release: A systematic review and meta-analysis. *Hand (N Y).* 2016;11(1):36–44. doi: 10.1177/1558944715616097
23. Millett PJ, Gaskill TR. Arthroscopic trans-capsular axillary nerve decompression: Indication and surgical technique. *Arthroscopy.* 2011;27(10):1444–1448. doi: 10.1016/j.arthro.2011.05.003
24. Borrel F, Desmoineaux P, Delcourt T, Pujol N. Feasibility of arthroscopic decompression of the axillary nerve in the quadrilateral space: Cadaver study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2021;107(1):102762. doi: 10.1016/j.otsr.2020.102762
25. Mook WR, Petri M, Greenspoon JA, Millett PJ. The comprehensive arthroscopic management procedure for treatment of glenohumeral osteoarthritis. *Arthrosc Tech.* 2015;4(5):e435–441. doi: 10.1016/j.eats.2015.04.003
26. Millett PJ, Horan MP, Pennock AT, Rios D. Comprehensive arthroscopic management (CAM) procedure: Clinical results of a joint-preserving arthroscopic treatment for young, active patients with advanced shoulder osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2013;29(3):440–448. doi: 10.1016/j.arthro.2012.10.028
27. Tao MA, Karas V, Riboh JC, et al. Management of the stiff shoulder with arthroscopic circumferential capsulotomy and axillary nerve release. *Arthrosc Tech.* 2017;6(2):e319–e324. doi: 10.1016/j.eats.2016.10.005

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Беяк Евгений Александрович**, к.м.н.;

адрес: Россия, 117198, Москва,

ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

e-mail: belyakevgen@mail.ru; eLibrary SPIN: 7337-1214;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2542-8308>

Соавторы:

**Пасхин Дмитрий Львович**;

e-mail: yas-moe@mail.ru; eLibrary SPIN: 8930-1390;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3915-7796>

**Лазко Федор Леонидович**, д.м.н.;

e-mail: fedor\_lazko@mail.ru; eLibrary SPIN: 8504-7290;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>

**Асратян Саркис Альбертович**, к.м.н.;

e-mail: dr.sako@mail.ru; eLibrary SPIN: 1037-4232;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-4249>

**Призов Алексей Петрович**, к.м.н.;

e-mail: aprizov@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6979-6480;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3092-9753>

**Смирнов Даниил Сергеевич**;

e-mail: dan.smirnov@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2433-4027>

**Лазко Максим Федорович**;

e-mail: maxim\_lazko@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6346-824X>

## AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

**Evgeniy A. Belyak**, MD, PhD;

address: 6, Miklukho-Maklaya street,

Moscow, 117198, Russia;

e-mail: belyakevgen@mail.ru; eLibrary SPIN: 7337-1214;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2542-8308>

Co-authors:

**Dmitry L. Pashkin**;

e-mail: yas-moe@mail.ru; eLibrary SPIN: 8930-1390;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3915-7796>

**Fedor L. Lazko**, MD, PhD;

e-mail: fedor\_lazko@mail.ru; eLibrary SPIN: 8504-7290;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>

**Sarkis A. Asratyan**, MD, PhD;

e-mail: dr.sako@mail.ru; eLibrary SPIN: 1037-4232;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-4249>

**Aleksey P. Prizov**, MD, PhD;

e-mail: aprizov@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6979-6480;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3092-9753>

**Daniil S. Smirnov**;

e-mail: dan.smirnov@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2433-4027>

**Maxim F. Lazko**;

e-mail: maxim\_lazko@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6346-824X>

## РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ВОСПАЛЕНИЯ (СИНДРОМА CLIPPERS)

Л.Е. Фомина<sup>1</sup>, И.Н. Киева<sup>2</sup>, А.В. Аникин<sup>1</sup>, Н.В. Нуднов<sup>3</sup>, Л.М. Абдуллаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Хроническое лимфоцитарное воспаление с периваскулярным контрастным усилением в мосту, реагирующее на стероиды (CLIPPERS), — редкая и относительно новая патология, для установления диагноза которой важнейшее значение имеет магнитно-резонансная томография (МРТ). **Описание клинического случая.** При анализе результатов исследований выявлены типичные изменения, характерные для CLIPPERS, такие как контрастопозитивное мелкоочаговое и криволинейное поражение моста, продолговатого и среднего мозга, а также ножек мозга и мозжечка. Кроме описанных нами изменений, по данным литературы, при синдроме хронического лимфоцитарного воспаления может наблюдаться поражение белого вещества больших полушарий и таламусов. **Заключение.** Характерная МР-картина, чувствительность к терапии кортикостероидами и проведенный дифференциальный диагноз с другой очаговой патологией мозга позволили подтвердить редкий CLIPPERS-синдром, о котором следует помнить при интерпретации периваскулярного и перивентрикулярного мелкоочагового поражения ствола мозга.

**Ключевые слова:** CLIPPERS; магнитно-резонансная томография; контрастопозитивное мелкоочаговое поражение.

**Для цитирования:** Фомина Л.Е., Киева И.Н., Аникин А.В., Нуднов Н.В., Абдуллаева Л.М. Роль магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике хронического лимфоцитарного воспаления (синдрома CLIPPERS). *Клиническая практика*. 2022;13(4):109–119. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114814>

Поступила 23.11.2022

Принята 14.12.2022

Опубликована 30.12.2022

## THE ROLE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE EARLY DIAGNOSIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC INFLAMMATION (CLIPPERS SYNDROME)

L.E. Fomina<sup>1</sup>, I.N. Kievа<sup>2</sup>, A.V. Anikin<sup>1</sup>, N.V. Nudnov<sup>3</sup>, L.M. Abdullaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> G.N. Speransky Children's City Clinical Hospital № 9, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russian Federation

**Background:** Chronic lymphocytic inflammation with perivascular contrast enhancement in the pons responsive to steroids (CLIPPERS) is a rare and relatively new pathology and magnetic resonance imaging (MRI) is highly important in its diagnosis. **Clinical case description:** The analysis of the MRI results revealed typical changes characteristic of CLIPPERS, such as contrast-positive small-point and curvilinear lesions of the pons, medulla oblongata and midbrain, as well as of the cerebral peduncles and cerebellum. In addition to the changes we described, according to the literature, lesions of the white matter of the large hemispheres and thalami may also be observed in the syndrome of chronic lymphocytic inflammation. **Conclusion:** MRI not only enables one to achieve high-quality neuroimaging of CLIPPERS, but also allows avoiding invasive, traumatic diagnostic methods.

**Keywords:** CLIPPERS; magnetic resonance imaging; contrast-positive punctate lesion.

**For citation:** Fomina LE, Kievа IN, Anikin AV, Nudnov NV, Abdullaeva LM. The Role of Magnetic Resonance Imaging in the Early Diagnosis of Chronic Lymphocytic Inflammation (CLIPPERS Syndrome). *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):109–119. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114814>

Submitted 23.11.2022

Revised 14.12.2022

Published 30.12.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

Хроническое лимфоцитарное воспаление с периваскулярным контрастным усилением в мосту, реагирующее на стероиды (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids, CLIPPERS), является редкой и довольно новой патологией неизвестной этиологии, поражающей центральную нервную систему (преимущественно ствол мозга), имеет типичную магнитно-резонансную картину и отвечает на специфическую терапию [1, 2]. Впервые данный синдром был описан в 2010 г. американским исследователем S.J. Pittock с соавт. [1].

С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением возможны качественная нейровизуализация и диагностика мелкоочагового и криволинейного поражения моста, продолговатого и среднего мозга, а также ножек мозга и мозжечка. Кроме того, может наблюдаться поражение белого вещества больших полушарий и таламусов.

Данный клинический синдром отвечает на иммуносупрессивную терапию на основе глюкокортикостероидов, что проявляется улучшением клинической и рентгенологической картины. Лекарственную терапию при CLIPPERS-синдроме требуется проводить в течение длительного времени.

В наше время перед клиницистами стоит важная задача — исключить альтернативные диагнозы, имеющие схожие клинические признаки. На данный момент времени для CLIPPERS-синдрома не установлено специфического биомаркера сыворотки крови или спинномозговой жидкости, а также не уточнена патофизиология. Поэтому МР-томография имеет решающее значение для установки диагноза и раннего назначения глюкокортикостероидов, что может принести значительную пользу пациентам.

CLIPPERS-синдром отмечается в основном у лиц среднего возраста, но встречаются упоминания данного синдрома и у детей [1, 3]. Мужчины предрасположены к нему несколько больше, чем женщины [4].

Патогенез CLIPPERS-синдрома до конца не изучен [4], но предположить аутоиммунный или другой иммуноопосредованный воспалительный генез [1] помогают следующие аспекты:

1) Т-клеточная периваскулярная инфильтрация в пораженных участках центральной нервной системы с соотношением Т-клеток CD4/CD8 как 2/1;

- 2) неспецифический характер изменений спинномозговой жидкости;
- 3) типичное МР-контрастное усиление;
- 4) выраженный ответ на иммуносупрессивную терапию на основе глюкокортикостероидов.

Для CLIPPERS-синдрома характерно подострое начало. Кроме основных клинических проявлений, таких как дизартрия и атаксия [4], в литературе описаны пациенты с повторяющимися эпизодами диплопии [3], когнитивными нарушениями [5], тошнотой и рвотой [6], а также чувствительными нарушениями на лице [7]. При этом лихорадка, менингеальные симптомы, манифестация заболевания в виде поражения других органов (артриты, увеиты, лимфаденопатия) для CLIPPERS-синдрома нетипичны [4].

Специфическая нейровизуализационная картина характеризуется следующими особенностями:

- множественные точечные и криволинейные очаги гомогенного контрастного усиления с некольцевидным паттерном накопления контрастного вещества без признаков масс-эффекта;
- размеры большинства очагов менее 3 мм;
- локализация в мосту, средних ножках мозжечка с возможным распространением на белое вещество мозжечка, средний мозг;
- очаги имеют гиперинтенсивный МР-сигнал на T2-взвешенных изображениях, при этом их размеры не превосходят или незначительно превосходят размеры при контрастном усилении;
- очаги могут быть обнаружены в среднем мозге, базальных ганглиях, таламусе, продолговатом и спинном мозге;
- по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) изменения не визуализируются или отмечается минимальное усиление метаболизма в контрастпозитивных очагах, однако это усиление значительно меньше по сравнению с таковым при лимфомах [1, 2, 8].

Принципиальным фактором для постановки диагноза является полный или значительный регресс очагов головного мозга по данным МРТ и быстрый регресс клинических проявлений в ответ на терапию кортикостероидами [1].

При противоречивых МР-данных, атипичной клинической картине или резистентности к терапии кортикостероидами рекомендовано проводить биопсию пораженной ткани мозга [4].

По данным патоморфологии обнаруживаются периваскулярная лимфоцитарная инфильтра-

ция (преимущественно Т-лимфоцитами, CD4>CD8) с возможным вовлечением белого и серого вещества, а также отсутствие специфических изменений, характерных для другой патологии [2, 8].

Специфических лабораторных изменений при данном синдроме не выявлено [9].

Актуальность нашего исследования обусловлена тем, что хроническое лимфоцитарное воспаление встречается крайне редко. На сегодняшний день не существует исчерпывающего описания симптомов, которое позволило бы клиницистам точно и своевременно диагностировать заболевание у пациентов. При этом CLIPPERS-синдром успешно поддается лечению, и раннее выявление значительно увеличивает шансы пациентов на выздоровление.

Цель данной работы заключается в демонстрации возможностей МРТ для раннего диагностирования этой редкой патологии на примере клинического случая.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

Мальчик, 11 лет, впервые обратился к врачу в 2018 г. с жалобами на сильные головные боли. По результатам обследования был выставлен предварительный диагноз «Мигрень».

*Из анамнеза.* Перенесенные заболевания: ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз. Хронические заболевания: сахарный диабет 1-го типа в течение 6 лет, компенсированный, получает инсулинотерапию. В марте 2020 г. ребенок перенес спонтанный эпизод генерализованных судорог с многократной рвотой. По данным электроэнцефалографии эпилептической активности не выявлено. У ребенка на протяжении двух лет сохраняются головные боли.

#### Инструментальная и лабораторная диагностика, лечение

12.03.2020. При первичной МРТ (рис. 1) визуализированы множественные контрастопозитивные очаги, не ограничивающие диффузию, располагающиеся преимущественно субтенториально в мосту и распространяющиеся на мозжечковые ножки и белое вещество мозжечка. Выявляются единичные супратенториальные очаги, расположенные в базальных ганглиях. В качестве лечения проведен кратковременный курс пульс-терапии.

16.08.2021. При проведении повторной МРТ с внутривенным контрастным усилением (рис. 2)

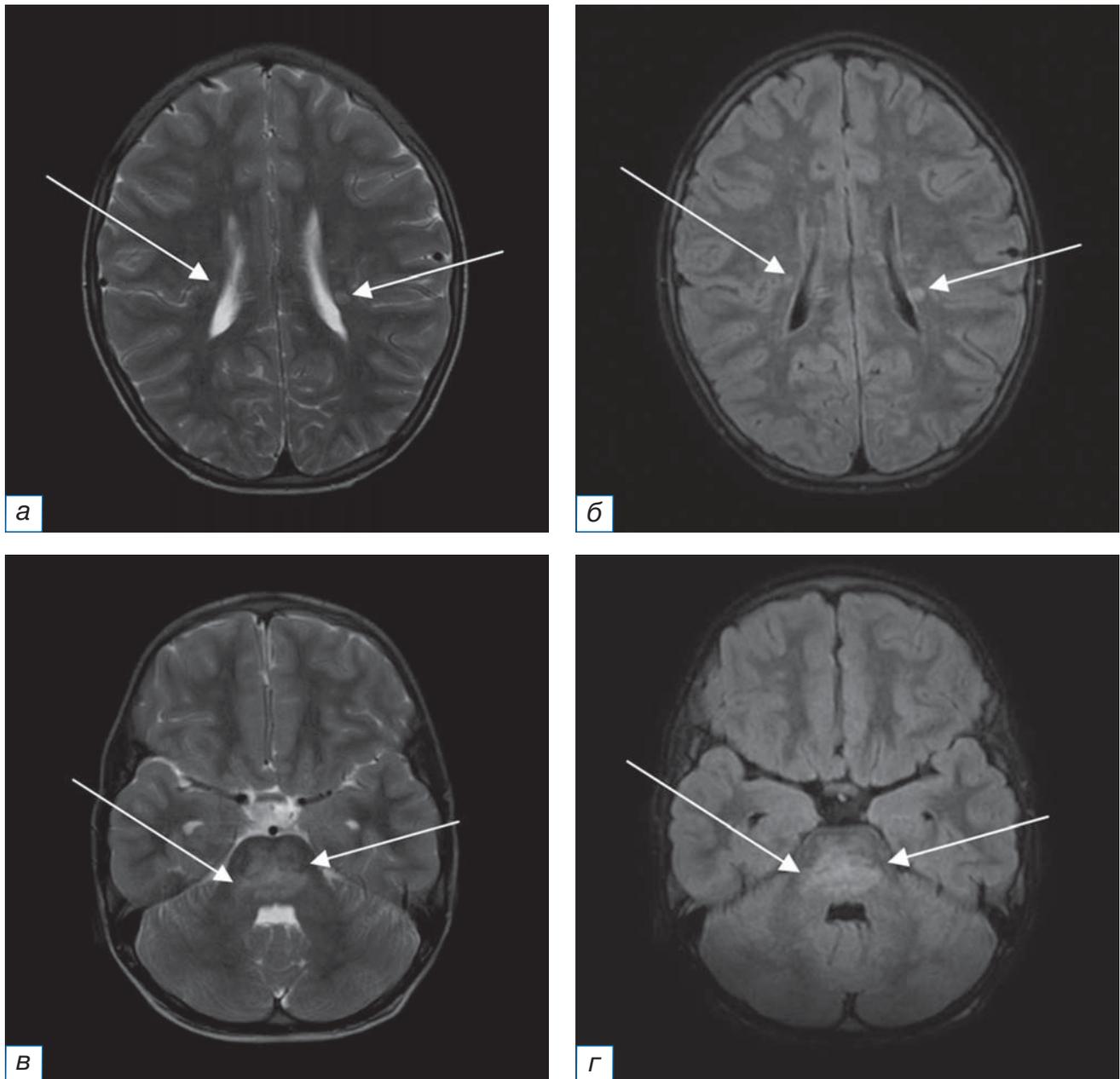
сохранялись ранее выявленные очаги прежних размеров и структуры. На фоне контрастирования должноствующего накопления контрастного вещества очагами не определялось, вероятно, за счет ранее проведенного курса пульс-терапии.

В декабре 2021 г. ребенок перенес фокальный эпилептический приступ с версией глаз. Отмечались кратковременная остановка дыхания, выраженные головные боли, тошнота с рвотой. Компьютерная томография (КТ) головного мозга, органов грудной клетки, органов брюшной полости и забрюшинного пространства патологических изменений не выявила. Результаты анализов крови на антитела и методом полимеразной цепной реакции позволили исключить основные инфекционные агенты. Анализ спинномозговой жидкости от 27.12.2021 выявил минимально повышенное количество белка (0,477 г/л), при посеве этиологически значимой микрофлоры не обнаружено. На основании проведенных исследований выставлен предварительный диагноз «Рассеянный склероз», несмотря на то, что диагностические критерии не были соблюдены. Лечение состояло из пульс-терапии метилпреднизолоном (15 мг/кг в сутки в течение 5 дней). Наблюдалась положительная динамика, в результате ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии. На МР-томограммах с внутривенным контрастным усилением от 10.01.2022 сохранялись очаги прежней локализации и структуры с интенсивным накоплением контрастного вещества (рис. 3).

21.02.2022 произошло ухудшение состояния пациента: ребенок не мог самостоятельно спускаться по лестнице; отмечались дисфагия, нарушение речи, шаткая походка. Проведена повторная пульс-терапия Метипредом в дозе 20 мг/кг в сутки. Вся неврологическая симптоматика купирована.

15.03.2022 проведена ПЭТ-КТ головного мозга с <sup>11</sup>C-метионином, по данным которой метаболически активных очагов в веществе головного мозга не выявлено, что исключило опухолевый генез изменений.

18.03.2022 (через 16 дней после пульс-терапии Метипредом) отмечалось ухудшение состояния ребенка в виде нарастания атаксии. МРТ головного мозга с контрастным усилением от 25.03.2022 (рис. 4) выявило отрицательную динамику: увеличение количества очагов измененного МР-сигнала. МРТ спинного мозга с контрастным усилением патологии не выявило. С целью исключения васкулита центральной нервной системы ребенку проведе-



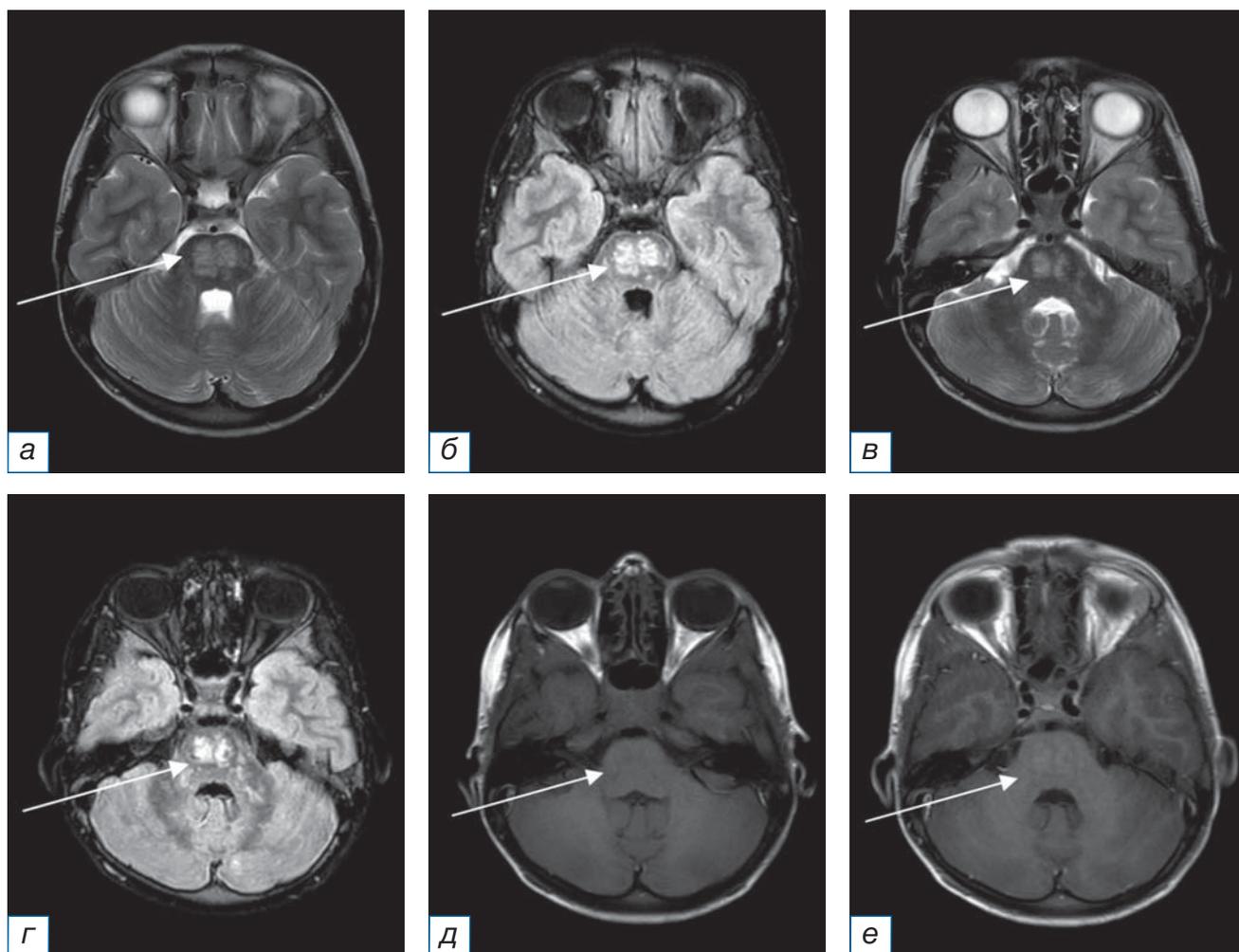
**Рис. 1.** Первичное МРТ головного мозга в аксиальной плоскости от 12.03.2020 без внутривенного контрастного усиления (а, в — режим Т2-ВИ; б, г — режим FLAIR): определяются множественные билатеральные точечные и криволинейные мелкие очаги измененного МР-сигнала, в том числе сливного характера, расположенные в мосту, мозжечковых ножках и белом веществе гемисфер мозга и мозжечка (стрелки).

**Fig. 1.** Primary MRI of the brain in the axial plane of March 12, 2020 without intravenous contrast enhancement (а, в — T2-weighted image; б, г — FLAIR): there are multiple bilateral punctate and curvilinear small foci of the altered MR signal, including confluent foci, located in the pons, cerebellar peduncles and the white matter of the brain hemispheres and cerebellum (arrows).

ны МР-ангиография и церебральная ангиография: патологии не выявлено. Для купирования обострения основного заболевания проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 750 мг внутривенно капельно. На фоне терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения степени выраженности клинических проявлений. Да-

лее с профилактической целью назначена терапия метилпреднизолоном в дозе 26 мг/сут перорально.

15.06.2022. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением (рис. 5) в сравнении с исследованием от 25.03.2022 отмечается положительная динамика в виде регресса ранее выявленных субтенториальных очагов.



**Рис. 2.** Повторное, после 5 дней пульс-терапии, МРТ головного мозга в аксиальной плоскости с внутривенным контрастным усилением от 16.08.2021 (*а, в* — режим Т2-ВИ; *б, г* — режим FLAIR; *д, е* — режим Т1-ВИ до и после введения контрастного вещества соответственно): по сравнению с данными МРТ от 12.03.2020 сохраняются мелкие очаги измененного МР-сигнала прежней локализации, структуры и размеров (стрелки). На фоне контрастного усиления должествующего накопления контрастного вещества не визуализируется, вероятно, вследствие кратковременного курса пульс-терапии (стрелки).

**Fig. 2.** Follow-up (after 5 days of pulse therapy) MRI of the brain in the axial plane of August 16, 2021 with intravenous contrast enhancement (*а, в* — T2-weighted image; *б, г* — FLAIR; *д, е* — T1-weighted image before and after contrast enhancement respectively): compared with the MRI data of March 12, 2020, small foci of the altered MR signal with the same localization, structure and size remain (arrows). A short-term pulse therapy course doesn't result in strong contrast enhancement (arrows).

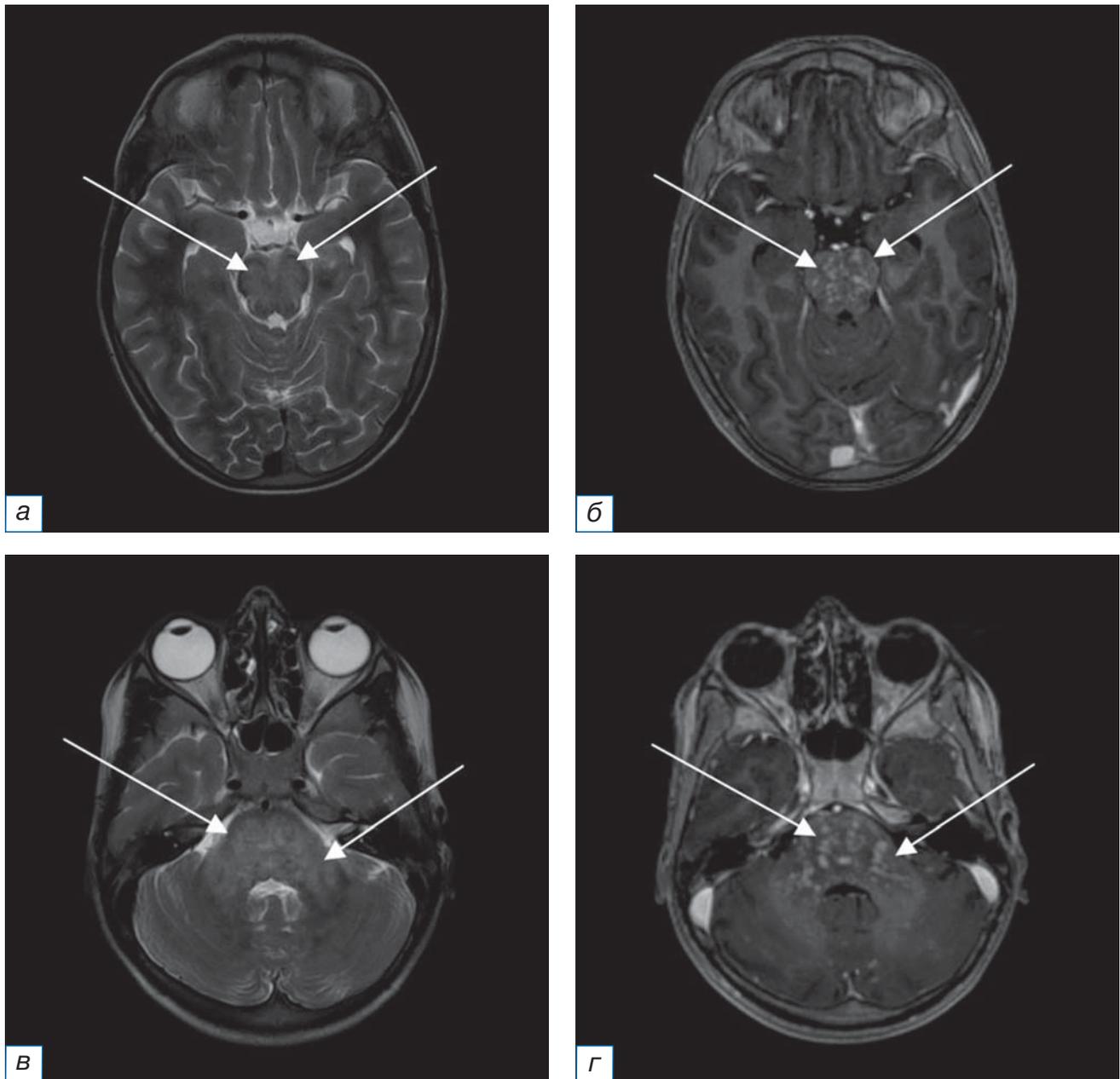
Таким образом, на основании клинических данных (эпизоды выраженной атаксии, нарушения глотания и речи, головные боли с нарастанием интенсивности во времени), практически полного регресса неврологической симптоматики на фоне длительной кортикостероидной терапии, специфических данных МРТ, исключения остальных причин выставлен диагноз «Предположительный CLIPPERS-синдром».

27.10.2022. По результатам МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением (рис. 6) на фоне поддерживающей терапии кортикостероидами на протяжении 7 мес не отмечается новых

очаговых изменений, участков патологического накопления контрастного вещества не определяется. Однако выявляются сопутствующие вторичные изменения больших полушарий и моста, наиболее вероятно, соответствующие псевдоатрофии в результате уменьшения воспалительного отека на фоне стероидной терапии, с умеренным расширением ликворных пространств.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве первого проявления заболевания у пациента выступали головные боли, что не совсем



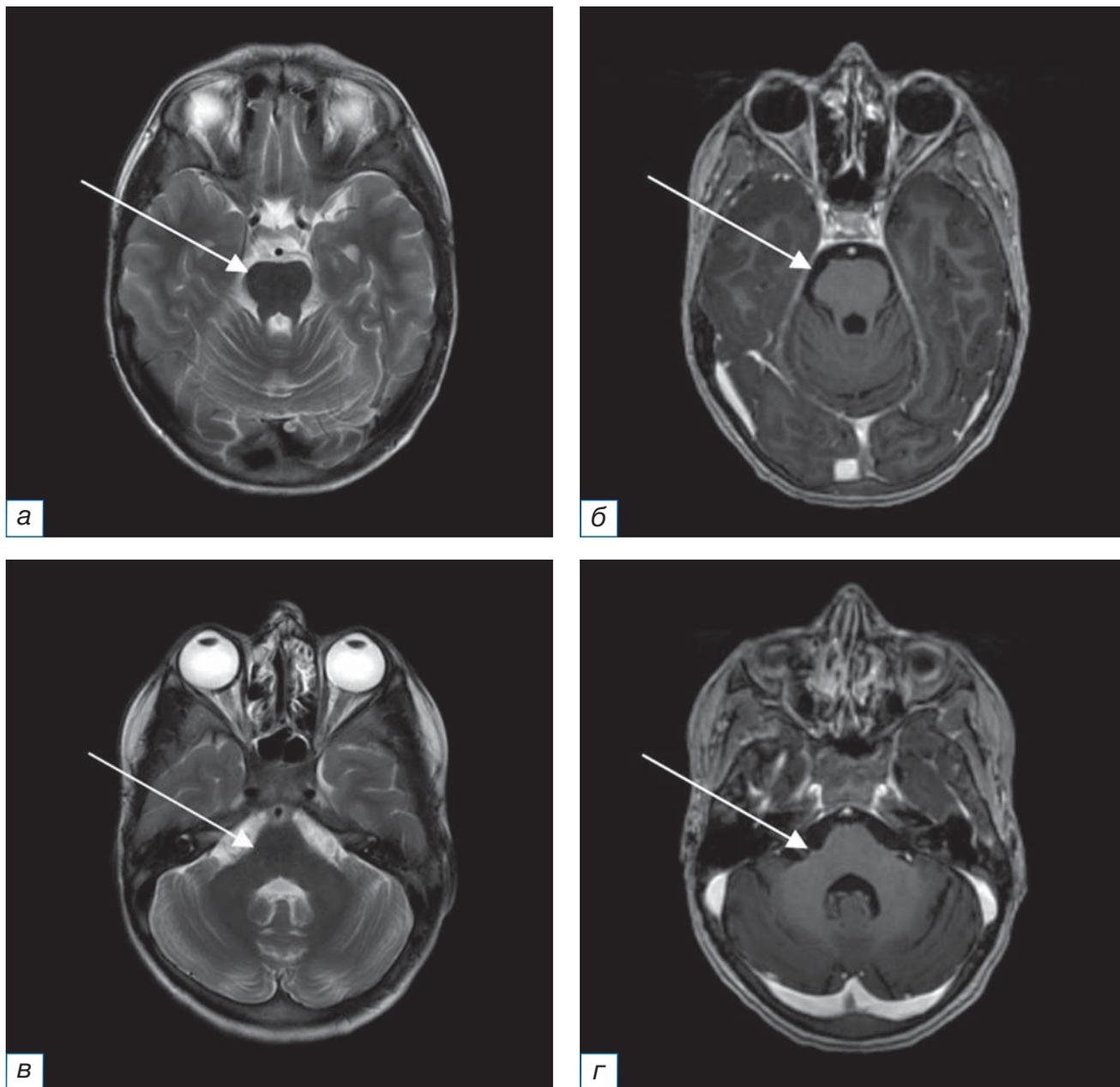
**Рис. 3.** МРТ головного мозга в аксиальной плоскости от 10.01.2022 с внутривенным контрастным усилением (*а, в* — режим Т2-ВИ; *б, г* — режим Т1-ВИ после введения контрастного вещества): по сравнению с данными МРТ от 16.08.2021 сохраняются мелкие очаги измененного МР-сигнала прежней локализации, структуры и размеров (стрелки). На фоне контрастного усиления визуализируется интенсивное накопление контрастного вещества (стрелки).

**Fig. 3.** MRI of the brain in the axial plane of January 10, 2022 with intravenous contrast enhancement (*a, в* — T2-weighted image; *б, г* — T1-weighted image after contrast enhancement): compared with the MRI data of August 16, 2021, small foci of the altered MR signal with the same localization, structure and size remain (arrows). Strong positive contrast enhancement is visualized (arrows).

типично, однако такой вариант манифестации был описан ранее в нескольких источниках [10, 11]. Затем присоединилась симптоматика, соответствующая поражению ствола головного мозга и мозжечка. Эпизоды судорог на фоне обострения основного заболевания были расценены как симптоматические, не требующие противосудорожной терапии.

Жалобы на тошноту, рвоту, наличие очаговой неврологической симптоматики могли указывать на энцефалит. Для исключения основных нейроинфекций были проведены анализы крови на антитела, анализ спинномозговой жидкости и посев ликвора.

В связи с молодым возрастом, наличием ремиттирующей очаговой неврологической симпто-



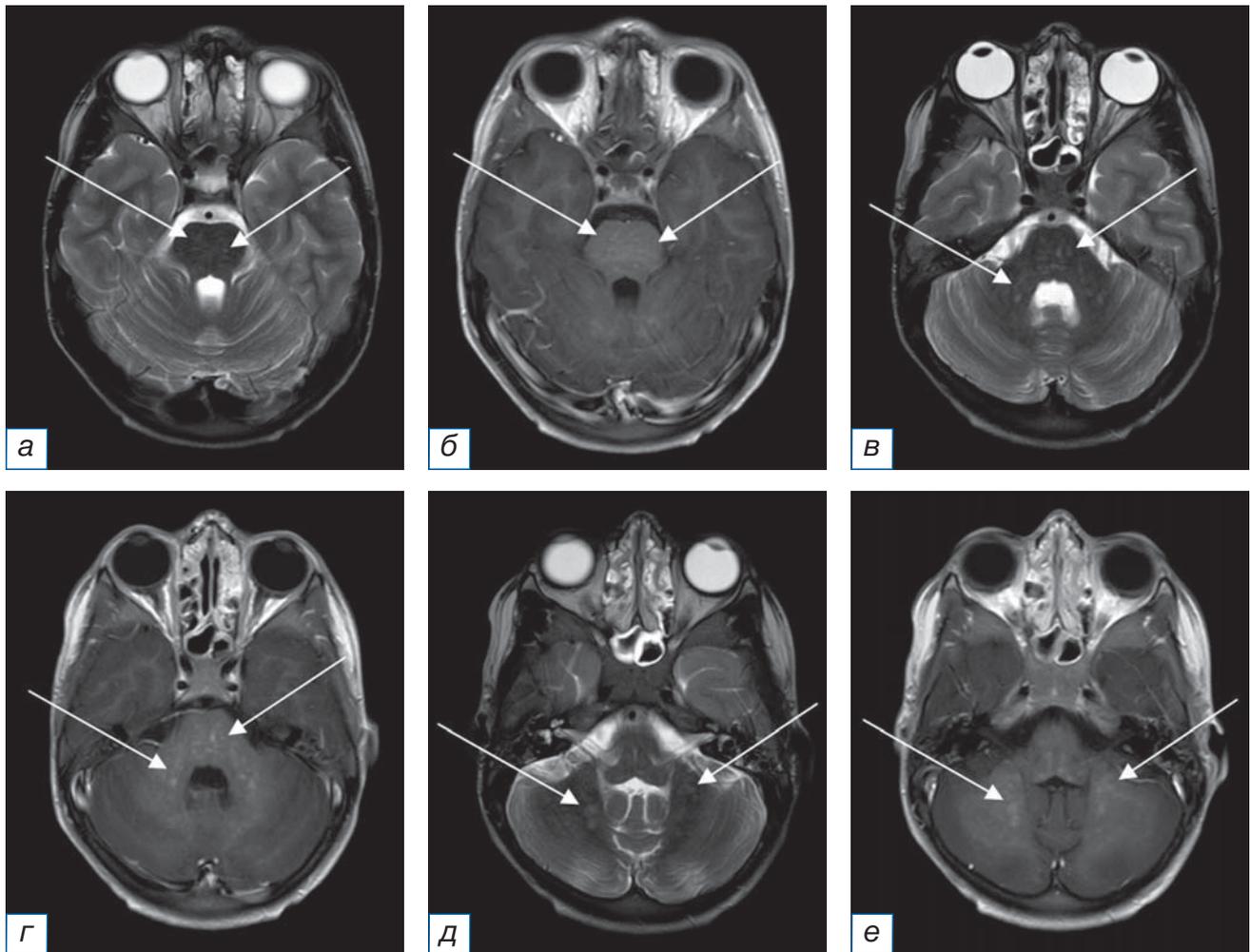
**Рис. 4.** МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением в аксиальной плоскости от 25.03.2022 на фоне клинического обострения (а, в — режим Т2-ВИ; б, г — режим Т1-ВИ после введения контрастного вещества): по сравнению с данными МРТ от 16.08.2021 отмечается отрицательная динамика в виде увеличения размеров и количества очагов с интенсивным накоплением контрастного вещества (стрелки).

**Fig. 4.** MRI of the brain in the axial plane of March 25, 2022 with intravenous contrast enhancement in the acute stage of CLIPPERS (а, в — T2-weighted image; б, г — T1-weighted image after contrast enhancement): compared with the MRI data of August 16, 2021, a negative trend is observed namely an increase in the size and number of foci with strong contrast enhancement (arrows).

матики, очаговых изменений головного мозга по данным МРТ в качестве возможного диагноза рассматривался рассеянный склероз. Однако в связи с нетипичной МР-картиной и несоответствием критериям рассеянного склероза Макдоналда (McDonald criteria for multiple sclerosis, 2017) демиелинизирующий характер поражения был признан маловероятным.

Для исключения опухолевого генеза было выполнено ПЭТ-КТ головного мозга.

В качестве альтернативного диагноза также рассматривался первичный васкулит центральной нервной системы, однако по данным МР-ангиографии и церебральной ангиографии патологических изменений сосудов выявлено не было. Кроме того, не было обнаружено накапливающих контраст множе-



**Рис. 5.** МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением в аксиальной плоскости от 15.06.2022 после курса пульс-терапии и поддерживающей терапии кортикостероидами на протяжении 3 мес (а, в, д — режим Т2-ВИ; б, г, е — режим Т1-ВИ после введения контрастного вещества): по сравнению с данными МРТ от 25.03.2022 отмечается регресс очаговых изменений субтенториальных структур (стрелки). Участки патологического накопления контрастного вещества не определяются.

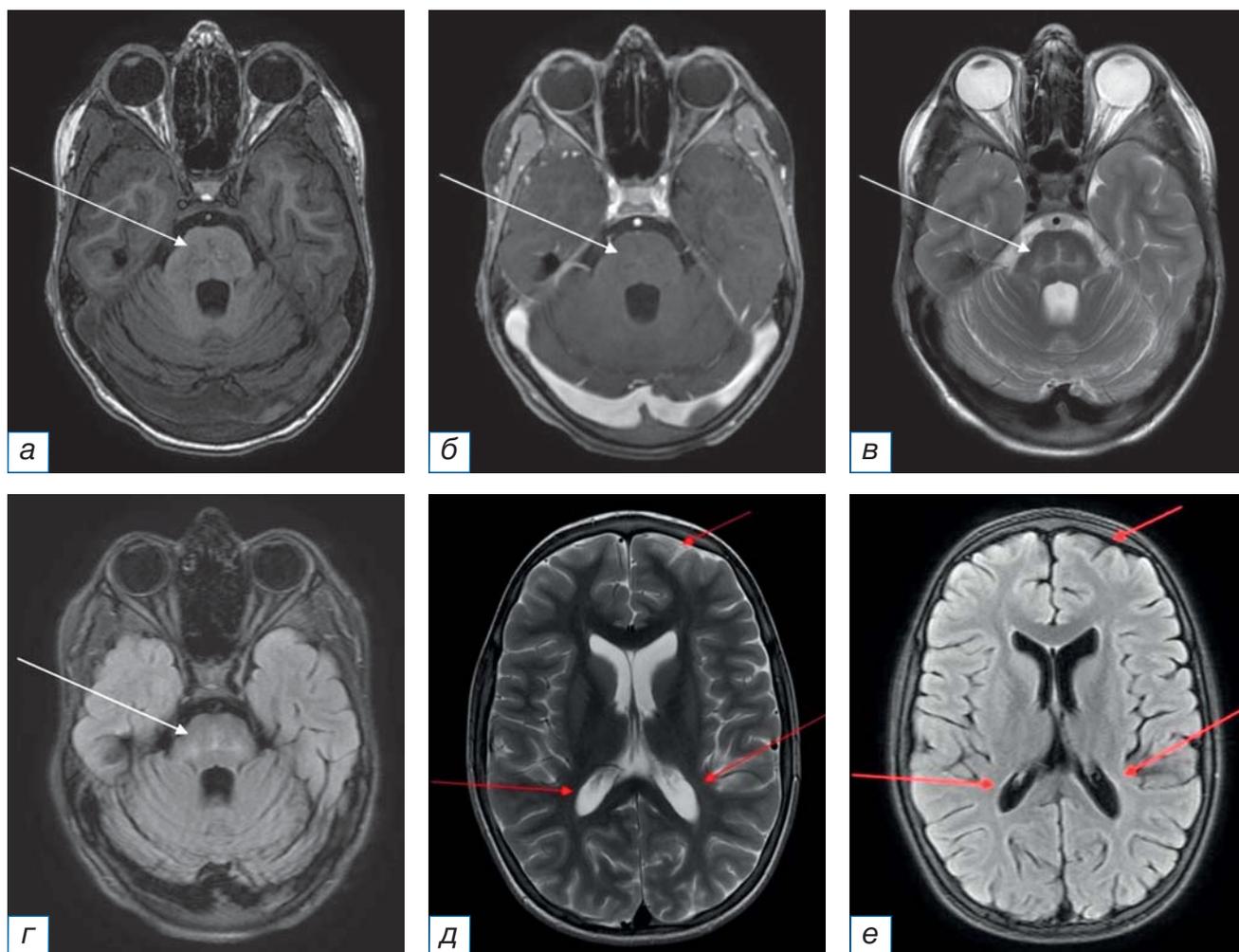
**Fig. 5.** MRI of the brain in the axial plane of June 15, 2022 with intravenous contrast enhancement after a course of pulse therapy and maintenance therapy with corticosteroids for three months (a, b, d — T2-weighted image; б, г, е — T1-weighted image after contrast enhancement): compared with the MRI data of March 25, 2022 there is a regression of focal changes in the subtentorial structures (arrows). Absence of pathological contrast enhancement.

ственных очагов с перифокальным отеком и объемным воздействием на смежные структуры головного мозга, характерных для первичного васкулита центральной нервной системы, а также ишемических и геморрагических инфарктов головного мозга.

Общепринятых рекомендаций по длительности проводимой терапии на данный момент не существует [12]. По данным исследований, риск рецидива при приеме кортикостероидов в дозе более 20 мг/сут минимальный, но изучаются также альтернативные варианты лечения [12]. В нашем наблюдении прекращение приема кортикостероидов спровоцировало у пациента развитие рецидива. После последней пульс-терапии ребенку был назначен курс

поддерживающей терапии метилпреднизолоном, на фоне которого отмечались клиническое улучшение и регресс МР-изменений головного мозга (рис. 7).

Таким образом, на основании данных анамнеза, специфической МР-картины, полного регресса неврологической симптоматики и нейровизуализационных изменений в ответ на проведение кортикостероидной терапии ребенку был выставлен диагноз CLIPPERS-синдрома. Необходимости в гистологическом подтверждении диагноза не было, поскольку альтернативные диагнозы были исключены, а клиническая и нейровизуализационная картина полностью соответствовали диагностическим критериям синдрома CLIPPERS.



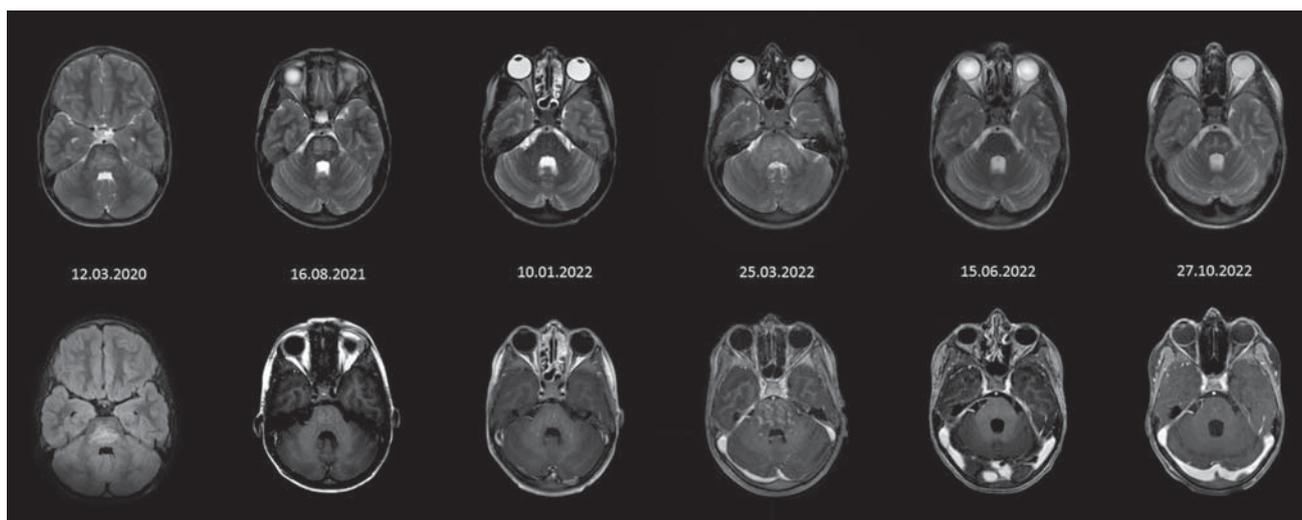
**Рис. 6.** МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением в аксиальной плоскости от 27.10.2022 после поддерживающей терапии кортикостероидами на протяжении 7 мес (а, б — режим T1-ВИ до и после введения контрастного вещества соответственно; в, д — режим T2-ВИ; г, е — режим FLAIR): по сравнению с данными МРТ от 15.06.2022 появления новых очаговых изменений не отмечается. Участков патологического накопления контрастного вещества не определяется. Однако визуализируются изменения МР-сигнала в мосту (белые стрелки) и уменьшение объема белого вещества больших полушарий с вторичным расширением ликворных пространств (красные стрелки), вероятно, как проявление псевдоатрофии на фоне стероидной терапии.

**Fig. 6.** MRI of the brain in the axial plane of October 27, 2022 with intravenous contrast enhancement after a maintenance therapy with corticosteroids for seven months (а, б — T1-weighted image before and after contrast enhancement respectively; в, д — T2-weighted image; г, е — FLAIR): compared with the MRI data of June 15, 2022 no new focal changes have appeared. Absence of pathological contrast enhancement. However there are changes of the MR signal in the pons (white arrows) and changes of the white matter of the brain hemispheres with secondary dilatation of liquor spaces (red arrows) specific to pseudoatrophy during the treatment with steroids.

Стоит отметить, что в определенных случаях при наличии нетипичных для данной патологии симптомов необходимо проведение биопсии пораженных участков паренхимы головного мозга. Например, описаны очаги с кольцевидным паттерном контрастирования [13], сливные очаги в белом веществе полушарий головного мозга [3], перивентрикулярный и субкортикальный очаги в лобно-теменной доле с узелковым паттерном контрастирования [14]. В последнее время в литературе

упоминаются и такие нетипичные клинические проявления CLIPPERS-синдрома, как острое начало в виде слабости конечностей, атаксии и нарушения речи на фоне сахарного диабета [15].

Существуют примеры, когда предполагаемый диагноз CLIPPERS-синдрома при более тщательном анализе не подтвердился, и пациентам были диагностированы в одном случае лимфома центральной нервной системы [10], а в другом — лимфоматоидный гранулематоз [16].



**Рис. 7.** Фрагменты исследований МРТ, полученные в порядке их выполнения и позволяющие наглядно оценить динамику изменений.

**Fig. 7.** Fragments of MRI studies obtained in the order they were performed that allow one to clearly assess the dynamics of changes.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРТ головного мозга с контрастным усилением дает ключевую информацию для диагностики редкого CLIPPERS-синдрома. Сопоставление данных, получаемых в результате проведения МРТ головного мозга, и клинической картины позволяет избежать инвазивных методов диагностики. Однако, если невозможно исключить альтернативные диагнозы неинвазивными способами, а также при наличии атипичной радиологической картины и резистентности пациента к стероидной терапии целесообразно проведение биопсии.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Л.Е. Фомина — написание рукописи, подготовка диагностических изображений; И.Н. Киева — составление плана статьи и написание рукописи; А.В. Аникин — редактирование, обсуждение результатов; Н.В. Нуднов — редактирование; Л.М. Абдуллаева — руководство лечением и предоставление информации о ведении пациента. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** L.E. Fomina — manuscript writing, preparing imaging; I.N. Kieva — planning of the article structure, manuscript writing; A.V. Anikin — manuscript editing, discussion of the results;

N.V. Nudnov — manuscript editing; L.M. Abdullaeva — treatment guidance and provision of information on patient management. 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

- Pitcock SJ, Debruyne J, Krecke KN, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010;133(9):2626–2634. doi: 10.1093/brain/awq164
- Simon NG, Parrat JD, Barnett MH, et al. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):15–22. doi: 10.1136/jnnp-2011-301054
- Nemani T, Udawadia-Hegde A, Keni Karnavat P, et al. CLIPPERS spectrum disorder: A rare pediatric neuroinflammatory condition. *Child Neurol Open*. 2019;6):2329048X19831096. doi: 10.1177/2329048X19831096

4. Dudesek A, Rimmele F, Tesar S, et al. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(3):385–396. doi: 10.1111/cei.12204
5. Rauschenbach L, Kebir S, Radbruch A, et al. Challenging implications of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids syndrome with an atypical presentation: Report of two cases. *World Neurosurg.* 2020;(143):507–512.e1. doi: 10.1016/j.wneu.2020.07.123
6. Kamişli Ö, Tecelioğlu M, Erbay MF, et al. Two new cases and literature review of clippers syndrome with long-term follow-up. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2020;57(2):160–164. doi: 10.5152/npa.2017.22732
7. Kernn-Jespersen BM, Lindelof M, Illes Z, et al. CLIPPERS among patients diagnosed with non-specific CNS neuroinflammatory diseases. *J Neurol Sci.* 2014;343(1-2):224–227. doi: 10.1016/j.jns.2014.06.002
8. Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain.* 2017;140(9):2415–2425. doi: 10.1093/brain/awx200
9. Сиверцева С.А., Сиверцев М.Ю., Бажухин Д.В., и др. Синдром CLIPPERS (обзор литературы и собственное наблюдение) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017. Т. 117, № 10-2. С. 24-34. [Sivertseva SA, Sivertsev MY, Bazhukhin DV, et al. CLIPPERS syndrome (literature review and own observation). *J Neurology Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2017;117(10-2):24–34. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro201711710224-34
10. Buttman M, Metz I, Brecht I, et al. Atypical chronic lymphocytic inflammation with pontocerebellar perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS), primary angiitis of the CNS mimicking CLIPPERS or overlap syndrome? A case report. *J Neurol Sci.* 2013;324(1-2):183–186. doi: 10.1016/j.jns.2012.10.017
11. Cordano C, López GY, Bollen AW, Nourbakhsh B. Occipital headache in chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Headache.* 2018;58(3):458–459. doi: 10.1111/head.13232
12. Taieb G, Allou T, Labauge P. Therapeutic approaches in CLIPPERS. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(5):17. doi: 10.1007/s11940-017-0455-4
13. Taieb G, Duflos C, Renard D, et al. Long-term outcomes of CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) in a consecutive series of 12 patients. *Arch Neurol.* 2012;69(7):847–855. doi: 10.1001/archneurol.2012.122
14. Picarelli H, Yamaki VN, Casal YR, et al. CLIPPERS with exclusive extra pontine involvement. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(3):e989. doi: 10.1212/NXI.0000000000000989
15. Ambia AR, Al Zahrani N, Almakadma AH, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids: an acute presentation. *Cureus.* 2022;14(1):e21382. doi: 10.7759/cureus.21382
16. Dang YL, Kok HK, McKelvie PA, et al. Chronic lymphocytic infiltration with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) and its association with Epstein-Barr Virus (EBV)-related lymphomatoid granulomatosis: A case report. *BMC Neurol.* 2021;21(1):80. doi: 10.1186/s12883-021-02110-1

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Фомина Любовь Евгеньевна;**  
адрес: Россия, 119991, Москва,  
Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1;  
e-mail: love.fomina@mail.ru; eLibrary SPIN: 1298-8350;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3838-3284>

Соавторы:

**Киева Ирина Николаевна;**  
e-mail: miamodiaz@gmail.com; eLibrary SPIN: 2279-9141;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4060-5966>

**Аникин Анатолий Владимирович, к.м.н.;**  
e-mail: anikacor@gmail.com; eLibrary SPIN: 7592-1352;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0362-6511>

**Нуднов Николай Васильевич, д.м.н.;**  
e-mail: nudnov@rncrr.ru; eLibrary SPIN: 3018-2527;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

**Абдуллаева Луизат Муслимовна;**  
e-mail: instorm@inbox.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1574-2050>

**AUTHORS' INFO**

The author responsible for the correspondence:

**Lyubov E. Fomina;**  
address: 2 b. 1, Lomonosovsky prospect,  
Moscow, 119991, Russia;  
e-mail: love.fomina@mail.ru; eLibrary SPIN: 1298-8350;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3838-3284>

Co-authors:

**Irina N. Kiev;**  
e-mail: miamodiaz@gmail.com; eLibrary SPIN: 2279-9141;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4060-5966>

**Anatoly V. Anikin, MD, PhD;**  
e-mail: anikacor@gmail.com; eLibrary SPIN: 7592-1352;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0362-6511>

**Nikolay V. Nudnov, MD, PhD;**  
e-mail: nudnov@rncrr.ru; eLibrary SPIN: 3018-2527;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

**Luizat M. Abdullaeva;**  
e-mail: instorm@inbox.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1574-2050>

## УВЕДОМЛЕНИЕ О РЕТРАКЦИИ СТАТЬИ ЗОТОВА А.С. И СОАВТ. «НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХ ТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ АБЛЯЦИОННЫХ СТРАТЕГИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИЗОЛИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ» DOI: 10.17816/CLINPRACT110719

Редакция журнала уведомляет читателей о ретракции статьи «Непосредственные результаты применения двух торакоскопических абляционных стратегий при лечении больных с изолированной формой фибрилляции предсердий», опубликованной в журнале «Клиническая практика» (2022, Т. 13, №3) авторским коллективом в составе: Зотов А.С., Пиданов О.Ю., Османов И.С., Троицкий А.В., Силаев А.А., Сахаров Э.Р., Сухотин В.Н., Шелест О.О., Хабазов Р.И., Тимашков Д.А. Причина ретракции состоит в выявленном редакцией журнала нарушении публикационной этики, а именно нарушения критериев авторства ICMJE: не все перечисленные в статье авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, одобрили финальную версию статьи до ее публикации и готовы нести ответственность за опубликованные в статье данные. Ретракция проведена 09.01.2023 года по согласованию с главным редактором.

**Ключевые слова:** абляция; фибрилляция предсердий; торакоскопическая абляция; ретракция.

**Для цитирования:** Уведомление о ретракции статьи Зотова А.С. и соавт. «Непосредственные результаты применения двух торакоскопических абляционных стратегий при лечении больных с изолированной формой фибрилляции предсердий» doi: 10.17816/clinpract110719. *Клиническая практика*. 2022;13(4):120. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract121310>

Поступила 05.01.2023

Принята 09.01.2023

Опубликована 09.01.2023

## RETRACTION NOTICE ON THE ARTICLE BY A.S. ZOTOV ET AL. "SHORT-TERM RESULTS OF TWO STRATEGIES IN THORACOSCOPIC ABLATION FOR LONE ATRIAL FIBRILLATION" DOI: 10.17816/CLINPRACT110719

Editorial board of the journal informs authors about the retraction of the article «Short-Term Results of Two Strategies in Thoracoscopic Ablation for Lone Atrial Fibrillation» published in *Journal of Clinical Practice* 13(3) 2022 by A.S. Zotov, O.Yu. Pidanov, I.S. Osmanov, A.V. Troitsky, A.A. Silaev, E.R. Sakharov, V.N. Sukhotin, O.O. Shelest, R.I. Khabazov, D.A. Timashkov. The reason for the retraction is the publication ethics violation in terms of authorship criteria. Not all authors whose names appear on the article made substantial contributions to the study drafted/revised the manuscript and approved the version to be published.

Retraction made on January 09, 2023 with approve from the Editor-in-Chief.

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

**For citation:** Retraction notice on the article by A.S. Zotov et al. «Short-Term Results of Two Strategies in Thoracoscopic Ablation for Lone Atrial Fibrillation» doi: 10.17816/clinpract110719. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):120. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract121310>

Submitted 05.01.2023

Revised 09.01.2023

Published 09.01.2023