



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

клиническая практика

2024
Том 15 №3

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК



**Применение ингибиторов
натрий-глюкозного
котранспортера 2-го типа
у кардиоонкологических
больных**

The use of sodium-glucose cotransporter
type 2 inhibitors in oncology patients

**Первый опыт
торакоскопической
тимэктомии из единого
субкисфоидального
доступа**

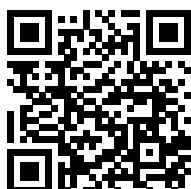
The first experience of thoracoscopic
thymectomy from a unified subxiphoid
access

**Открытое овальное
окно и мигрень
у пациентов, перенёвших
ишемический инсульт**

Patent foramen ovale and migraine
in ischemic stroke patients

**Новый способ
хирургического лечения
реверсивного перелома
Хилла-Сакса при заднем
вывихе плеча**

A new method for the operative treatment
of a reversible fracture of a Hill-Sachs
with posterior shoulder dislocation



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

JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE
Volume 15 Issue 3

клиническая практика

мультидисциплинарный рецензируемый журнал для врачей

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

2024, Том 15, № 3

Издается с 2010 г. Выходит четыре раза в год

УЧРЕДИТЕЛЬ

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

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»
Адрес: 191181, Санкт-Петербург,
Аптекарский пер., д. 3, литера А, 1Н
E-mail: info@eco-vector.com; WEB: <https://eco-vector.com>

РЕДАКЦИЯ

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

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию через интернет:

- www.journals.eco-vector.com
- www.akc.ru

Подписной индекс: Э83336

ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП

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

ИНДЕКСАЦИЯ

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

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

ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

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

Сдано в набор 01.10.2024.

Подписано в печать 22.10.2024.

Формат 60×84¹/₈. Печать офсетная.

Печ. л. 16,5. Усл. печ. л. 15,3. Уч.-изд. л. 9.

Цена свободная. Тираж 1000 экз. Заказ 4-9873-IV.

Отпечатано в ООО «Типография Фурсова».

196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, д. 69.

Тел.: +7 (812) 646-33-77

Главный редактор:

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

Заместитель главного редактора:

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

Научный редактор:

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

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

Точка зрения автора может не совпадать с мнением редакции.

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

Фото на обложке:

Ортопедическая операционная ФГБУ «ФНКЦ» ФМБА России,
слева хирурги-травматологи к.м.н. А.А. Ахпашев
и А.Н. Ткалин выполняют артроскопию коленного сустава,
справа оперирует торакальный хирург Е.А. Епифанцев.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Клиническая медицина

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Лелюк В.Г., д.м.н., проф., МПМЦ (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-9690-8325

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Шамалов Н.А., д.м.н., ФЦМН ФМБА (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-6250-0762

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

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

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

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

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

Фундаментальная медицина

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА С ЦЕЛЬЮ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ КАРДИОТОКСИЧНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. 7

Н.Б. Яшнова, Ю.И. Пинелис, А.А. Дутова, А.А. Яшнов

TANNERELLA FORSYTHIA КАК ОДИН ИЗ ПРЕДИКТОРОВ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА 17

А.В. Смирнов

КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ А.А. КОВАЛЕВА И СОАВТ. «ВНУТРИПРОСВЕТНОЕ ВВЕДЕНИЕ ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЁНОГО КАК МЕТОД ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ АППАРАТНОГО ШВА ПРИ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ» 25

А.А. Ковалев, О.В. Корнюшин, Г.В. Папаян, В.В. Маслей, А.Е. Неймарк, И.А. Зелинская,

Я.Г. Торопова, Н.Ю. Семенова, В.А. Цинзерлинг, А.В. Старжевская, И.Н. Данилов

ВНУТРИПРОСВЕТНОЕ ВВЕДЕНИЕ ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЁНОГО КАК МЕТОД ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ АППАРАТНОГО ШВА ПРИ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 27

Е.А. Епифанцев, В.Ю. Грицун, Ю.А. Хабаров, Ю.В. Иванов

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ ТИМЭКТОМИИ ИЗ ЕДИНОГО СУБКСИФОИДАЛЬНОГО ДОСТУПА 40

А.В. Белопасова, А.О. Чечеткин, В.Д. Мережко

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО И МИГРЕНЬ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ, ВЛИЯНИЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЗАКРЫТИЯ 49

А.М. Луценко, А.П. Призов, Д.А. Ананьин, А.В. Карпенко, Ф.Л. Лазко

СЕРИЯ СЛУЧАЕВ ПОВТОРНОЙ АРТРОСКОПИИ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА ПОСЛЕ ДИСТРАКЦИОННОЙ АРТРОПЛАСТИКИ 60

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Е.К. Горохова, Н.М. Марков, Н.С. Грачев, А.В. Лопатин, И.Н. Ворожцов, А.А. Дудаева

МЕТОДЫ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТИ ЭНДОПРОТЕЗОВ НА ОСНОВЕ ТИТАНОВЫХ СПЛАВОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДЕТСКОЙ ОНКОПЕДИАТРИИ 68

А.И. Федорова, И.А. Лоскутов

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК РОГОВИЦЫ ПОСЛЕ ХИРУРГИИ КАТАРАКТЫ НА ФОНЕ ГЛАУКОМЫ 75

Т.И. Рахматуллин, М. Джайн, Л.М. Самоходская, А.А. Зуев

ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ ГЛИОМ С ВЫЯВЛЕНИЕМ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ... 82

Л.С. Патеюк

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ КЕРАТОКОНУСА 96

Д.П. Дундуа, А.Г. Кедрова, И.Н. Олейникова, Е.В. Плохова, Р.Р. Хабазов

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ И ТРОМБОЭМБОЛИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ 109

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

С.Н. Тихоненков, А.Ю. Лебедев, Г.М. Дубровин

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НОВОГО СПОСОБА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕВЕРСИВНОГО ПЕРЕЛОМА ХИЛЛА-САКСА ПРИ ЗАСТАРЕЛОМ ЗАЦЕПЛЕННОМ ЗАДНЕМ ВЫВИХЕ ПЛЕЧА 126

journal of clinical practice

ISSN 2618-8627 (Online)

ISSN 2220-3095 (Print)

Vol. 15, N 3 (2024)

multidisciplinary peer-review medical journal

Published since 2010. Issued quarterly

FOUNDERS

FRCC FMBA of the Federal Medical Biological Agency

Address: 28 Orekhovy blvd, 115682 Moscow, Russia

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

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H,

Aptekarsky pereulok, 191181

Saint Petersburg, Russia

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL OFFICE

Executive editor: *Ulyana G. Pugacheva*

E-mail: upugacheva@yandex.ru

SUBSCRIPTION

For print version:

www.journals.eco-vector.com

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory
for all published articles

PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

INDEXATION

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

TYPESET

complete in Eco-Vector

Copyeditor: *M.N. Shoshina*

Proofreader: *M.N. Shoshina*

Layout editor: *E.A. Trukhtanova*

Managing editor: *E.L. Lebedeva*

Editor-in-Chief:

Troitsky A.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor,

FRCC FMBA (Moscow, Russia);

ORCID: 0000-0003-2411-6043

Deputy Editor-in-Chief:

Baklaushev V.P., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor

Federal Center of Brain Research

and Neurotechnologies (Moscow, Russia);

ORCID: 0000-0003-1039-4245

Scientific Editor:

Smirnov A.V., MD, PhD,

FRCC FMBA (Moscow, Russia);

ORCID: 0000-0003-3897-8306

SCIENCE SCOPE:

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

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

The editors are not responsible for the content of advertising
materials.

The point of view of the authors may not coincide
with the opinion of the editors.

Open Access, under the Creative Commons
Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International
License (CC BY-NC-ND 4.0).

Cover photo:

On the left — orthopedic operating room of the Federal
Medico-Biological Agency Federal Research Clinical Center,
trauma surgeons, Ph.D. A.A. Akhpashev and A.N. Tkalin
perform arthroscopy of the knee joint, on the right, thoracic
surgeon E.A. Epifantsev operates.

16+

EDITORIAL BOARD

Medicine (miscellaneous)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lelyuk V.G., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vascular clinic on Patriarchs (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-9690-8325

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Shamalov N.A., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-6250-0762

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Basic Medical Science (Molecular medicine/ Biochemistry/Neuroscience)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

- A.K. Peresada, D.P. Dundua, A.G. Kedrova, I.N. Oleinikova, A.V. Salimova**
THE USE OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER TYPE 2 INHIBITORS FOR THE PURPOSE OF TREATING THE CHRONIC CARDIAC FAILURE IN ONCOLOGY PATIENTS RECEIVING CARDIOTOXIC CHEMOTHERAPY: PRELIMINARY RESULTS 7
- N.B. Yashnova, Yu.I. Pinelis, A.A. Dutova, A.A. Yashnov**
TANNERELLA FORSYTHIA AS ONE OF SEVERITY DEGREE PREDICTORS FOR CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS 17
- A.V. Smirnov**
COMMENTS TO THE ARTICLE SUBMITTED BY A.A. KOVALEV ET AL. "THE INTRALUMINAL ADMINISTRATION OF INDOCYANINE GREEN AS A METHOD OF INTRAOPERATIVE DIAGNOSTICS OF MACHINE SUTURE INCOMPETENCE IN EXPERIMENTAL CASES OF LONGITUDINAL GASTRIC RESECTION" 25
- A.A. Kovalev, O.V. Korniushev, G.V. Papayan, V.V. Maslej, A.E. Neimark, I.A. Zelinskaya, Ya.G. Toropova, N.Yu. Semenova, V.A. Zinserling, A.V. Starzhevskaya, I.N. Danilov**
THE INTRALUMINAL ADMINISTRATION OF INDOCYANINE GREEN AS A METHOD OF INTRAOPERATIVE DIAGNOSTICS OF MACHINE SUTURE INCOMPETENCE IN EXPERIMENTAL CASES OF LONGITUDINAL GASTRIC RESECTION..... 27
- E.A. Epifantsev, V.Yu. Gritsun, Yu.A. Khabarov, Yu.V. Ivanov**
THE FIRST EXPERIENCE OF THORACOSCOPIC THYMECTOMY FROM A UNIFIED SUBXIPHOID ACCESS..... 40
- A.V. Belopasova, A.O. Chechetkin, V.D. Merezko**
PATENT FORAMEN OVALE AND MIGRAINE IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS: INCIDENCE, PATHOGENETIC INTERRELATION AND THE EFFECTS OF ENDOVASCULAR CLOSURE 49
- A.M. Lutsenko, A.P. Prizov, D.A. Ananin, A.V. Karpenko, F.L. Lazko**
REPEATED ARTHROSCOPY OF THE ANKLE JOINT AFTER DISTRACTION ARTHROPLASTY, A CASE SERIES. 60

REVIEWS

- E.K. Gorokhova, N.M. Markov, N.S. Grachev, A.V. Lopatin, I.N. Vorozhtsov, A.A. Dudaeva**
THE METHODS OF PERFECTING THE SURFACE OF TITANIUM ALLOY-BASED ENDOPROSTHESES USED IN PEDIATRIC ONCOLOGY 68
- A.I. Fedorova, I.A. Loskutov**
SURVIVAL RATE OF CORNEAL ENDOTHELIAL CELLS AFTER CATARACT SURGERY WITH A BACKGROUND OF GLAUCOMA 75
- T.I. Rakhmatullin, M. Jain, L.M. Samokhodskaya, A.A. Zuev**
LIQUID BIOPSY OF GLIOMAS WITH DETECTION OF EXTRACELLULAR TUMOR NUCLEIC ACIDS..... 82
- L.S. Pateyuk**
KERATOCONUS: CURRENT DIAGNOSTIC APPROACH..... 96
- D.P. Dundua, A.G. Kedrova, I.N. Oleynikova, E.V. Plokhova, R.R. Khabazov**
VENOUS THROMBOSES AND THROMBOEMBOLISM IN ONCOLOGY PATIENTS..... 109

CASE REPORTS

- S.N. Tichonenkov, A.Yu. Lebedev, G.M. Dubrovin**
CLINICAL CASE OF A NEW METHOD FOR THE OPERATIVE TREATMENT OF A REVERSIBLE FRACTURE OF A HILL-SACHS 126

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА С ЦЕЛЬЮ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ КАРДИОТОКСИЧНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

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

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Хроническая сердечная недостаточность относится к наиболее грозным и поздним проявлениям кардиотоксичности у онкобольных при лечении противоопухолевыми препаратами. На сегодняшний день лишь две группы препаратов доказали значимые кардиопротективные эффекты у этой категории пациентов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторы. Недавно появились первые данные об успешном применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, которые находятся на терапии антрациклинами. **Цель исследования** — оценить эффективность дапаглифлозина в комплексной кардиопротективной терапии хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию. **Методы.** Проспективное наблюдательное открытое исследование, включившее 116 онкологических пациентов с верифицированной хронической сердечной недостаточностью, которые получали кардиотоксичную химиотерапию, из них 60 пациентов контрольной группы получали двойную кардиопротективную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, 56 пациентов группы исследования — аналогичную терапию с добавлением дапаглифлозина в дозе 10 мг 1 раз утром. Контроль результатов проводился через 6 месяцев с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования, а также дополнительных методов контроля. **Результаты.** Группы сравнения не различались по комбинированной первичной клинической точке (частота госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, отказ от химиотерапии по причине прогрессирования хронической сердечной недостаточности, безопасность применения препарата: наличие инфекции мочеполовых путей и сепсиса), но различались по суррогатным клиническим точкам, динамике уровней мозгового предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP) и продольной деформации миокарда левого желудочка (GLS), определяемых в регламентированные исследованием сроки — перед началом химиотерапии и через 6 месяцев. Пациентам, прошедшим все контрольные исследования ($n=47$), по истечении 6 месяцев проведено сравнение уровней тропонина Т, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), NT-proBNP и GLS. Отмечено, что динамика тропонина в обеих группах значимо не отличалась ($p=0,260$), также как и показатель ФВ ЛЖ ($p=0,340$), а уровень NT-proBNP значимо снижался в группе исследования на 7,8% в сравнении с контрольной группой ($p=0,006$). Сопоставимые данные были получены и по GLS (снижение в группе исследования на 6,5% в относительных значениях) по сравнению с контрольной группой ($p=0,008$). У 22/47 (46,8%) пациентов была хроническая сердечная недостаточность до начала проведения химиотерапии, у 25/47 (53,2%) хроническая сердечная недостаточность возникла в процессе противоопухолевой лекарственной терапии. В обеих группах зарегистрировано 17 (16%) летальных исходов, из них ни одного по причине сердечной недостаточности. **Заключение.** Мы полагаем, что снижение маркера сердечной недостаточности и менее выраженное нарушение продольной деформации левого желудочка на фоне добавления ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозина к базисной терапии хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксическую химиотерапию, отражает их кардиопротективный потенциал. Таким образом, добавление к терапии ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа может замедлять прогрессирование хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксическую химиотерапию.

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

Для цитирования:

Пересада А.К., Дундуа Д.П., Кедрова А.Г., Олейникова И.Н., Салимова А.В. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа с целью лечения хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию: предварительные результаты. *Клиническая практика*. 2024;15(3):7–16.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract629938>

Поступила 03.04.2024

Принята 07.08.2024

Опубликована online 23.09.2024

THE USE OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER TYPE 2 INHIBITORS FOR THE PURPOSE OF TREATING THE CHRONIC CARDIAC FAILURE IN ONCOLOGY PATIENTS RECEIVING CARDIOTOXIC CHEMOTHERAPY: PRELIMINARY RESULTS

A.K. Peresada, D.P. Dundua, A.G. Kedrova, I.N. Oleinikova, A.V. Salimova

Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic cardiac failure belongs to the most threatening and delayed manifestations of cardiotoxicity in oncology patients receiving the treatment with antitumor medicines. As of today, only two groups of drugs were proven to have significant cardioprotective effects in these categories of patients: angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers and beta-adrenergic blockers. Recently, the first data were published on the successful use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with chronic cardiac failure, receiving anthracycline therapy. **AIM:** optimization of cardioprotective therapy in the treatment of chronic cardiac failure in oncology patients receiving cardiotoxic chemotherapy. **METHODS:** A prospective observational open-label research was carried out with an enrollment of 116 oncology patients with verified chronic cardiac failure, which were receiving cardiotoxic chemotherapy, of which 60 patients of the control group were receiving double cardioprotective therapy (angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers) and the 56 patients of the test group were receiving similar therapy with an addition of Dapagliflozin at a dosage of 10 mg once daily in the morning. The controls of the results were conducted in 6 months by means of laboratory and instrumental examinations, as well as by using additional methods of controlling the results. **RESULTS:** The groups compared did not differ by the combined primary clinical endpoint (the rate of hospitalizations due to cardio-vascular reasons, the refusal to undergo chemotherapy for the reason of chronic cardiac failure progression and the safety of using the drug products: the presence of urinary tract infections and sepsis), but they differed by the surrogate clinical endpoints that included the dynamic trend of the levels of the groups compared did not differ by the combined primary clinical endpoint (the rate of hospitalizations due to cardio-vascular reasons, the refusal to undergo chemotherapy for the reason of chronic cardiac failure progression and the safety of using the drug products: the presence of urinary tract infections and sepsis), but they differed by the surrogate clinical endpoints that included the dynamic trend of the levels of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and the global longitudinal strain (GLS) of the left ventricle, determined within the timeframes established for the research — before the initiation of chemotherapy and in 6 months. The patients that have passed all the control tests ($n=47$), after the end of the 6 months period, underwent a comparison of the levels of troponin T, left ventricle ejection fraction (LVEF), NT-proBNP and GLS. It was found that the dynamic changes of troponin T levels in both groups did not significantly differ ($p=0.260$), as well as the LVEF indicator ($p=0.340$), while the NT-proBNP level was significantly decreasing in the test group — by 7.8% comparing to the control group ($p=0.006$). Comparable data were obtained for the GLS (the decrease in the test group by 6.5% in relative values) comparing to the control group ($p=0.008$). In 22/47 (46,8%) patients, chronic cardiac failure was diagnosed before the initiation of chemotherapy, in 25/47 (53,2%), chronic cardiac failure was developing during the antitumor medication therapy. In both groups, a total of 17 (16%) fatal outcomes were registered, none of which was caused by the cardiac failure. **CONCLUSION:** We suppose that the decrease in the levels of the cardiac

failure marker and the less intensive impairment of the left ventricle longitudinal strain with a background of adding sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors to baseline therapy for chronic cardiac failure in oncology patients receiving cardiotoxic chemotherapy, reflects their cardioprotective potential. Thus, the sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor Dapagliflozin slows down the progression of chronic cardiac failure in oncology patients receiving cardiotoxic chemotherapy.

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

For citation:

Peresada AK, Dundua DP, Kedrova AG, Oleinikova IN, Salimova AV. The use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the purpose of treating the chronic cardiac failure in oncology patients receiving cardiotoxic chemotherapy: preliminary results. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):7–16. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract629938>

Submitted 03.04.2024

Revised 07.08.2024

Published online 23.09.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Химиотерапия успешно применяется для лечения злокачественных новообразований, при этом ряд препаратов токсически действует на сердечную мышцу, вызывая гибель кардиомиоцитов, снижение сократительной способности, нарушение ритма сердца, что ведёт к появлению различных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1].

Хроническая сердечная недостаточность относится к наиболее грозным и поздним проявлениям кардиотоксичности при лечении противоопухолевыми препаратами. Хроническая сердечная недостаточность при её развитии или прогрессировании не только значительно влияет на качество жизни пациента, даже в случае успешного лечения злокачественного новообразования, но и ухудшает прогноз жизни пациента [2], а в ряде случаев вынуждает прервать проведение химиотерапии или значительно её замедлить.

На данный момент у онкологических больных, получающих кардиотоксическую химиотерапию, только два класса препаратов доказали свою эффективность в лечении и профилактике хронической сердечной недостаточности — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторы [3] или их комбинации [4]. Постепенно накапливаются данные об успешном применении комбинации ингибитора неприлизиновых рецепторов и блокатора рецепторов ангиотензина (сакубитрил/валсартана) у онкобольных с хронической сердечной недостаточностью [5, 6]. Имеются первые данные об успешном применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у онкологических пациентов с сахарным диабетом, которые получают терапию антрациклинами [7].

Цель исследования — оценить эффективность дапаглифлозина в комплексной кардиопротективной терапии хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное открытое исследование, включающее 60 онкологических пациентов с верифицированной хронической сердечной недостаточностью, которые получали кардиотоксичную химиотерапию и двойную кардиопротективную терапию: бисопролол в дозе 1,25 мг 1 раз утром, периндоприл по 2,5 мг 1 раз утром (контрольная группа, дозы титровались при необходимости в зависимости от уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений), и 56 онкологических пациентов, которые получали аналогичную терапию с добавлением дапаглифлозина в дозе 10 мг 1 раз утром (группа исследования). Контроль результатов проводился через 6 месяцев в связи с тем, что пациенты имели высокий коморбидный фон, большинство из них — IV стадию онкологического процесса и, как следствие, небольшую ожидаемую продолжительность жизни. За время исследования исключены 3 пациента. Не прошли контрольные точки в срок, установленный протоколом исследования, 9 пациентов. В контрольной группе по истечении 6 месяцев полностью прошли все контрольные исследования 24 пациента, в группе исследования — 23 пациента. Пациенты распределялись с помощью блочной рандомизации 1:1. Статины не включались в схему терапии в связи с отсутствием доказательной базы об их эффективности на момент включения в исследование.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

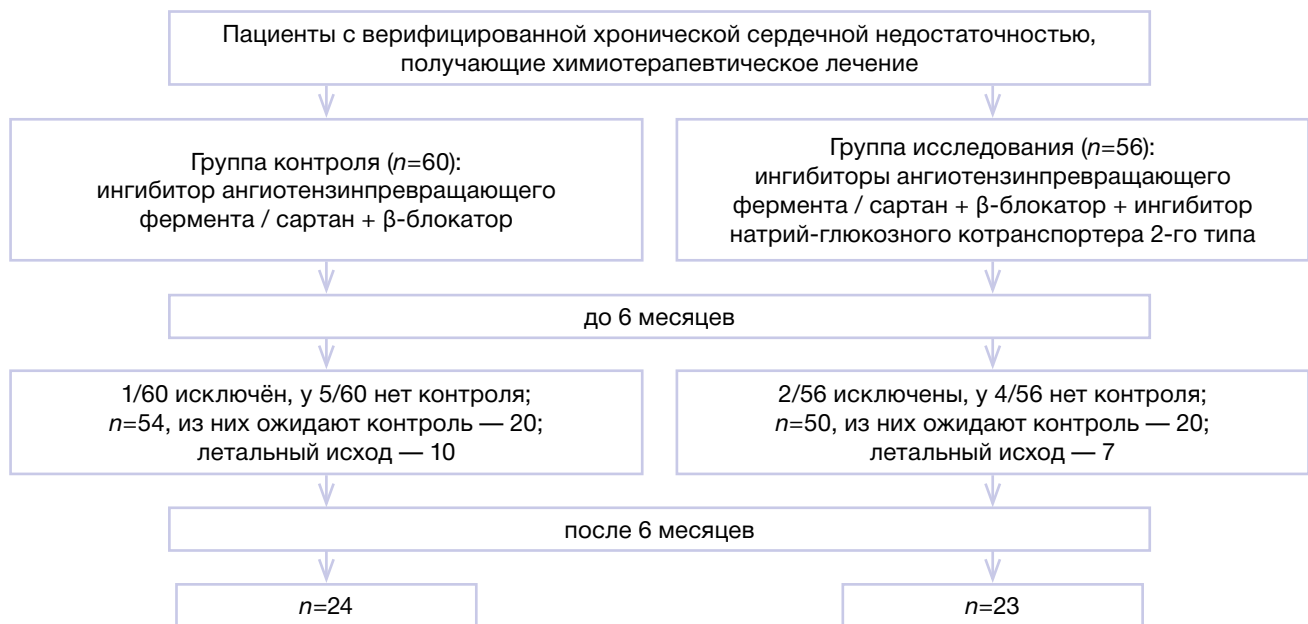


Рис. 1. Дизайн исследования.

Критерии соответствия

Критерии включения: согласие пациента на участие в исследовании; возраст пациентов от 18 до 85 лет; любая стадия онкологического заболевания; наличие хронической сердечной недостаточности I–IV класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA), которая определялась как повышение N-терминального фрагмента мозгового предсердного натрийуретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP) >300 пг/мл при отсутствии фибрилляции предсердий или >900 пг/мл при наличии фибрилляции предсердий у лиц до 75 лет, у лиц старше 75 лет — >450 пг/мл, а также наличие клинико-инструментальных данных, которые включают анализ функционального статуса пациента, данные эхокардиографии и клинической картины (в том числе одышку, некардиальная причина которой исключена); расчётная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI >30 мл/1,73м² в минуту; артериальное давление выше 100/60 мм рт.ст.; пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и без него. Следует указать, что на начальном этапе исследования показаний к назначению дапаглифлозина у больных с хронической сердечной недостаточностью без сахарного диабета не было, и пациенты без сахарного диабета включались уже в ходе исследования. Пациентов включали в исследование в момент проведения первого курса химиотерапии или при

последующих курсах химиотерапии при верификации хронической сердечной недостаточности уже в процессе лечения.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании; возраст пациента менее 18 лет и более 85 лет; отсутствие хронической сердечной недостаточности I–IV класса по классификации NYHA; острая сердечная недостаточность, стадия декомпенсации, требующая внутривенного введения диуретиков, вазодилататоров, инотропных средств или механической поддержки в течение 1 недели госпитализации; острый инфаркт миокарда, большие операции на сердце, а также транзиторная ишемическая атака или инсульт за последние 3 месяца; скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI <30 мл/1,73м² в минуту; артериальная гипотония (артериальное давление ниже 100/60 мм рт.ст.); острые инфекционные заболевания; аутоиммунные заболевания.

Условия проведения

Лечение и наблюдение за пациентами проводилось в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУ ФНКЦ ФМБА).

Больных отбирали из двух отделений — отделения онкологии № 1 и отделения противоопухолевой лекарственной терапии.

Контроль за прохождением всех контрольных точек осуществлялся в ФГБУ ФНКЦ ФМБА и дистанционно в лечебных учреждениях по месту жительства.

Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился в период с декабря 2021 по декабрь 2023 года включительно.

Описание медицинского вмешательства

После получения информированного согласия пациенты включались в исследование и находились под длительным наблюдением. В качестве первичной документации анализировались истории болезни пациентов: первичный осмотр, осмотры профильных специалистов, лабораторные и инструментальные данные. Затем проводились дообследования в рамках заявленного протокола для сбора всех необходимых данных.

Лабораторные исследования. Всем пациентам перед началом химиотерапии проводили следующие лабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, определение тропонина Т и уровня NT-proBNP в плазме крови, клинический анализ мочи. NT-proBNP определяли также спустя 6 месяцев. Анализ крови на тропонин Т проводился перед каждым курсом химиотерапии.

Инструментальные исследования. Всем пациентам проводили двухмерную эхокардиографию с оценкой фракции выброса левого желудочка по методике Симпсона и обязательным измерением глобальной продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS) на аппарате General Electric Vivid 7. Данные показатели также отслеживались перед началом химиотерапии и спустя 6 месяцев. Рутинно всем пациентам регистрировали электрокардиограмму в 12 отведениях перед каждым курсом химиотерапии. Помимо этого, для оценки эффективности лечения и объективизации симптомов по истечении 6 месяцев всем больным выдавался видоизменённый Канзасский опросник для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ), который позволяет объективизировать наличие симптомов хронической сердечной недостаточности, их выраженность и динамику на весь период наблюдения. Всем больным проводился также тест шестиминутной ходьбы для определения функционального класса хронической сердечной недостаточности.

Исходы исследования

В ходе исследования оценивалась первичная (комбинированная) конечная точка: госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, отказ от химиотерапии по причине прогрессирования хронической сердечной недостаточности, безопасность применения препарата: наличие инфекции мочеполовых путей и сепсиса. Вторичная конечная точка: суммарный клинический показатель, который определяется как функциональный статус пациента и совокупность факторов, определяющих качество жизни и социальные ограничения. Суррогатные конечные точки (оценка динамики уровней NT-proBNP, тропонина Т, фракции выброса левого желудочка и GLS) определяли в регламентированные исследованием сроки — перед началом химиотерапии и через 6 месяцев.

Этическая экспертиза

Работа выполнена в рамках исследования «Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа с целью лечения хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию», одобренного локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА, который организован и действует в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), ICH GCP и законом Российской Федерации о лекарственных средствах (протокол № 5 от 14.06.2022).

Статистический анализ

Сбор данных для статистического анализа проводили вручную, систематизировали в таблице Excel и затем обрабатывали в программе SPSS. Количественные данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Размер выборки не оценивался, поскольку в исследование включались только те пациенты, которые соответствовали критериям включения. Полученные различия были признаны статистически достоверными при $p < 0,05$ (95% точность).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 104 пациента, из них 63 (61%) женщины и 41 (39%) мужчина (табл. 1). Средний возраст составил 68 лет. Представлены более 14 различных локализаций онкологического заболевания: 8 (7,69%) больных имели несколько видов локализации онкологического процесса; рак лёгкого диагностирован у 12 (11,5%) пациентов, рак

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включённых в исследование

Показатель	Группа контроля n=54 (%)	Группа исследования n=50 (%)
Пол:		
• мужской	20 (34,07)	21 (42)
• женский	34 (62,96)	29 (58)
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	66 [43–84]	72 [48–84]
Локализация онкологического процесса:		
• молочная железа	9 (16,67)	5 (10)
• желудок	6 (11,11)	5 (10)
• лёгкие	5 (9,26)	8 (16)
• колоректальный рак	8 (14,81)	10 (10)
• яичники	8 (14,81)	4 (8)
• поджелудочная железа	1 (1,85)	4 (8)
• другая локализация	21 (38,89)	18 (36)
Монохимиотерапия	9 (16,67)	7 (12,96)
Комбинированная терапия:		
• фторпиримидины	45 (83,33)	43 (86)
• таксаны и препараты платины	18 (33,33)	22 (44)
• антрациклины	12 (22,22)	7 (14)
• прочие схемы	4 (7,41)	5 (10)
	18 (33,33)	16 (32)
Стадия онкологического заболевания:		
• I	5 (9,26)	3 (6)
• II	6 (11,11)	8 (16)
• III	15 (27,78)	16 (32)
• IV	29 (53,7)	27 (54)
Летальные исходы	10 (18,52)	7 (14)
Гипотония	2 (3,7)	1 (2)

молочной железы — у 14 (13,4%), рак желудка — у 11 (10,2%), колоректальный рак — у 18 (17,3%), рак яичников — у 12 (11,5%), рак поджелудочной железы — у 5 (4,8%). Другие злокачественные опухоли встречались в 39 (37,5%) случаях. Комбинированную химиотерапию получали 88 (85%) больных. Монохимиотерапия проведена 16 (15%) пациентам. Комбинированную химиотерапию с фторпиримидинами получили 40 пациентов (38,4%), таксанами и препаратами платины — 19 (18,2%), антрациклинами — 9 (8,6%), прочие схемы применены в 34 (32,6%) случаях. У 56 (53%) пациентов диагностирована IV стадия онкологического заболевания, у 31 (29,8%) — III стадия, у 14 (13,4%) и 8 (7,6%) — II и I стадии соответственно. Зарегистрировано 17 (16%) летальных исходов, однако летальных исходов от сердечной недостаточности в обеих группах не отмечалось.

Пациенты имели отягощённый коморбидный фон, что повышало их общий сердечно-сосудистый риск (табл. 2): артериальную гипертензию имели 77 (74%) пациентов, фибрилляцию предсердий — 11 (11,5%), ишемическую болезнь сердца — 32 (31%), сахарный диабет — 26 (25%), индекс массы тела, соответствующий ожирению — 16 (15%).

Пациентам, прошедшим все контрольные исследования (n=47), спустя 6 месяцев от начала исследования проведено сравнение уровней тропонина Т, NT-proBNP, GLS и фракции выброса левого желудочка. Пациенты распределялись на основании критериев включения с применением блочной рандомизации 1:1. В итоге 24 пациента отобраны в группу контроля, 23 — в группу исследования. В результате отмечено, что динамика тропонина Т в обеих группах значимо не отличалась (p=0,26),

Таблица 2

Распределение коморбидных нозологий по группам исследования

Нозология	Группа контроля n=54 (%)	Группа исследования n=50 (%)
Артериальная гипертензия	37 (68,52)	40 (82)
Фибрилляция предсердий	4 (7,41)	7 (14)
Ишемическая болезнь сердца	17 (31,48)	15 (30)
Сахарный диабет 2-го типа	8 (14,81)	18 (36)
Индекс массы тела (ожирение)	7 (12,96)	9 (18)

в то время как уровень NT-proBNP значимо снижался в группе исследования на 7,8% по сравнению с контрольной группой ($p=0,006$). Сопоставимые данные получены и по GLS (снижение в группе исследования на 6,5% по сравнению с контрольной группой; $p=0,008$). Показатель фракции выброса левого желудочка в динамике практически не изменялся ($p=0,340$).

У 22 (46,8%) пациентов была хроническая сердечная недостаточность до начала проведения химиотерапии, а у 25 (53,2%) патология развилась в процессе противоопухолевой лекарственной терапии.

Основные результаты исследования

По истечении 6 месяцев все пациенты с хронической сердечной недостаточностью заполняли видоизменённый Канзасский опросник для больных кардиомиопатией.

В группе контроля у 10 (41,67%) пациентов суммарный клинический показатель, который вычислялся с учётом функционального статуса и совокупности факторов, определяющих качество жизни и социальные ограничения, составлял 50–69%, что соответствует умеренному качеству жизни, наличию умеренных ограничений в физических аспектах жизни; 13 (54%) пациентов имели суммарный клинический показатель 70–89% (хорошее качество жизни, некоторые ограничения в физической активности или других аспектах жизни), и лишь у 1 (4,17%) больного этот показатель составлял 30–49% (низкое качество жизни, серьёзные ограничения в физической функции и других аспектах жизни). В группе исследования у 8 (34,78%) пациентов суммарный клинический показатель равнялся 50–69%, у 14 (60,87%) пациентов отмечен показатель на уровне 70–89%, у 1 (4,35%) больного суммарный клинический показатель равнялся 30–49%. В результате отмечено, что динамика суммарного клинического показателя в обеих группах не отличалась ($p=0,343$).

Зарегистрированы две госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (по одной в каждой группе): пароксизм фибрилляции предсердий и острый инфаркт миокарда. Умерли от сепсиса в связи с развившейся пневмонией 5 пациентов (3 в группе контроля и 2 в группе исследования). Инфекций мочевыводящих путей и отказов от проведения химиотерапии по причине прогрессирования хронической сердечной недостаточности не зарегистрировано. Значимых статистических различий по комбинированной первичной конечной точке не получено ($p=0,317$).

В контрольной группе умерло 10 (41,67%) пациентов, в группе исследования — 7 (30,43%). Проведена детализация смертей: 5 пациентов умерли от сепсиса в связи с развившейся пневмонией; 6 пациентов скончались от прогрессирования онкологического процесса, 1 пациент умер от COVID-19, у 5 больных причина смерти осталась неизвестной. Статистика летальных исходов показывает, что чуть менее 1/5 общего числа пациентов, что составляет 17 (16%) больных, умерли в срок до 6 месяцев. У 6 (5,7%) пациентов смерть наступила в связи с прогрессированием основного заболевания. Это говорит о небольшой продолжительности жизни пациентов с онкологическим профилем. Отметим, что значимой роли патологий сердечно-сосудистой системы в танатогенезе не отмечалось. Летальных исходов от сердечной недостаточности в обеих группах не зафиксировано.

Нежелательные явления

При анализе обеих групп за весь период наблюдение отмечено 3 эпизода гипотонии на фоне приёма базовой кардиопротективной терапии. Один из пациентов принимал исследуемый препарат (дапаглифлозин), который, согласно инструкции по применению и результатам последних многоцентровых рандомизированных клинических исследований, практически не влияет на артериальное давление (отмечено снижение максимум на 3 мм рт.ст.) [8]. Значимой гипогликемии, требующей консультации эндокринолога, или инфекции урогенитальной сферы, требующей консультации уролога, не зарегистрировано. Других значимых нежелательных явлений также не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможность кардиопротекции у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию, изучается довольно давно. Хорошо изучены эффекты различных групп противоопухолевого лечения на сердечно-сосудистую систему, которые приводят к возникновению сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, артериальных тромбозов, острому коронарному синдрому, спазму сосудов и венозных тромбозам [9, 10]. Имеются успешные результаты на больших выборках в рамках вторичной профилактики хронической сердечной недостаточности, например, комбинацией ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов [11]. Основным параметром, определяющим сократительную функцию сер-

дца, считается фракция выброса левого желудочка [12], однако снижение данного параметра — это показатель уже имеющейся дисфункции миокарда, поэтому важно не допустить её развития. Изучение маркеров кардиотоксичности имеет важное значение в предупреждении дисфункции миокарда [1].

Проведено сравнение наступления исходов по комбинированной первичной точке (частота госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, отказы от проведения химиотерапии по причине прогрессирования хронической сердечной недостаточности, инфекции мочеполовых путей и сепсис). Инфекция мочеполовых путей определялась как субфебрильная лихорадка ($>37^{\circ}\text{C}$), лейкоцитоз в общем анализе крови (уровень лейкоцитов $>11,0 \times 10^9/\text{л}$) и протеинурия ($>0,5$ г/сут). Результаты оказались сопоставимыми в обеих группах и статистически не различались. Вероятно, это связано с объёмом выборки и небольшим сроком наблюдения за пациентами.

По нашим данным, при изучении показателей тропонина Т выявлена положительная тенденция в группе исследуемого препарата, однако результат был статистически недостоверным. Тропонин Т является самым ранним маркером повреждения миокарда в ответ на различные воздействия, следовательно, он не может быть строго специфичным для процессов формирования хронической сердечной недостаточности под влиянием противоопухолевого лечения.

При сравнении значений фракции выброса левого желудочка в динамике значимой достоверной связи не выявлено, на что, вероятно, влияют временной фактор и большое количество пациентов с сохранной фракцией выброса левого желудочка, включённых в исследование.

При изучении показателей NT-proBNP выявлена чёткая достоверная положительная динамика в группе пациентов, принимающих дапаглифлозин. Учитывая специфичность NT-proBNP в диагностике и дальнейшем прогрессировании хронической сердечной недостаточности, можно предположить о прогностической и клинической значимости приёма препарата с целью лечения хронической сердечной недостаточности на раннем этапе (в срок до 6 месяцев) (табл. 3).

При изучении показателей GLS отмечается чёткая достоверная положительная динамика в группе пациентов, принимающих дапаглифлозин. Тенденция схожа с динамикой натрийуретических пропептидов, что, вероятно, свидетельствует об общности патоморфологических процессов, происходящих в миокарде под воздействием химиотерапии, и об

изменениях в сердечной мышце в ответ на данное воздействие (табл. 3).

Немалозначимым фактором для онкологических больных с хронической сердечной недостаточностью является физическая активность. Если тест шестиминутной ходьбы определяет лишь функциональный класс сердечной недостаточности, который значимо не менялся под воздействием химиотерапии, то результаты Канзасского опросника для больных кардиомиопатией показали незначительную положительную тенденцию у пациентов, принимающих исследуемый препарат, однако разница оказалась статистически недостоверной. Вероятно, это связано с включением в исследование преимущественно пациентов с сохранной фракцией выброса левого желудочка (93%). Схожие результаты продемонстрированы в смежном исследовании [13]. Тем не менее даже небольшая положительная динамика в столь коморбидной когорте пациентов, функциональная активность которых бывает ограничена воздействием химиотерапевтических препаратов или осложнений, возникающих при прогрессировании основного заболевания, даёт основание предположить об улучшении двигательной активности и повышении качества жизни пациентов.

Важным фактом оказался относительно благоприятный профиль безопасности дапаглифлозина. Зачастую онкологические пациенты получают мощную иммуносупрессивную терапию, что повышает риск возникновения воспалительных и инфекционных заболеваний. Никаких существенных побочных эффектов от приёма исследуемого препарата на данный момент не отмечено.

Мы считаем, что отмеченные положительные тенденции происходят под влиянием приёма дапаглифлозина и могут свидетельствовать о его роли в профилактике и лечении хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию.

Таким образом, согласно нашему исследованию, по первичной конечной точке различий между группами исследования не выявлено, что, вероятно, связано с небольшим объёмом выборки и не позволяет судить о влиянии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на клинические исходы у онкологических больных, получающих кардиотоксичную химиотерапию. При этом показатели NT-proBNP и GLS достоверно снижались на фоне терапии исследуемым препаратом, что может свидетельствовать о его защитной роли в предотвращении сердечной недостаточности.

Таблица 3

Данные по конечным точкам исследования

Показатель	Группа контроля n=54	Группа исследования n=50	p
Первичная конечная точка, n (%)			
Комбинированная (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, отказ от химиотерапии, наличие инфекций мочевыделительной системы или сепсис)	4 (6,67%)	3 (5,36%)	0,317
Вторичная конечная точка, Ме [Q1; Q3]			
Суммарный клинический показатель, %	65,22 [37–83]	66,46 [34–86]	0,343
Суррогатные конечные точки, Ме [Q1; Q3]			
Тропонин Т	20,14 [3,37–48,80]	18,67 [3,35–59,81]	0,260
Мозговой предсердный натрийуретический пептид (NT-proBNP)	608 [56–9345]	511 [60–3163]	0,006
Фракции выброса левого желудочка	56,2 [51–60]	55,9 [48–63]	0,340
Глобальная продольная деформация миокарда (GLS)	-17,6 [-22,6; -16,3]	-18,8 [-22,8; -14,3]	0,008

Предварительные данные обнадеживают, хотя, выборка и невелика, поэтому необходимы более крупные исследования и дальнейшие наблюдения за пациентами, в том числе в рамках многоцентровых мультидисциплинарных исследований.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести то, что оно открытое и одноцетровое. Мы не анализировали исходы отдельно у больных с сахарным диабетом или без диабета, так как на начальном этапе показаний к назначению дапаглифлозина у больных с хронической сердечной недостаточностью без сахарного диабета не было, и пациенты без сахарного диабета включались в исследование уже на этапе его проведения после регистрации соответствующего показания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозина к базовой терапии хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих химиотерапию, статистически не влияло на частоту госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, отказам от химиотерапии по причине прогрессирования хронической сердечной недостаточности, инфекции мочеполовых путей и сепсиса. В то же время добавление дапаглифлозина к базисной терапии хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксическую химиотерапию, приводило к достоверному снижению уровня NT-proBNP и менее

выраженному снижению продольной деформации миокарда левого желудочка.

Мы полагаем, что снижение маркера сердечной недостаточности и менее выраженное нарушение продольной деформации миокарда левого желудочка на фоне добавления ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа к базисной терапии хронической сердечной недостаточности у онкологических больных, получающих кардиотоксическую химиотерапию, отражает кардиопротективный потенциал препарата и может замедлить прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. А.К. Пересада — дизайн работы, написание текста, лечение пациентов, поисково-аналитическая работа; Д.П. Дундуа — лечение пациентов, написание и редактирование текста; А.Г. Кедрова, И.Н. Олейникова — лечение пациентов, обсуждение и редактирование текста; А.В. Салимова — лечение пациентов, поисково-аналитическая работа. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. A.K. Peresada — research design, text writing, treatment patients, search and analytical work; D.P. Dundua — writing and text editing; A.G. Kedrova, I.N. Oleinikova — treatment patients, discussion and text editing; A.V. Salimova — treatment patients, search and analytical work. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz RD, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: The task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37(36):2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
2. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(9): 547–558. doi: 10.1038/nrcardio.2015.65
3. Seicean A, Alan N. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: Follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3): 420–426. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055
4. Livi L, Barletta G, Martella F, et al. Cardioprotective strategy for patients with nonmetastatic breast cancer who are receiving an anthracycline-based chemotherapy: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(10):1544–1549. EDN: LOSDWK doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3395
5. Виценя М.В., Потехина А.В., Гаврюшина С.В., и др. Профилактика и лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевой терапией: возможности и перспективы // *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16, № 18. С. 108–120. [Vitsenya MV, Potekhina AV, Gavryushina SV, et al. Prevention and treatment of left ventricular dysfunction and heart failure associated with antitumor therapy: Opportunities and prospects. *Effect Pharmacother*. 2020;16(18):108–120]. EDN: XQPBGK doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-18-108-120
6. Vitsenya MV, Potekhina AV, Stukalova OV. Onset of heart failure after anthracycline therapy in the adult: Treatment and expectations for recovery. In: Steingart RM, Liu JE, eds. Atlas of imaging in cardio-oncology. Springer, Cham; 2021. doi: 10.1007/978-3-030-70998-3_27
7. Gongora CA, Drobni ZD, Silva TQ. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and cardiac outcomes among patients treated with anthracycline. *JACC Heart Fail*. 2022;10(8):559–567. EDN: HFMCAZ doi: 10.1016/j.jchf.2022.03.006
8. McMurray JJ, de Mets DL, Inzucchi SE, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse-outcomes in heart failure (DAPA-HF) trial: Baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11): 1402–1411. EDN: DJXUll doi: 10.1002/ehf.1548
9. Joachim A, Joe-Elie S, Javid M, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: Analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(4):312–320. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa037
10. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension*. 2018;71(2): e1–e8. EDN: GSHTVT doi: 10.1161/hypertensionaha.117.10271
11. Raimondi S, Botteri E, Munzone E, et al. Use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers and breast cancer survival: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;139(1):212–219. doi: 10.1002/ijc.30062
12. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al.; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14): 1273–1283. doi: 10.1056/NEJMoa0910383
13. McMurray JJ, Docherty KF, de Boer RA, et al. Effect of dapagliflozin versus placebo on symptoms and 6-minute walk distance in patients with heart failure: The DETERMINE randomized clinical trials. *Circulation*. 2024;149(11):825–838. EDN: JUOOWC doi: 10.1161/circulationaha.123.065061

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Пересада Антон Константинович;

адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28;

ORCID: 0000-0001-7128-0183;

e-mail: tony.peresada@yandex.ru

Соавторы:

Дундуа Давид Петрович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-7345-0385;

e-mail: david.doundoua@gmail.com

Кедрова Анна Генриховна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-1031-9376;

eLibrary SPIN: 3184-9760;

e-mail: kedrova.anna@gmail.com

Олейникова Ирина Николаевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-2595-1908;

eLibrary SPIN: 9272-9336;

e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

Салимова Алиса Викторовна;

ORCID: 0009-0000-8381-6627;

e-mail: misa97_97@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Anton K. Peresada;

address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0001-7128-0183;

e-mail: tony.peresada@yandex.ru

Co-authors:

David P. Dundua, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0001-7345-0385;

e-mail: david.doundoua@gmail.com

Anna G. Kedrova, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0003-1031-9376;

eLibrary SPIN: 3184-9760;

e-mail: kedrova.anna@gmail.com

Irina N. Oleinikova, PhD;

ORCID: 0000-0002-2595-1908;

eLibrary SPIN: 9272-9336;

e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

Alisa V. Salimova;

ORCID: 0009-0000-8381-6627;

e-mail: misa97_97@mail.ru

TANNERELLA FORSYTHIA КАК ОДИН ИЗ ПРЕДИКТОРОВ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Н.Б. Яшнова, Ю.И. Пинелис, А.А. Дутова, А.А. Яшнов

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Хронический генерализованный пародонтит занимает второе место по распространённости среди заболеваний челюстно-лицевой области в мире. Высокая значимость профилактики и ранней диагностики хронического генерализованного пародонтита определяется ранней потерей зубов, снижением жевательной эффективности, формированием хронических очагов инфекции. Известно, что основным фактором этиологии хронического пародонтита является микробный, а одним из представителей микрофлоры ротовой полости — *Tannerella forsythia*, представляющая собой грамотрицательную анаэробную бактерию. **Цель исследования** — верифицировать носительство *T. forsythia* при хроническом генерализованном пародонтите в зависимости от степени тяжести заболевания. **Методы.** В исследовании приняли участие 126 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести, которым проводили анализ содержимого из пародонтального кармана. В группе контроля, состоявшей из лиц без патологии тканей пародонта ($n=39$), изучали содержимое десневой борозды. Образцы исследовали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-96 (НПО ДНК-Технология) набором «ПародонтоСкрин». **Результаты.** Обнаружена высокая прямая корреляция между встречаемостью *T. forsythia* и степенью тяжести течения хронического пародонтита (значение коэффициента корреляции составило 0,997; $p < 0,05$). Выявлена прямая сильная связь (0,948; $p < 0,05$) между концентрацией геномного эквивалента *T. forsythia* и степенью тяжести хронического пародонтита. **Заключение.** Проведённое исследование показало, что концентрация *T. forsythia* является предиктором степени тяжести хронического пародонтита.

Ключевые слова: хронический пародонтит; *Tannerella forsythia*; пародонтопатогены; пародонтальный карман; микроорганизм.

Для цитирования:

Яшнова Н.Б., Пинелис Ю.И., Дутова А.А., Яшнов А.А. *Tannerella forsythia* как один из предикторов степени тяжести хронического генерализованного пародонтита. Клиническая практика. 2024;15(3):17–24. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract629604>

Поступила 29.04.2024

Принята 20.07.2024

Опубликована online 03.09.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Хронический генерализованный пародонтит занимает второе место по распространённости среди заболеваний челюстно-лицевой области в мире. На основании проведённого в 2016 году исследования Global Burden of Disease Study выявлено, что тяжёлые заболевания тканей пародонта занимают 11-е место в мире. Так, показатель распространённости хронического пародонтита по когорте населения в целом варьирует от 36% в странах Западной Европы до 80–100% в развивающихся странах. В последние годы отмечается увеличение заболеваемости до 30% у лиц в возрасте 19–25 лет и до 60% — в 25–30 лет [1–5].

Высокая значимость проблемы заболеваемости хроническим генерализованным пародонтитом в современном обществе определяется ранней потерей зубов, снижением жевательной эффективности, формированием хронических очагов инфекции. На сегодняшний день одним из самых актуальных вопросов в пародонтологии является разработка и усовершенствование методов ранней диагностики и лечения заболеваний пародонта [6–9].

Клиническая картина хронического генерализованного пародонтита характеризуется появлением кровоточивости слизистой оболочки десны; наличием твёрдых и мягких зубных отложений, подвиж-

TANNERELLA FORSYTHIA AS ONE OF SEVERITY DEGREE PREDICTORS FOR CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

N.B. Yashnova, Yu.I. Pinelis, A.A. Dutova, A.A. Yashnov

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic generalized periodontitis takes the second place by the occurrence rate worldwide among the diseases of the maxillofacial area. High significance of preventing and early diagnostics for chronic generalized periodontitis is defined by the early tooth loss, by the decrease in chewing efficiency and by the development of chronic infection foci. It is known that the main etiology factor of chronic periodontitis is the microbial one, including the representative of the oral cavity microbiota — *Tannerella forsythia*, which is a Gram-negative, anaerobic bacterium. **AIM:** To verify the presence of *T. forsythia* in cases of chronic generalized periodontitis depending on the disease severity. **METHODS:** The research included 126 patients with chronic generalized periodontitis of various severity degree, for which, an analysis of the content of periodontal recess was carried out. In the control group, consisting of individuals with no periodontal tissue abnormalities ($n=39$), the content of gingival sulcus was analyzed. The samples were examined using the method of polymerase chain reaction following the real time mode by means of employing the DT-96 detection thermocycler (DNA-Tekhnologia NPO) and the «ParadontoScreen» test kit. **RESULTS:** The findings included a high direct correlation between the rate of detecting *T. forsythia* and the severity degree of the course of chronic periodontitis (the correlation coefficient value was found to be 0.997; $p < 0.05$). A strong direct relation (0.948; $p < 0.05$) was demonstrated between the concentration of *T. forsythia* genomic equivalent and the severity degree of chronic periodontitis. **CONCLUSION:** The conducted research has shown that the concentration of *T. forsythia* is a predictor for severity degree of chronic periodontitis.

Keywords: chronic periodontitis; *Tannerella forsythia*; parodontal pathogens; periodontal recess; microorganism.

For citation:

Yashnova NB, Pinelis Yul, Dutova AA, Yashnov AA. *Tannerella forsythia* as one of severity degree predictors for chronic generalized periodontitis. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):17–24. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract629604>

Submitted 29.04.2024

Revised 20.07.2024

Published online 03.09.2024

ности зубов, пародонтального кармана; убылью высоты костной ткани альвеолярного отростка.

Выделяют три стадии заболевания — лёгкую, среднюю и тяжёлую. Лёгкая степень характеризуется наличием отёка, цианотичности и кровоточивости слизистой оболочки маргинальной десны, подвижности зубов I степени, пародонтального кармана глубиной до 4 мм. На рентгенограмме при I степени заболевания определяются расширение периодонтальной щели, нарушение целостности кортикальной пластинки, резорбция костных стенок альвеол на 1/3 длины корня зуба. При средней степени тяжести хронического генерализованного пародонтита наблюдают увеличение глубины пародонтального кармана до 6 мм, патологическую подвижность зубов II степени и обнажение корней зубов. На ортопантограмме у больных со II сте-

пенью тяжести прослеживается резорбция костных стенок альвеолы, достигающая 1/2 длины корня зуба с разрушением кортикальной пластинки. Тяжёлая степень хронического генерализованного пародонтита характеризуется увеличением патологической подвижности зубов до II–III степени, смещением зубов, пародонтальными карманами глубиной более 6 мм с наличием гнойного экссудата, выраженной травматической окклюзией, обнажением корней. При рентгенологическом исследовании наблюдается резорбция костных стенок альвеол свыше 1/2 длины корня зуба с наличием патологических костных карманов.

Определение патологической подвижности зубов основывается на одной из наиболее используемых в клинической практике классификаций Д.А. Энтина (1954): I степень — смещение зуба

только в вестибулооральном направлении; II степень — смещение зуба в вестибулооральном и медиодистальном направлениях; III степень — смещение зуба в вестибулооральном, медиодистальном и вертикальном направлениях [6–8].

Известно, что основным фактором этиологии хронического пародонтита является микробный, один из представителей микрофлоры ротовой полости — *Tannerella forsythia*, грамотрицательная анаэробная бактерия. Данный микроорганизм, описанный учёным Энн Таннер, назван впоследствии *Bacteroides forsythus*, относится в настоящее время к роду *Tannerella*. Существуют данные, что *T. forsythia* не ферментирует сахара и для активной жизнедеятельности имеет трипсино- и цистеиноподобную протеазы, кодируемые геном *PrtH*, и обладает цитопатической активностью. Протеаза *PrтH* снижает адгезию клеток тканей пародонта и стимулирует процессы воспаления, сопровождаемые секрецией интерлейкина 8 (IL-8). На начальных этапах изучения установлено, что *PrтH* фенотип *T. forsythia* является фактором отслоения фибриции, принимает участие в фрагментации клеток и дезинтеграции слизистой оболочки десны и, таким образом, может быть патогенетическим фактором развития парадонтоза [10–13].

В качестве механизмов приспособления *T. forsythia* имеет фермент карилизин, расщепляющий фибриноген и гемоглобин, инактивирующий систему комплемента и антимикробный пептид LL-37, способствующий при этом хроническому воспалению через продукцию фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) макрофагами. Для своей защиты бактерия имеет белок серпин (миропин), являющийся фактором патогенности, который подавляет сериновые протеазы нейтрофилов. Вместе с тем поверхность бактерии покрыта белками BspA, взаимодействующими с внеклеточным фибронектином и фибриногеном, что позволяет бактерии хорошо прикрепляться к тканям десны и размножаться там. Располагающиеся на поверхности микроба липопротеины также выполняют важную роль в росте бактерии, приводя к апоптозу фибробласты десны хозяина. Для благоприятной жизнедеятельности *T. forsythia* имеет ферменты глюкозидазы, расщепляющие олигосахариды и протеогликаны хозяина: экзо- α -сиалидазу, α -D-глюкозидазу и N-ацетил- β -D-глюкозаминидазу. Установлено, что при наличии глюкозы микроорганизм аккумулирует много токсичного для клеток хозяина метилглиоксалиевого продукта [11, 12].

Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод, что *T. forsythia* имеет множество молекулярных факторов, каждый из которых может участвовать в патогенезе хронического пародонтита. Таким образом, мониторинг *T. forsythia* приобретает особую значимость в диагностике, определении дальнейшей тактики лечения и прогнозировании заболевания [12, 14, 15].

Цель исследования — верифицировать контаминацию ротовой микрофлоры *T. forsythia* при хроническом генерализованном пародонтите в зависимости от степени тяжести заболевания.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

На базе клиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России выполнено обсервационное одноцентровое выборочное контролируемое нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты, страдающие хроническим генерализованным пародонтитом в возрасте от 44 до 60 лет, не получающие антибактериальной терапии в течение 6 месяцев до исследования.

Критерии исключения: пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом в возрасте до 44 лет и старше 60 лет, получающие антибактериальную терапию; пациенты, страдающие первичным или вторичным иммунодефицитом, аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом, злокачественными образованиями.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе клиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита) в период с 2021 по 2023 год.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам всех исследуемых групп выполняли взятие содержимого из пародонтального кармана, пациентам группы контроля — из десневой борозды. Все образцы исследовались методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология») набором «ПародонтоСкрин».

Исходы исследования

Основной исход исследования: оценивалась «суррогатная» конечная точка (геномный эквивалент микробной нагрузки).

Анализ в подгруппах

Для формирования подгрупп использовали критерии тяжести болезни согласно классификации хронического генерализованного пародонтита.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» (выписка из протокола № 112 от 23.04.2021).

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Результаты приведены в среднем значении со стандартным отклонением. С целью оценки корреляции и определения тесноты и направления корреляционной связи между двумя признаками использовали критерий Спирмена, при сравнении исследуемых групп и группы клинического сравнения — критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Общее число обследованных пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом составило 126. Пациенты были разделены на три группы, сопоставимые по возрасту и полу, в зависимости от степени тяжести течения заболевания: лёгкой степени тяжести — группа 1 ($n=39$); средней степени тяжести — группа 2 ($n=42$); тяжёлой степени — группа 3 ($n=45$), и группу контроля ($n=39$), которую составили лица без патологии тканей пародонта. Степень тяжести пародонтита выставлялась на

основании таких критериев, как глубина пародонтального кармана, патологическая подвижность зубов и степень резорбции костной ткани альвеолярного отростка челюстей.

Основные результаты исследования

Выявлено, что встречаемость *T. forsythia* у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом значимо возрастала с увеличением степени тяжести заболевания (табл. 1), при этом значение коэффициента корреляции составило 0,997 ($p < 0,05$), что указывает на прямую сильную связь между выявлением данного микроорганизма и степенью тяжести течения заболевания.

У больных хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой степени тяжести (группа 1) на ортопантомограмме определялись расширение периодонтальной щели, нарушение целостности кортикальной пластинки, резорбция костных стенок альвеол на 1/3–1/4 длины корня зуба (рис. 1), при этом средний показатель геномного эквивалента в 1 мл биологического образца (ГЭ) *T. forsythia* составил $5,0 \pm 1,03$, что в 1,5 раза больше значения в группе контроля ($p=0,012$) (рис. 2).

Клиническая картина и объективный осмотр в группе 2 позволили выявить глубину пародонтальных карманов до 6 мм, патологическую подвижность зубов II степени, обнажение корней зубов. На ортопантомограмме у больных этой подгруппы отмечены резорбция костных стенок альвеол до 1/2 длины корня зуба и разрушение кортикальной пластинки (рис. 3), при этом средняя концентрация микроорганизма в группе 2 повысилась до $5,7 \pm 0,80$ ГЭ, что выше показателя группы контроля в 1,7 раза ($p < 0,001$).

Во время анализа показателей наибольшая концентрация *T. forsythia* выявлена у пациентов группы 3 — $6,6 \pm 1,87$ ГЭ, что в 1,3 раза выше показателей группы 1 ($p < 0,001$), в 1,16 раза — показа-

Таблица 1

Частота встречаемости *Tannerella forsythia*

Результаты	Исследуемые группы, n (%)			
	Контроль ($n=39$)	1 ($n=39$)	2 ($n=42$)	3 ($n=45$)
Положительные	16 (41)	21* 2* (54)	36 ^{3*} (86)	40 ^{4*} (89)
Отрицательные	23 (59)	18 (46)	6 (14)	5 (11)

Примечание. p -level: * $< 0,001$ в группах 1 и 2; 2* $< 0,001$ в группах 1 и 3; 3* $< 0,001$ в группах 2 и контроля; 4* $< 0,001$ в группах 3 и контроля.

телей группы 2 и в 2 раза — показателей группы контроля (см. рис. 2). У пациентов группы 3 в клинической картине и при объективном осмотре наблюдались патологическая подвижность зубов II–III степени, смещение зубов, пародонтальные карманы глубиной более 6 мм с наличием гнойного экссудата, выраженная травматическая окклюзия, обнажение корней. При рентгенологическом исследовании у данной категории больных определялась резорбция костных стенок альвеол свыше 1/2 длины корня зуба, наличие патологических костных карманов (рис. 4).

На основании проведённого исследования выявлена прямая сильная связь ($0,948$; $p < 0,05$) между концентрацией геномного эквивалента *T. forsythia* и степенью тяжести хронического пародонтита. При анализе чувствительности и специфичности



Рис. 1. Ортопантомограмма пациента К. в возрасте 44 лет: хронический генерализованный пародонтит лёгкой степени тяжести.

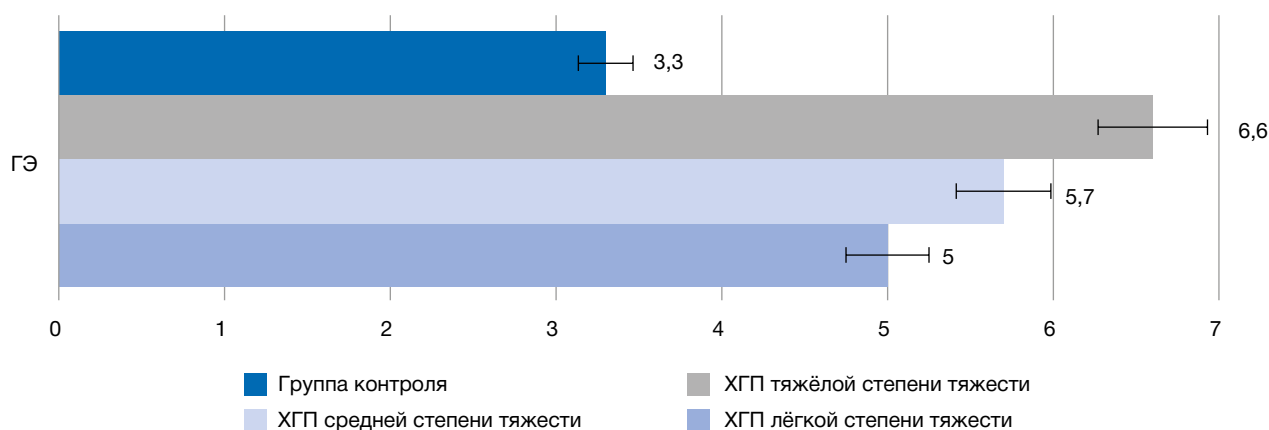


Рис. 2. Среднее значение концентрации *Tannerella forsythia*. ГЭ — геномный эквивалент; ХГП — хронический генерализованный пародонтит.



Рис. 3. Ортопантомограмма пациента Н. в возрасте 49 лет: хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести.



Рис. 4. Ортопантомограмма пациента Г. в возрасте 56 лет: хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени.

геномного эквивалента *T. forsythia* у пациентов исследуемых групп установлено, что максимальный показатель чувствительности (78,4% [доверительный интервал 73,79–83,01]) и специфичности (62,1% [доверительный интервал 59,76–64,44]) при обнаружении данной бактерии наблюдался в группе с тяжёлой степенью заболевания (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

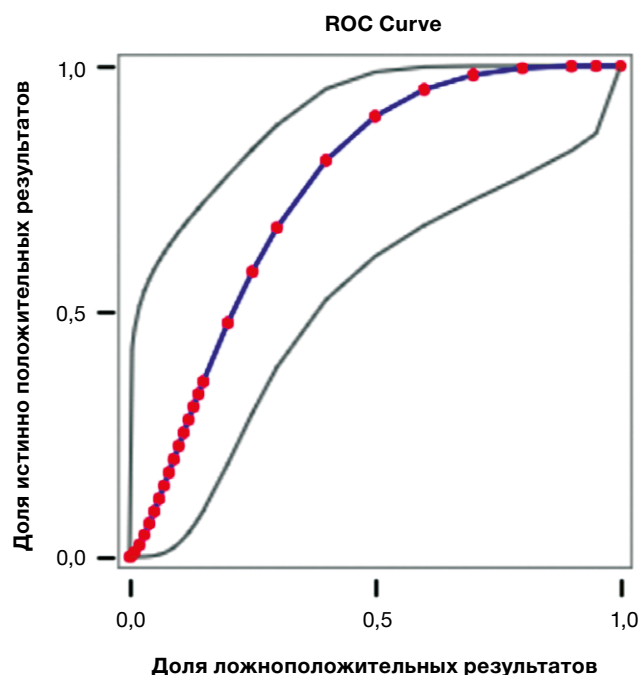
Хронический пародонтит является сложным, многофакторным и до конца не изученным заболеванием. Основную роль в формировании пародонтита отводят пародонтопатогенной микрофлоре. Вместе с тем наиболее высокой патогенностью обладает так называемый красный пародонтальный комплекс, в который входят *T. forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* и *Treponema denticola*. Так, в своих научных трудах Л.С. Сазанская [17] показала определённую роль *T. forsythia* и других пародонтопатогенов в развитии и течении пародонтита при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Е.В. Маркелова и соавт. [18] обнаружили *T. forsythia* в этиологически значимой концентрации при хроническом пародонтите тяжёлой степени. Наряду с этим последние научные труды показывают, что данный микроорганизм благодаря своим факторам патогенности вызывает воспалительно-деструктивные изменения.

Проведённое нами исследование демонстрирует, что при повышении степени тяжести пародонтита возрастает геномный эквивалент данной бактерии, что свидетельствует об увеличении бактериальной нагрузки. Результаты исследования указывают на необходимость комплексной специфичной антибактериальной терапии при хроническом генерализованном пародонтите с целью предотвращения прогрессирования заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают, что *T. forsythia* в этиологически значимой концентрации является предиктором степени тяжести хронического пародонтита. Диагностика концентрации *T. forsythia* позволит в комплексе с классическими методами обследования прогнозировать риск развития пародонтита у здоровых лиц, а при его наличии — практически безошибочно устанавливать степень тяжести заболевания, что даст возможность назначить соответствующее комплексное лечение.

Столь значимая корреляционная взаимосвязь наличия *T. forsythia* со степенью тяжести пародонтита позволяет сделать вывод, что в схему лечебных мероприятий данного заболевания необходимо включить антибактериальные препараты с эффективным бактерицидным и бактериостатическим



Сводная статистика

Number of Cases:	126
Number Correct:	94
Accuracy:	74.6%
Sensitivity:	78.4%
Specificity:	62.1%
Pos Cases Missed:	21
Neg Cases Missed:	11

(A rating of 2 or greater is considered positive.)

Fitted ROC Area:	0.751
Empiric ROC Area:	0.713

Рис. 5. Чувствительность и специфичность *Tannerella forsythia*.

действием. Применение антибактериальной терапии при лечении хронического пародонтита должно повысить его качество.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Н.Б. Яшнова — поисково-аналитическая работа, обработка и обсуждение результатов исследования, написание статьи; А.А. Дутова — лабораторные исследования биологических образцов пародонта; Ю.И. Пинелис — редактирование; А.А. Яшнов — обсуждение результатов исследования, редактирование. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. N.B. Yashnova — search and analytical work, processing and discussion of research results, writing the manuscript; A.A. Dutova — laboratory testing of biological samples taken from the patients; Yu.I. Pinelis — editing; A.A. Yashnov — discussion of the results of the research, editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the research work, acquisition, analysis and interpretation of data from the research work, drafting and revising the article, as well as final approval of the version to be published and the authors agree to be accountable for all aspects of the research work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Григорьев С.С., Саблина С.Н., Еловикина Т.М., и др. Патогенетические параллели остеопороза и хронического пародонтита. Литературный обзор // *Проблемы стоматологии*. 2022. Т. 18, № 1. С. 19–28. [Grigoriev SS, Sablina SN, Elovikova TM, et al. Pathogenetic parallels of osteoporosis and chronic periodontitis. Literature review. *Actual Problems Dentistry*. 2022;18(1):19–28]. EDN: PAAVDM doi: 10.18481/2077-7566-22-18-1-19-28
- Иванова С.Б., Соколова И.В., Васильев А.М., Кобыкова В.А. Распространенность хронического локализованного пародонтита и предрасполагающих к нему факторов // Моло-

дежь и медицинская наука: материалы IX Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, Тверь, 26 ноября 2021 г. Тверь, 2022. С. 59–63. [Ivanova SB, Sokolova IV, Vasiliev AM, Kobayakova VA. *The prevalence of chronic localized periodontitis and predisposing factors*. In the collection: *Youth and medical science*. In: Materials of the IX All-Russian Interuniversity scientific and practical conference of young scientists with international participation. Tver, 2021 Nov 26. Tver; 2022. P. 59–63. (In Russ.)] EDN: SVAXOH

- Мордасов Н.А., Касимова Г.В., Алфимова О.А., и др. Терапевтический подход к лечению хронического генерализованного пародонтита на фоне системного остеопороза гуманизированным моноклональным антителом (IGG2) // Новое в теории и практике стоматологии: материалы XXI Форума научно-практической конференции стоматологов Юга России «Актуальные вопросы клинической стоматологии», посвященной 75-летию со дня рождения профессора В.И. Гречишников, Ставрополь, 21–22 апреля. Ставрополь, 2022. С. 47–52. [Mordasov NA, Kasimova GV, Alfimova OA, et al. *A therapeutic approach to the treatment of chronic generalized periodontitis against the background of systemic osteoporosis with a humanized monoclonal antibody (IGG2)*. In the collection: *New in the theory and practice of dentistry*. In: Topical issues of clinical dentistry: Materials of the XXI Forum of the scientific and practical conference of dentists of the South of Russia, dedicated to the 75th anniversary of the birth of Professor V.I. Grechishnikov, Stavropol, April 21–22. Stavropol; 2022. P. 47–52. (In Russ.)] EDN: ENIMGN
- Мудров В.П., Родкина Г.Н., Казаков С.П. Местный иммунный ответ при хроническом пародонтите и системные заболевания // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021. Т. 66, № 4. С. 47. [Mudrov VP, Rodkina GN, Kazakov SP. Local immune response in chronic periodontitis and systemic diseases. *Clinical laboratory diagnostics*. 2021;66(4):47]. EDN: QSTKPO
- Саблина С.Н. Цитокиновый статус пациентов с хроническим пародонтитом: ассоциации и корреляции // *Проблемы стоматологии*. 2023. Т. 19, № 2. С. 73–79. [Sablina SN. Cytokine status in patients with chronic periodontitis, associations and correlations. *Actual Problems Dentistry*. 2023;19(2):73–79]. EDN: GAMVZV doi: 10.18481/2077-7566-2023-19-2-73-79
- Булгакова А.И., Солдатова Е.С., Кувардина Ю.О. Оптимизация комплексного лечения хронического пародонтита // *Пародонтология*. 2023. Т. 28, № 4. С. 431–436. [Bulgakova AI, Soldatova ES, Kuvardina YuO. Optimization of chronic periodontitis comprehensive treatment. *Periodontology*. 2023;28(4):431–436]. EDN: EGGCOW doi: 10.33925/1683-3759-2023-840
- Зойиров Т.Э., Джавадова Л.М. Современные представления о методах оценки качества жизни хронического генерализованного пародонтита (обзор литературы) // *Вестник науки и образования*. 2020. № 20-1. С. 62–65. [Zoirov TE, Javadova LM. Modern views on the methods of treatment of chronic generalized periodontitis (literature review). *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2020;(20-1):62–65]. EDN: JLUGSD
- Копецкий И.С., Побожьева Л.В., Копецкая А.И., и др. Проблемы сохранения зубов в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита // *Российский медицинский журнал*. 2021. Т. 27, № 1. С. 71–78. [Kopetsky IS, Pobozhyeva LV, Kopetskaya AI, et al. Problems of dental preservation and complex therapy of chronic generalized periodontitis. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2021;27(1):71–78]. EDN: JISXDZ doi: 10.17816/0869-2106-2021-27-1-71-78
- Сперанская Е.М., Салеева А.Ф., Мухамеджанова Л.Р., и др. Пролиферативная активность фибробластов десны взрослых людей при хроническом пародонтите // *Морфологические ведомости*. 2023. Т. 31, № 2. С. 69–76. [Speranskaya EM, Saleeva AF, Mukhamedzhanova LR, et al. The proliferative activity of fibroblasts of gingiva in adults at chronic periodontitis. *Morphological Newsletter*. 2023;31(2):69–76]. EDN: ZGVSON doi: 10.20340/mv-mn.2023.31(2).745

10. Капранова В.В., Волобуева Е.В., Лутай О.А. Клинический и бактериологический контроль динамики инфекционного процесса больных хроническим генерализованным пародонтитом // *Естественные и технические науки*. 2019. № 6. С. 85–89. [Kapranova VV, Volobueva EV, Lutai OA. Clinical and bacteriological control of the dynamics of the infectious process, patients with chronic generalized periodontitis. *Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2019;(6):85–89]. EDN: ENOOPN doi: 10.25633/ETN.2019.06.04
11. Кузнецова Л.И., Астахова М.И., Ушакова С.Л., и др. Микробиологическое исследование флоры полости рта у пациентов с хроническим пародонтитом // *Инновационная стоматология: сборник научных трудов, посвященный 75-летию победы в Великой Отечественной войне, 11–12 апреля*. Уфа, 2020. С. 166–172. [Kuznetsova LI, Astakhova MI, Ushakova SL, et al. *Microbiological examination of oral flora in patients with chronic periodontitis. In the collection: Innovative dentistry. A collection of scientific papers dedicated to the 75th anniversary of victory in the Great Patriotic War, April 11–12*. Ufa; 2020. P. 166–172. (In Russ.)] EDN: PCHDXV
12. Malinowski B, Węsierska A, Zalewska K, et al. The role of *Tannerella forsythia* and *Porphyromonas gingivalis* in pathogenesis of esophageal cancer. *Infect Agents Cancer*. 2019;14(3):1–8. EDN: EKODBA doi: 10.1186/s13027-019-0220-2
13. Микляев С.В., Леонова О.М., Сущенко А.В., и др. Анализ содержимого пародонтального кармана при хроническом пародонтите // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2021. Т. 20, № 3. С. 51–55. [Miklyaev SV, Leonova OM, Sushchenko AV, et al. Analysis of the contents of the periodontal pocket in chronic periodontitis. *System analysis and management in biomedical systems*. 2021;20(3):51–55]. EDN: LJVVTI doi: 10.36622/VSTU.2021.20.3.007
14. Олейник О.И., Кубышкина К.П., Олейник Е.А., и др. Современные аспекты вторичной профилактики хронического пародонтита // *Профилактическая медицина*. 2022. Т. 25, № 5-2. С. 26. [Oleinik OI, Kubysheva KP, Oleinik EA, et al. Modern aspects of secondary prevention of chronic periodontitis. *Russ J Preventive Med*. 2022;25(5-2):26]. EDN: GDSXRF
15. Слажнева Е.С., Атрушкевич В.Г., Орехова Л.Ю., и др. Сравнительная оценка изменения микробиома пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом после проведения вектор-терапии // *Пародонтология*. 2020. Т. 25, № 3. С. 190–200. [Slazhneva ES, Atrushkevich VG, Orekhova LY, et al. Comparative evaluation of changes in the periodontal microbiome in patients with chronic generalized periodontitis after vector-therapy. *Periodontology*. 2020;25(3):190–200]. EDN: ESMYUB doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-3-190-200
16. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // *Забайкальский медицинский вестник*. 2020. № 1. С. 151–163. [Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the spss software package. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2020;(1):151–163]. EDN: OCWGOH doi: 10.52485/19986173_2020_1_151
17. Сазанская Л.С. Персонализированный подход к разработке методов диагностики и лечения стоматологических заболеваний у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.1. Место защиты: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2021. 24 с. [Sazanskaya LS. Personalized approach to the development of methods for the diagnosis and treatment of dental diseases in patients with gastroesophageal reflux disease [dissertation abstract]: 14.01.1. Place of defence: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2021. 24 p. (In Russ.)] EDN: JKZUAN
18. Маркелова Е.В., Цуканова И.В., Первов Р.Ю. Анализ состава микробиоты при пародонтите тяжелой степени // *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. 2023. № 6-2. С. 69–73. [Markelova EV, Tsukanova IV, Pervov RYu. Analysis of microbiota composition in severe periodontitis. *Int J Humanit Nat Sci*. 2023;(6-2):69–73]. EDN: YRNNCK doi: 10.24412/2500-1000-2023-6-2-69-73

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Яшнова Надежда Борисовна;

адрес: Россия, 672000, Чита, ул. Горького, д. 39а;

ORCID: 0000-0002-5761-8376;

eLibrary SPIN: 6764-1472;

e-mail: nadezhday1990@yandex.ru

Соавторы:

Пинелис Юрий Иосифович, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-0664-702X;

eLibrary SPIN: 2252-8216;

e-mail: pinelism@mail.ru

Дутова Анастасия Алексеевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-8285-6061;

eLibrary SPIN: 2141-9961;

e-mail: dutova.nastya75@yandex.ru

Яшнов Алексей Александрович, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0001-6881-4455;

eLibrary SPIN: 2878-4789;

e-mail: Alexyashnov@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Nadezhda B. Yashnova;

address: 39a Gorky street, 672000 Chita, Russia;

ORCID: 0000-0002-5761-8376;

eLibrary SPIN: 6764-1472;

e-mail: nadezhday1990@yandex.ru

Co-authors:

Yury I. Pinelis, MD, PhD, Associate Professor;

ORCID: 0000-0002-0664-702X;

eLibrary SPIN: 2252-8216;

e-mail: pinelism@mail.ru

Anastasia A. Dutova, MD, PhD;

ORCID: 0000-0001-8285-6061;

eLibrary SPIN: 2141-9961;

e-mail: dutova.nastya75@yandex.ru

Alexey A. Yashnov, MD, PhD;

ORCID: 0000-0001-6881-4455;

eLibrary SPIN: 2878-4789;

e-mail: Alexyashnov@mail.ru

КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ А.А. КОВАЛЕВА И СОАВТ. «ВНУТРИПРОСВЕТНОЕ ВВЕДЕНИЕ ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЁНОГО КАК МЕТОД ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ АППАРАТНОГО ШВА ПРИ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ»

А.В. Смирнов

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

АННОТАЦИЯ

Редакционная политика журнала «Клиническая практика» предполагает ориентацию на прикладные клинические исследования, результаты которых практические врачи могли бы применить в своей рутинной работе. Основной целью создания журнала было информирование врачей о новейших подходах в диагностике и лечении различных заболеваний, а также реабилитации и восстановлении качества жизни. По этой причине редакция часто отказывала авторам хорошо спланированных и проведённых исследований на животных, даже несмотря на то, что паспорт клинической специальности 3.1.9 «Хирургия» предполагает экспериментальную разработку новых методик. В конкретном случае было принято решение опубликовать работу.

Бариатрическая хирургия в России ещё только проходит этап своего становления. Несмотря на то, что такие операции показаны значительной доле населения, их ежегодное число пока невелико. Немалую роль в этом играют средства массовой информации, в которых регулярно публикуются случаи осложнений хирургии ожирения с последующими судебными разбирательствами по ним. Вопросы безопасности являются центральными в бариатрии, поскольку хирургической агрессии подвергается здоровый орган по поводу заболевания, не представляющего непосредственной угрозы для жизни.

Продольная резекция желудка — самая популярная бариатрическая операция в России. По данным Национального регистра бариатрической хирургии, продольная резекция желудка составляет 56% всех первичных операций. Несостоятельность аппаратного шва — редкое, но наиболее грозное осложнение этой операции, сопряженное с высокой летальностью. В России с 2013 по 2022 год зарегистрировано 70 случаев расхождения линии шва, что соответствует 0,4%, при этом трое больных погибли в первую неделю после операции. Из-за высокого давления внутри сформированной желудочной трубки лечение этого осложнения длительное и требует больших финансовых затрат.

Способы интраоперационной диагностики проблемных мест линии аппаратного шва, которые требуют дополнительного укрепления, необходимы. Традиционно многими хирургами применяется так называемый пузырьковый тест (bubble-test), который может выявить лишь крупные дефекты и обладает низкой информативностью. При этом недавно опубликовано два крупных исследования, которые подтвердили опасения некоторых исследователей, что резкое введение воздуха в назогастральный зонд может повредить ткань и повысить риск несостоятельности аппаратного шва. В систематическом обзоре и метаанализе L. Ma и соавт. [1], включившем 469 588 пациентов, в случае проведения интраоперационной диагностики риск составил 0,38%, тогда как в её отсутствие — 0,31% ($p=0,000$). При анализе базы данных Американской ассоциации метаболической и бариатрической хирургии (American Society for Metabolic & Bariatric Surgery) за 2015–2019 годы, по результатам лечения 283 520 пациентов, риск несостоятельности аппаратного шва при интраоперационной диагностике составил 1,1 (95% доверительный интервал 1,0–1,4) [2]. На основе этих исследований можно рекомендовать хирургам отказаться от рутинного использования «пузырькового теста». Но нужна альтернатива.

Данных относительно применения индоцианина зелёного пока немного. Работа, проведённая А.А. Ковалевым и соавт., должна послужить основой для более частого применения этого способа, особенно в сложных ситуациях. Редакция нашего журнала будет с нетерпением ждать от коллектива авторов результаты клинической апробации методики.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия; продольная резекция желудка; несостоятельность шва; индоцианин зелёный; ИЦЗ.

Для цитирования:

Смирнов А.В. Комментарий к статье А.А. Ковалева и соавт. «Внутрипросветное введение индоцианина зелёного как метод интраоперационной диагностики несостоятельности аппаратного шва при продольной резекции желудка в эксперименте». *Клиническая практика*. 2024;15(3):25–26. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract636882>

Поступила 09.10.2024

Принята 09.10.2024

Опубликована online 16.10.2024

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ma L, Gao Z, Luo H, et al. Comparison of the postoperative outcome with and without intraoperative leak testing for sleeve gastrectomy: A systematic review and meta-analysis of 469 588 cases. *Int J Surg*. 2024;110(2):1196–1205. doi: 10.1097/JS9.0000000000000919
2. Trac J, Balas M, Gee D, et al. Does routine upper gastrointestinal swallow study after metabolic and bariatric surgery lead to earlier diagnosis of leak? *Surg Obes Relat Dis*. 2024;20(8): 767–773. doi: 10.1016/j.soard.2024.02.005

ОБ АВТОРЕ

Смирнов Александр Вячеславович, канд. мед. наук, научный редактор журнала «Клиническая практика»; адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28; ORCID: 0000-0003-3897-8306; eLibrary SPIN: 5619-1151; e-mail: alvsmirnov@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Alexander V. Smirnov, MD, PhD, Scientific editor of the journal 'Clinical Practice'; address: 28 Orechovy boulevard, 115682 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-3897-8306; eLibrary SPIN: 5619-1151; e-mail: alvsmirnov@mail.ru

ВНУТРИПРОСВЕТНОЕ ВВЕДЕНИЕ ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЁНОГО КАК МЕТОД ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ АППАРАТНОГО ШВА ПРИ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.А. Ковалев¹, О.В. Корнюшин¹, Г.В. Папаян^{1, 2}, В.В. Маслей¹, А.Е. Неймарк¹, И.А. Зелинская¹, Я.Г. Торопова¹, Н.Ю. Семенова¹, В.А. Цинзерлинг¹, А.В. Старжевская¹, И.Н. Данилов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Бариатрическая хирургия представляет собой активно развивающийся раздел хирургии. Благодаря использованию современных аппаратных способов разъединения и сшивания тканей существенно снизилось количество послеоперационных осложнений, в то же время проблема несостоятельности хирургического шва остаётся актуальной и в настоящее время. Традиционными методами интраоперационной диагностики несостоятельности аппаратного шва являются провокационные пробы: пробы с метиленовым синим и воздухом. Одним из перспективных методов интраоперационного контроля в хирургии является применение флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне с помощью индоцианина зелёного. **Цель исследования** — оценка информативности интраоперационной диагностики несостоятельности аппаратного шва при продольной резекции желудка с использованием флуоресцентной визуализации с индоцианином зелёным. **Методы.** Исследование проведено на 20 животных (свиньи), каждому из которых выполнена продольная резекция желудка. Животные были разделены на экспериментальные группы: контрольная группа с выполнением стандартной продольной резекции желудка ($n=4$); опытные группы с выполнением продольной резекции желудка и моделированием двух вариантов механических причин несостоятельности хирургического шва ($n=12$), группа локальной ишемии ($n=4$). Интраоперационно в просвет желудка вводился раствор с метиленовым синим и индоцианином зелёным, после чего производилась оценка появления красителя и визуализация флуоресценции индоцианина зелёного. Кроме того, в группе ишемии индоцианин зелёный вводился внутривенно. На 7-е сутки после операции проводилось гистологическое исследование операционного материала. **Результаты.** В 10 из 11 экспериментов с механическим фактором моделирования несостоятельности аппаратного шва отмечалась визуализация индоцианина зелёного, при этом поступление метиленового синего было отмечено в 2 случаях из 11. В 90% случаев просачивание индоцианина зелёного соответствовало значимым признакам воспаления, при этом поступление метиленового синего отмечено только в 20% случаев. **Заключение.** Методика внутриспросветного введения индоцианина зелёного в «механических» моделях несостоятельности аппаратного шва при продольной резекции желудка более информативна по сравнению с введением метиленового синего.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия; продольная резекция желудка; несостоятельность шва; индоцианин зелёный; ИЦЗ.

Для цитирования:

Ковалев А.А., Корнюшин О.В., Папаян Г.В., Маслей В.В., Неймарк А.Е., Зелинская И.А., Торопова Я.Г., Семенова Н.Ю., Цинзерлинг В.А., Старжевская А.В., Данилов И.Н. Внутриспросветное введение индоцианина зелёного как метод интраоперационной диагностики несостоятельности аппаратного шва при продольной резекции желудка в эксперименте. *Клиническая практика*. 2024;15(3):27–39. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract632127>

Поступила 17.05.2024

Принята 19.08.2024

Опубликована online 23.10.2024

THE INTRALUMINAL ADMINISTRATION OF INDOCYANINE GREEN AS A METHOD OF INTRAOPERATIVE DIAGNOSTICS OF MACHINE SUTURE INCOMPETENCE IN EXPERIMENTAL CASES OF LONGITUDINAL GASTRIC RESECTION

A.A. Kovalev¹, O.V. Korniushev¹, G.V. Papayan^{1,2}, V.V. Maslei¹, A.E. Neimark¹, I.A. Zelinskaya¹, Ya.G. Toropova¹, N.Yu. Semenova¹, V.A. Zinserling¹, A.V. Starzhevskaya¹, I.N. Danilov¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Bariatric surgery represents an actively developing surgery field. With this, thanks to using modern automated methods of dissecting and suturing the tissues, a significant decrease is observed in the number of postoperative complications. At the same time, the problem of surgical suture incompetence remains topical even at the present times. The traditional methods of intraoperative diagnostics of incompetence are the provocative tests: the methylene blue test and the air leak test. One of the promising methods for intraoperative control during surgery is the use of fluorescent visualization in the near infrared range using the indocyanine green (ICG). **AIM:** Evaluate the informativity of intraoperative diagnostics of machine suture incompetence during the longitudinal gastric resection using fluorescent visualization with indocyanine green (ICG) by using the pig model to imitate various reasons of incompetence and to control surgical complications using morphological tests. **METHODS:** The research was carried out with using 20 pigs, each of which underwent the longitudinal gastric resection. The animals were distributed into the following experimental groups: the control group with performing standard longitudinal gastric resection (n=4) and the tests groups with longitudinal gastric resection and modeling of two variants of mechanical reasons of incompetence (n=12), as well as the local ischemia group (n=4). Intraoperatively, the gastric lumen was filled with a solution containing methylene blue and indocyanine green, after which, an evaluation was performed of the developed staining or Indocyanine green fluorescence visualization. Besides, in the ischemia group, ICG was administered intravenously. On Day 7 after surgery, samples were taken for histological examination. **RESULTS:** In 10 out of 11 experiments with the mechanical factor of modeling used to stimulate the machine suture incompetence, ICG visualization was found, with the ingress of methylene blue found in two cases out of 11, respectively. In 90% of the cases, the transudation of ICG corresponded to significant signs of inflammation, with the ingress of methylene blue being found only in 20% of the cases. **CONCLUSION:** The method of intraluminal administration of Indocyanine green in “mechanical” models of machine suture incompetence upon longitudinal gastric resection is more informative comparing to the introduction of methylene blue. Data from fluorescent ICG-angiography completely correspond to the location of ischemia modeling area.

Keywords: bariatric surgery; gastropasty; leak; indocyanine green; ICG.

For citation:

Kovalev AA, Korniushev OV, Papayan GV, Maslei VV, Neimark AE, Zelinskaya IA, Toropova YaG, Semenova NYu, Zinserling VA, Starzhevskaya AV, Danilov IN. The intraluminal administration of indocyanine green as a method of intraoperative diagnostic of machine suture incompetence in experimental cases of longitudinal gastric resection. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):27–39. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract632127>

Submitted 17.05.2024

Revised 19.08.2024

Published online 23.10.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Бариатрическая хирургия представляет собой активно развивающийся раздел хирургии, направленный на лечение ожирения и сопутствующих ему метаболических нарушений. Количество выполняемых бариатрических процедур увеличивается с каждым годом [1, 2]. В России за последние три года их число возросло в 2,7 раза, в 2023 году было выполнено 8955 операций. Бла-

годаря использованию современных аппаратных способов разъединения и сшивания тканей существенно снизилось количество послеоперационных осложнений. В то же время несостоятельность хирургического шва до сих пор является причиной тяжёлых послеоперационных осложнений.

В последние годы в структуре бариатрических операций наиболее распространена лапароскопи-

ческая продольная резекция желудка¹. По данным многочисленных исследований, после лапароскопической продольной резекции желудка отмечается от 0,5% до 7% случаев несостоятельности хирургического шва [3–5]. В настоящее время в качестве наиболее частых причин нарушения целостности швов обсуждаются недостаточность регионарного кровообращения и несоответствие высоты степлерного шва толщине соединяемых тканей [6–8].

Традиционными методами интраоперационной диагностики несостоятельности анастомозов и аппаратных швов являются провокационные пробы, свидетельствующие о нарушении герметичности последних, а именно: пробы с метиленовым синим и воздухом. Достоинством данных методик являются простота и доступность, однако их диагностическая ценность остаётся дискуссионной и ставится рядом авторов под сомнение [9, 10]. Основным недостатком является ограниченная чувствительность, которая при минимальной несостоятельности становится причиной ложноотрицательных результатов. В ряде исследований выявлена корреляция между проведением данных провокационных проб с увеличением риска несостоятельности [10–12].

Одним из перспективных методов интраоперационного контроля в хирургии является применение флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне с помощью индоцианина зелёного (ИЦЗ) [13]. Появились первые исследования с применением метода ИЦЗ-визуализации и в бариатрической хирургии [14–16]. Они проводятся как для выявления ишемизированных участков с помощью внутривенного введения красителя, так и с целью контроля герметичности шва путём введения красителя внутрь прооперированного желудка. Так, в работе С.В. Ortega и соавт. [17] показано применение ИЦЗ-ангиографии для выявления индивидуальных особенностей вспомогательного кровоснабжения гастроэзофагеального перехода при лапароскопической продольной резекции желудка, что может помочь в оценке жизнеспособности соединяемых тканей. Представляет интерес работа С.Л. Kalmar с соавт. [18], в которой ИЦЗ впервые в клинической практике был использован не в качестве ангиографического красителя, а в провокационной пробе с внутрипросветным введением последнего при продольной резекции желудка и гастрощунтировании: при введении ИЦЗ 59 пациентам был получен один истинно положительный

и один ложноположительный результат, а чувствительность и специфичность метода составили 100% и 98,28% соответственно. Однако в данном исследовании описан только один случай несостоятельности хирургического шва, генез которой так и не был определён, к тому же сравнение с другими методиками в исследовании не проводилось. Такое сравнение проведено в работе М.Е. Hagen с соавт. [19] при выполнении роботизированного гастрощунтирования. Показано, что применение методики внутрипросветного введения комплексного раствора ИЦЗ (5 мг) и метиленового синего (2 мг) имеет большую чувствительность ИЦЗ-методики в сравнении с классической воздушной пробой воздухом и метиленовым синим. У 4/95 пациентов отмечалась положительная проба с ИЦЗ, при которых производилось дополнительное укрепление линии шва. Ограниченная информативность данных работ обусловлена самим характером клинических исследований, при которых нет возможности однозначно установить первопричину возникшей несостоятельности. Это обстоятельство можно преодолеть в экспериментальных условиях, позволяющих имитировать погрешности формирования хирургического шва, что в свою очередь позволит установить, к каким последствиям это может привести.

Цель исследования — оценка интраоперационной диагностики несостоятельности аппаратного шва при выполнении операции продольной резекции желудка с использованием флуоресцентной визуализации с индоцианином зелёным путём моделирования на лабораторных животных (свиньях) различных причин нарушения целостности шва и контроля хирургических осложнений с помощью морфологических исследований.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Эксперименты выполнены на 20 свиньях (*sus scrofa domestica*) породы Ландрас весом 40–45 кг (питомник «Агрохолдинг «Пулковский»») в соответствии с протоколом, утверждённым Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Животные были разделены на экспериментальные группы: контрольная группа с выполнением стандартной продольной резекции желудка ($n=4$), опытные группы с выполнением продольной резекции желудка и моделированием двух вариантов механических причин несостоятельности ($n=12$), а также группа локальной ишемии ($n=4$).

¹ Российский национальный бариатрический реестр. Режим доступа: <https://bareoreg.ru/>.

Интраоперационно в просвет желудка вводился раствор с метиленовым синим и ИЦЗ, после чего производилась оценка появления красителя и визуализация флуоресценции ИЦЗ соответственно. Кроме того, в группе ишемии ИЦЗ вводился внутривенно. На 7-е сутки после операции или при появлении признаков перитонита выполнялись лапаротомия, визуальная оценка зоны оперативного вмешательства, а также гистологическое исследование операционного материала.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Экспериментальные животные (свиньи) доставлены из питомника «Агрохолдинг “Пулковский”».

Продолжительность исследования

Эксперимент для каждого отдельного животного завершался на 7-е сутки после операции или при появлении признаков перитонита. Научное исследование проводилось с июля 2018 по май 2019 года.

Описание медицинского вмешательства

Животные не были ограничены в потреблении корма и воды за исключением периода 12 часов до операции, когда им давали только воду.

Оперативные вмешательства выполнялись в условиях эндотрахеального наркоза (изофлуран в концентрации 1–5%). После верхнесрединной лапаротомии выполняли продольную резекцию желудка по стандартной методике [20]. Мобилизацию большой кривизны желудка производили с помощью ультразвукового скальпеля (Johnson & Johnson, США). Непосредственно резекцию желудка с формированием из оставшейся части желудка так называемого рукава выполняли с помощью сшивающего аппарата Echelon FLEX 45 (Johnson & Johnson). В контрольных опытах использовались зелёные кассеты Echelon с высотой открытой скобки 4,1 мм, закрытой — 2,0 мм. В качестве скобок с меньшей высотой были использованы белые кассеты с высотой открытой скобки 2,6 мм, закрытой — 1,0 мм.

После выполнения этапа резекции с формированием желудочной трубки производили перекрытие выходного отдела желудка, а в просвет желудка через назогастральный зонд вводили 50 мл комплексного раствора, содержащего физиологический раствор, ИЦЗ (Roth, Китай) в концентрации 0,02 мг/мл и метиленовый синий (Самарамедпром,

Россия) в концентрации 0,04 мг/мл. Оценку зоны аппаратного шва проводили непосредственно после введения раствора, сначала в видимом свете, а затем в инфракрасном спектре с помощью лапароскопической видеосистемы Image1 STM и осветителя D-Light P SCB (Karl Storz, Германия) с освещением в интервале длин волн 750–810 нм. Проба считалась положительной при регистрации свечения в области степлерного шва [21].

Животным в группе моделирования локальной ишемии производили внутривенное введение ИЦЗ в дозе 0,1–0,3 мг/кг, при этом выполняли визуальную оценку равномерности флуоресцентного свечения резецированного желудка. В условиях нарушения кровоснабжения ожидалось нарушение/отсутствие прокрашивания в участках искусственно созданной ишемии.

Оперативные вмешательства завершались послойным ушиванием раны.

Эксперимент завершался на 7-е сутки после операции или при появлении признаков перитонита. В условиях эндотрахеального наркоза выполнялись релапаротомия и визуальная оценка зоны аппаратного шва, после чего желудок полностью удалялся для гистологического исследования. Выведение животных из эксперимента проводилось посредством внутривенного введения раствора калия хлорида (KCl), контролем эвтаназии являлась устойчивая изолиния на электрокардиограмме.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Показателем, характеризующим основной исход исследования, был случай несостоятельности аппаратного шва. При выполнении продольной резекции желудка случай несостоятельности регистрировался при поступлении метиленового синего и свечении ИЦЗ в ходе проведения проб (рис. 1). При релапаротомии случай несостоятельности аппаратного шва регистрировался при выявлении макроскопических изменений в виде абсцессов и перитонита (табл. 1, 2).

Дополнительные исходы исследования. Оценка гистологических параметров проводилась полуколичественно в баллах от 0 до 3, где 0 — отсутствие выраженности признака, 1 — слабая выраженность, 2 — умеренная выраженность, 3 — сильная выраженность.

Определяли следующие патологические изменения: некрозы, выраженность и состав клеточной инфильтрации, наличие колоний микроорганизмов, фибриновых наложений на серозной обо-

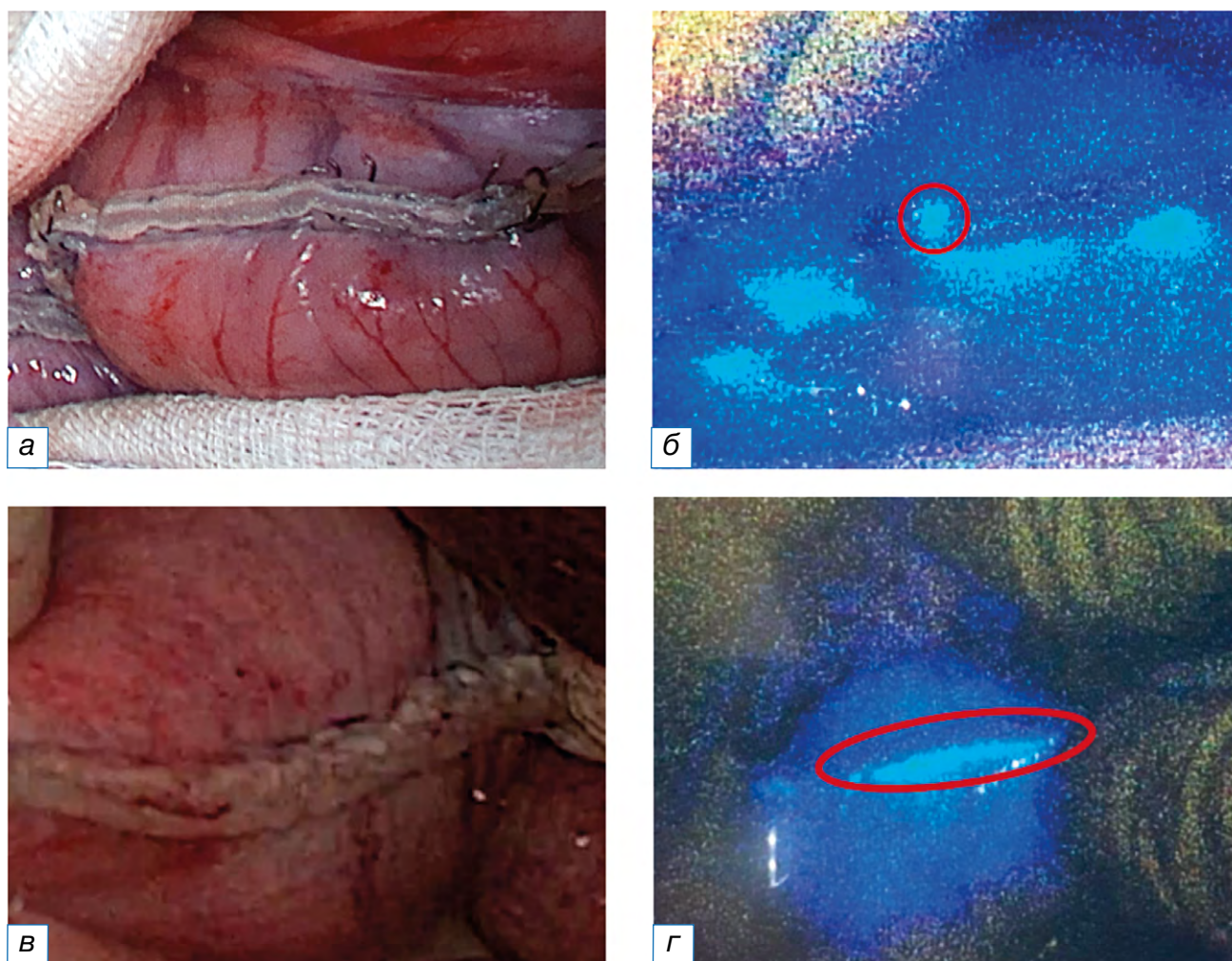


Рис. 1. Просачивание индоцианина зелёного между прошитыми стенками желудка дистальнее линии аппаратного шва при моделировании несостоятельности путём разгибания скрепок аппаратного шва (а, б); точечное просачивание индоцианина зелёного вдоль внутреннего ряда скрепочного шва при моделировании несостоятельности путём использования кассет с меньшей высотой скрепок (в, г).

лочке с признаками воспаления, выраженность фиброза и грануляционной ткани, а также наличие кровоизлияний, гигантских многоядерных клеток инородных тел, эпителия желёз с воспалительной атипией. За пределами области аппаратного шва выявляли фоновые изменения в стенке желудка: наличие язв, гиперпластических разрастаний покровного эпителия и т.д.

Для количественной и статистической оценки гистологических признаков несостоятельности аппаратных швов использовали интегративный показатель, разработанный под задачи данного исследования. Были выбраны гистологические параметры — некроз и отложения фибрина в зоне шва, которые характеризуют остроту и степень выраженности воспалительной инфильтрации, а также признаки локального ухудшения репаративного процесса. Интегративный показатель сформирован по сумме баллов этих показателей и макси-

мально равен 12 баллам, по сумме максимальных баллов каждого из четырёх оцениваемых показателей (градация по баллам: 0–3 балла — отсутствие выраженных проявлений; 4–5 баллов — слабая выраженность; 6–7 баллов — умеренная выраженность; 8–12 баллов — сильная выраженность).

Анализ в подгруппах

После выполнения продольной резекции животные случайным образом распределены на следующие экспериментальные группы:

- 1) группа контроля: продольная резекция желудка, без моделирования патологических процессов ($n=4$);
- 2) опытная группа 1: моделирование механической причины несостоятельности посредством разгибания трёх рядов скрепок аппаратного шва на протяжении 1 см сразу после наложения последнего ($n=6$);

Таблица 1

**Гистологические показатели воспалительного процесса в зоне аппаратного шва.
Интегративный суммарный показатель**

Группа	№ п/п	МС	ИЦЗ	Острое воспаление, балл	Выраженность воспалительной инфильтрации, балл	Некроз, балл	Фибрин (с нейтрофилами) на серозной оболочке, балл	Интегративный показатель, балл
Контроль	1	Нет	Нет	1	1	1	0	3
	2	Нет	Нет	0	1	0	0	1
	3	Нет	Нет	1	1	0	0	2
	4	Нет	Нет	1	1	0	0	2
Снятие скрепок	5	Нет	Да	3	2	3	0	8
	6	Да	Да	3	3	2	3	11
	7	Нет	Да	1	3	2	0	6
	8	Нет	Да	2	2	2	0	6
	9	Нет	Да	2	2	0	0	4
Высота скрепок	10	Нет	Да	2	2	2	2	8
	11	Нет	Да	2	3	2	3	10
	12	Нет	Да	2	2	3	0	7
	13	Нет	Нет	3	3	3	3	12
	14	Нет	Да	3	3	2	0	8
	15	Да	Да	2	2	2	0	6
Ишемия*	16	Нет	Нет*	1	2	1	0	4
	17	Нет	Нет*	1	2	2	0	5
	18	Нет	Нет*	2	2	3	0	7
	19	Нет	Нет*	1	1	1	0	3

Примечание. * В группе моделирования ишемической причины несостоятельности просачивания индоцианина зелёного между соединяемыми стенками желудка не было, но был визуализирован дефект заполнения, соответствующий зоне ишемии. МС — метиленовый синий; ИЦЗ — индоцианин зелёный.

Таблица 2

Анализ показателя «Выраженность воспалительной инфильтрации» в группах

Показатель	Категории	Группа, n (%)				p
		Контроль	Снятие скрепок	Высота скрепок	Ишемия	
Выраженность воспалительной инфильтрации	Слабо	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0,005* $P_{\text{Контроль}} - \text{высота скрепок} = 0,040$
	Умеренно	0 (0,0)	4 (80,0)	3 (50,0)	3 (75,0)	
	Сильно	0 (0,0)	1 (20,0)	3 (50,0)	0 (0,0)	

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). Используемый метод — Хи-квадрат Пирсона (χ^2).

- 3) опытная группа 2: моделирование механической причины несостоятельности с использованием кассет сшивающего аппарата с меньшей высотой скрепок относительно толщины сшиваемых тканей ($n=6$);
- 4) опытная группа 3: моделирование локальной ишемии путём наложения трёх П-образных швов на переднюю стенку желудка в зоне аппаратного шва с формированием зоны ишемии в виде квадрата площадью 1,0–1,5 см² ($n=4$).

Методы регистрации исходов

Оценка исходов исследования производилась путём интраоперационной диагностики несостоятельности швов, макроскопической визуализации во время релапаротомии, морфологического исследования гистологического материала.

Для выявления морфологических изменений в тканях вырезали два участка толщиной 5–7 мм из зоны аппаратного шва с моделированием патологического процесса.

Гистологические препараты приготавливались и исследовались по стандартной методике с окрашиванием гематоксилином-эозином и по Маллори. Проводился комплексный патоморфологический анализ с оценкой острого воспаления, в том числе по выраженности и клеточному составу, с оценкой дистрофических изменений в клетках паренхимы и стромы, нарушений кровообращения.

Этическая экспертиза

Протокол исследования ПЗ_22_3_СонинДЛ_V3 одобрен Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные полуколичественного гистологического анализа описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнено с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе по мере введения комплексного раствора (ИЦЗ и метиленовый синий) отмечалось равномерное свечение стенок сформированного желудка, за исключением тканей, расположенных дистальнее линии скрепок аппаратного шва.

В группе моделирования несостоятельности аппаратного шва путём разгибания скрепок отмечена гибель одного животного во время введения в наркоз. В ходе эксперимента после прошивания сшивающим аппаратом визуализация ИЦЗ между соединяемыми стенками желудка отмечалась во всех пяти случаях (рис. 1), при этом поступление метиленового синего наблюдалось только в 1 из 5 опытов. При релапаротомии верифицировано 2 подтверждённых случая несостоятельности аппаратного шва, которые были представлены макроскопическими изменениями в виде абсцессов и перитонита (табл. 1). В остальных случаях отмечался спаечный процесс разной степени выраженности. Следует отметить, что при данном виде моделирования несостоятельности аппаратного шва наблюдалась визуализация раствора (как метиленового синего, так и ИЦЗ) между

прошитыми стенками желудка дистальнее линии аппаратного шва.

В 6 опытах моделирования несостоятельности аппаратного шва с использованием кассет сшивающего аппарата меньшей высоты скрепок поступление метиленового синего было отмечено в 1 случае, а свечение ИЦЗ — в 5. При релапаротомии несостоятельность отмечена в 2 случаях, которые были представлены макроскопическими изменениями в виде абсцесса и перитонита (табл. 1). В остальных случаях отмечался спаечный процесс разной степени выраженности. В отличие от предыдущей группы, свечение ИЦЗ регистрировалось не между соединяемыми тканями дистальнее линии аппаратного шва, а в виде характерного точечного просачивания вдоль проксимального ряда скрепок, что может говорить о механическом повреждении (раздавливании) стенки желудка при прошивании. Один из случаев несостоятельности отмечен у животного, у которого интраоперационно не было визуализации ни метиленового синего, ни ИЦЗ (табл. 2).

В группе моделирования локальной ишемии через несколько секунд после внутривенного введения ИЦЗ, как и в группе контроля, отмечалось равномерное интенсивное окрашивание стенок сформированного желудка, за исключением краёв стенок желудка, находящихся дистальнее линии скрепок аппаратного шва и зоны моделирования локальной ишемии. При релапаротомии в зоне моделирования ишемии отмечался более выраженный, по сравнению с контролем, спаечный процесс без макроскопических признаков несостоятельности.

Дополнительные результаты исследования

При гистологическом исследовании во всех образцах как контрольной, так и опытных групп наблюдались признаки воспалительных и репаративных процессов, связанных с механическим повреждением стенок желудка разной степени выраженности.

В контрольной группе воспалительные процессы в большинстве случаев представлены подострым слабо- и умеренно выраженным воспалением с преобладанием лимфоцитов, плазмócитов и гистиоцитов. В единичных случаях отмечалась примесь гранулоцитов и эозинофилов. Локальный некроз ткани отмечался в одном образце. Массивного гнойного воспаления, отложений фибрина на серозной оболочке и спаек с органами брюшной полости не отмечалось. Степень развитости грану-

ляционной ткани и оформленные зрелые коллагеновые волокна свидетельствуют о текущем репаративном процессе в области аппаратного шва.

Во всех случаях моделирования механической причины несостоятельности определялась воспалительная инфильтрация разной степени выраженности, в большинстве случаев с преобладанием нейтрофилов (часто сочеталась с некрозом тканей в области шва и признаками перитонита), в части случаев с преобладанием лимфоцитов. Кроме того, часто в инфильтрате обнаруживались примесь эозинофилов (иногда значительная) и гигантские многоядерные клетки инородных тел. По периферии инфильтрата в большинстве случаев выявлялись полнокровная грануляционная ткань и признаки фиброза (окрашивание по Маллори), который был более выражен в случае преобладания в воспалительном инфильтрате лимфоцитов, а не нейтрофилов. Зрелость коллагеновых волокон свидетельствует о текущем репаративном процессе в зоне аппаратного шва, однако ярко выраженный фиброз в части случаев приводил к формированию спаек с тонкой кишкой, печенью, селезёнкой. Кроме того, в ряде случаев в зоне шва выявлялся эпителий желудка с признаками воспалительной атипии.

Группа с локальной ишемией характеризуется локальным некрозом разной степени выраженности, с выраженной воспалительной инфильтрацией с преобладанием гранулоцитов. В этой зоне имеет место замедленный репаративный процесс, однако на отдалении визуализируются развитая грануляционная ткань с воспалительной инфильтрацией разной степени выраженности и коллагеновые волокна разной зрелости.

В этом исследовании не представляется возможным выделить какой-либо один морфологический параметр, который мог бы быть применим как морфологический аналог несостоятельности хирургического шва. Однако при балльной оценке гистологических изменений мы можем посчитать

сумму средних баллов и сравнить полученный результат между группами. Значимыми параметрами для оценки, которые вошли в интегративный показатель, являются острое воспаление, выраженность воспалительной инфильтрации, некроз, отложения фибрина на серозной оболочке. Результаты полуколичественной оценки представлены в табл. 1–3, иллюстрации характерных гистологических изменений — на рис. 2.

При анализе гистологического материала после механической модели несостоятельности получены следующие данные. В группе «снятие скрепок» в 40% отмечалась острая воспалительная реакция преимущественно умеренной степени выраженности (80%), в группе «высота скрепок» в 33% отмечалась острая воспалительная реакция умеренной или сильной степени выраженности (по 50%) (статистически значимые отличия, $p \leq 0,05$; см. табл. 3). Средний интегративный показатель в группах моделирования несостоятельности был выше, чем в контроле и группе с ишемией (статистически значимые отличия, $p \leq 0,05$; см. табл. 3), при этом интегративный показатель воспалительных изменений в группе «высота скрепок» был выше, чем в группе «снятия скрепок» (статистически значимые отличия, $p \leq 0,05$; см. табл. 2, 3).

При морфологическом исследовании всех случаев, когда во время опыта регистрировалось просачивание ИЦЗ, получены следующие данные: в 90% случаев выявлены значимые признаки воспаления, что косвенно свидетельствует о гистологических эквивалентах несостоятельности. В противоположной ситуации, когда не регистрировалось просачивания ИЦЗ, в 80% случаев по гистологическому ответу были признаки слабовыраженных воспалительных изменений (статистически значимые отличия, $p \leq 0,05$; табл. 4).

Результаты оценки просачивания ИЦЗ, в отличие от метиленового синего, коррелируют с данными гистологического анализа.

Таблица 3

Анализ показателя «Интегративный показатель» в группах

Показатель	Категории	Группа, n (%)				p
		Контроль	Снятие скрепок	Высота скрепок	Ишемия	
Сумма баллов	Норма	4 (100,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0,015*
	Слабо	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	
	Умеренно	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	1 (25,0)	
	Сильно	0 (0,0)	2 (40,0)	4 (66,7)	0 (0,0)	

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). Используемый метод — Хи-квадрат Пирсона (χ^2).

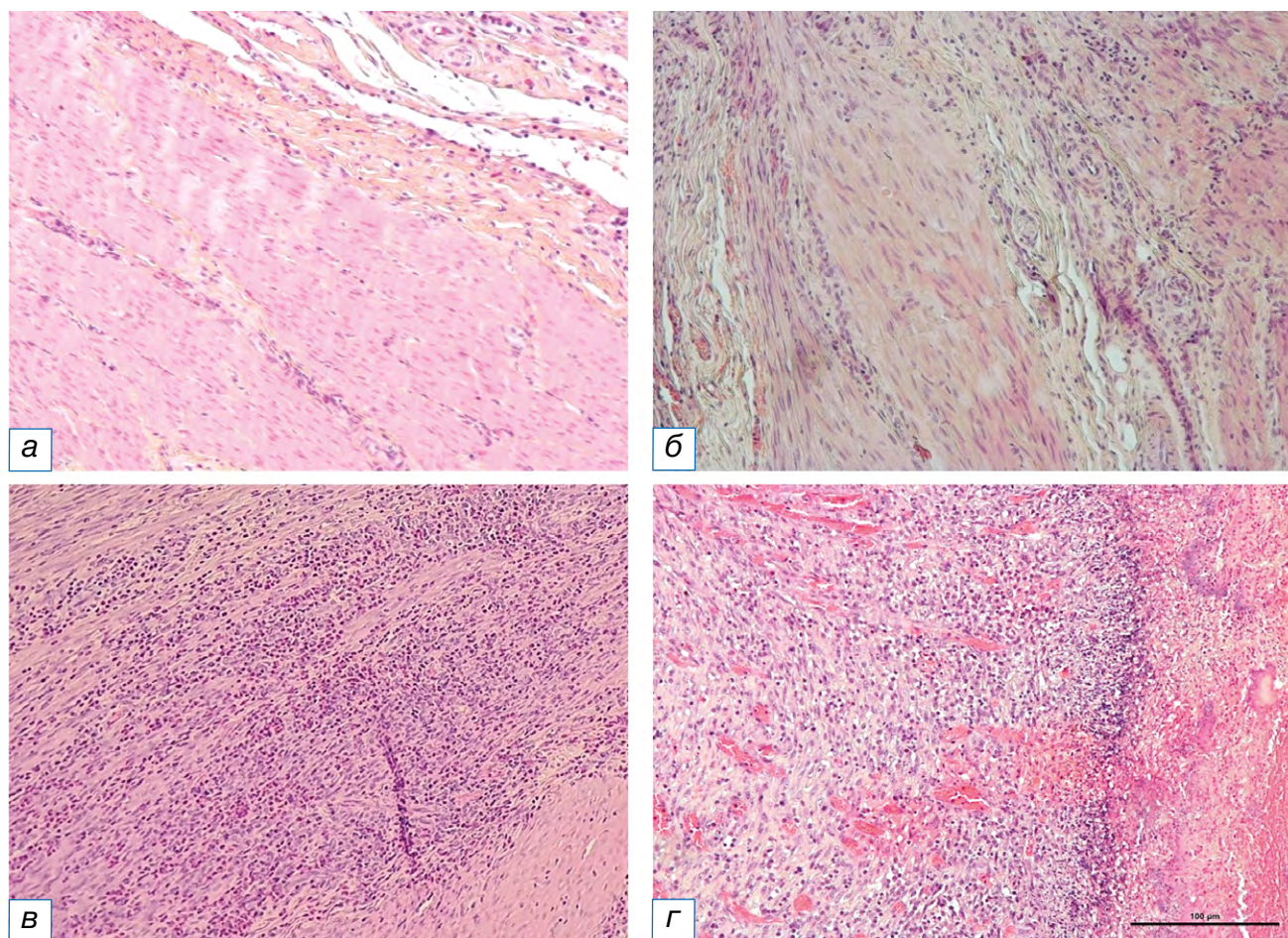


Рис. 2. Репрезентативные фотографии особенностей воспалительной инфильтрации в зоне аппаратного шва в образцах разных групп: а (контроль) — формирование плотных слоёв коллагеновых волокон между мышечными пучками в зоне повреждения, слабая воспалительная инфильтрация представлена единичными лимфоцитами; б (ишемия) — локальные участки некроза с сильной воспалительной инфильтрацией; в (снятие скрепок) — острое воспаление, сильная воспалительная инфильтрация, преимущественно нейтрофильная и эозинофильная; г (высота скрепок) — острое полнокровие грануляционной ткани, сильная воспалительная инфильтрация, фибрин на поверхности. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$.

Таблица 4

Анализ показателя «Интегративный показатель — градация баллов» в группах

Показатель	Категории	МС, n (%)		ИЦЗ, n (%)	
		Да	Нет	Да	Нет
Интегративный показатель — градация баллов	Нет	0 (0,0)	4 (30,8)	0 (0,0)	4 (80,0)
	Слабо	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (10,0)	0 (0,0)
	Умеренно	1 (50,0)	3 (23,1)	4 (40,0)	0 (0,0)
	Сильно	1 (50,0)	5 (38,5)	5 (50,0)	1 (20,0)
p		0,730		0,010*	

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). Используемый метод — Хи-квадрат Пирсона (χ^2). МС — метиленовый синий; ИЦЗ — индоцианин зелёный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несостоятельность анастомоза при бариатрических операциях до сих пор остаётся одним из наиболее серьёзных осложнений, приводя к увеличению заболеваемости и затрат на восстановление здоровья пациентов. В настоящее время частота

возникновения крупных нежелательных явлений в течение 30 дней после операции в зависимости от её типа составляет от 2,5% до 5,0%. Наиболее частой локализацией несостоятельности шва является угол Гиса как по причине ишемических, так и механических факторов.

Традиционные методы контроля швов из-за недостаточной их чувствительности не позволяют вовремя выявить возникшие проблемы, поэтому насущной задачей является поиск новых подходов для их решения. Одним из них может быть применение пробы с ИЦЗ и визуализации его флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне [22, 23]. Более высокая чувствительность ИЦЗ-флуоресценции в сравнении с пробой метиленовым синим показана в недавно проведенном клиническом исследовании [19]. Однако такие исследования не позволяют установить, каким образом недостатки формирования шва могут привести к тем или иным осложнениям.

Представленная работа направлена на экспериментальную оценку информативности интраоперационной диагностики несостоятельности аппаратного шва с помощью флуоресцентной визуализации введенного ИЦЗ в условиях моделирования различных причин несостоятельности аппаратного шва при операции продольной резекции желудка в сравнении с пробой метиленовым синим.

В клинической практике несостоятельностью аппаратного шва принято считать наличие дефекта, сопровождающегося характерным симптомокомплексом с развитием местных патологических изменений и последующей системной воспалительной реакции, определяемого при инструментальных исследованиях или во время ревизионной операции. В аспекте морфологических изменений необходимо отметить видовые отличия развития у человека и животных патологических процессов в брюшной полости [24–26]. Так, в исследовании D. Henne-Bruns и соавт. [24] при наложении всего четырех швов с одним узлом при формировании анастомоза у крыс только в 3 случаях из 24 развился перитонит, а через 30 дней анастомозы были покрыты грануляционной тканью, но спаечный процесс был более выражен, чем при формировании полного анастомоза. По мнению ряда авторов, одной из причин сложности моделирования несостоятельности являются использование для эксперимента молодых и здоровых животных, а также видовые физиологические особенности заживления ран. При моделировании несостоятельности толстокишечного анастомоза отмечаются быстрое отложение фибрина и, как следствие, формирование спаек, что предотвращает развитие перитонита или внутрибрюшного абсцесса, что несвойственно для человека [25, 26].

Таким образом, в условиях эксперимента только комплексный гистологический анализ процессов в зоне повреждения с оценкой активности

и выраженности воспаления, наличия фибрина на поверхности серозных оболочек, распространённости некроза и фиброза в тканях, наличия спаек и признаков перитонита позволяет оценить несостоятельность хирургического шва.

Проведённые эксперименты на свиньях позволили воспроизвести возможные погрешности создания степлерного шва. Наблюдение за картиной в свете ИЦЗ-флуоресценции, а также морфологический анализ полученного через 7 дней материала позволили установить, к каким последствиям приводят эти ошибки.

Комплексная оценка механизмов моделирования механических причин патологических изменений в области соединяемых тканей, данных флуоресцентной картины, позволяющей в режиме реального времени идентифицировать возникающие повреждения с последующим сопоставлением выраженности морфологических изменений, даёт возможность интраоперационно прогнозировать возможность развития несостоятельности хирургического шва.

Серия экспериментов с моделированием локальной ишемии подтвердила возможность с помощью флуоресцентной ИЦЗ-ангиографии визуализировать проблемные участки перфузии, которые полностью соответствовали локализации моделирования ишемии и воспалительных изменений разной степени выраженности [27–29].

При обобщении данных групп с моделированием механической причины несостоятельности швов и интраскопическим введением красителей выраженные воспалительные изменения (интегративный показатель ≥ 6 баллов) отмечены в 10 случаях из 11, при этом положительный тест с ИЦЗ отмечен в 9 случаях, в то время как при использовании метиленового синего — лишь в 2, что демонстрирует большую информативность методики интраскопического введения ИЦЗ в «механических» моделях несостоятельности аппаратного шва по сравнению с введением метиленового синего.

В настоящей работе были определены формы свечения ИЦЗ в зависимости от модели несостоятельности, а именно: просачивание между прошитыми стенками желудка дистальнее линии аппаратного шва при моделировании несостоятельности путём разгибания скрепок и точечное просачивание вдоль внутреннего ряда скрепочного шва при моделировании несостоятельности путём использования кассет с меньшей высотой скрепок.

Полученные данные с большей долей вероятности позволят интраоперационно не только предпо-

ложить риск несостоятельности аппаратного шва, но и определить его возможную причину.

В большинстве случаев необходимая для принятия оперативного решения информация может быть получена при внутрископическом введении ИЦЗ, в том числе в проксимальной трети скобочной линии, где описана наибольшая частота (до 85%) несостоятельности аппаратных швов [23]. Кроме того, известно, что 24–28% бариатрических пациентов выполняются повторные вмешательства, имеющие более высокие риски развития несостоятельности, что определяет актуальность использования ИЦЗ для оценки особенностей и адекватности кровоснабжения, а также определения герметичности соединяемых тканей [16, 23].

Ограничения исследования

Эксплораторный дизайн исследования не предполагал анализа чувствительности и специфичности исследуемых методик.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование флуоресцентного красителя ИЦЗ позволяет определить невидимые при обычном освещении изменения в области степлерной линии, которые потенциально могут привести к развитию несостоятельности аппаратного шва при продольной резекции желудка. Способ ИЦЗ-визуализации обладает существенно большей чувствительностью по сравнению с методикой диагностики с применением метиленового синего.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме № 26 «Разработка и доклиническое тестирование технологий флуоресцентной визуализации патологических процессов в хирургии».

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

Вклад авторов. А.А. Ковалев, О.В. Корнюшин — планирование и проведение опытов, подготовка к публикации; Г.В. Папаян — проведение опытов, научное руководство; В.В. Маслей — проведение опытов; А.Е. Неймарк — научное руководство, подготовка к публикации; И.А. Зелинская — обработка результатов; Я.Г. Торопова, А.В. Старжевская — подготовка к публикации; Н.Ю. Семенова — гистологические исследования

и их оценка, подготовка к публикации; В.А. Цинзерлинг — оценка гистологических данных и подготовка к публикации; И.Н. Данилов — научное руководство. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out within the framework of the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation on topic No. 26: “Development and pre-clinical testing of technologies for fluorescent visualization of pathological processes in surgery”.

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

Authors' contribution. A.A. Kovalev, O.V. Kornushin — planning and conducting experiments, preparing for publication; G.V. Papayan — conducting experiments, scientific guidance; V.V. Maslei — conducting experiments; A.E. Neimark — scientific guidance, preparation for publication; I.A. Zelinskaya — processing the results; Ya.G. Toropova, A.V. Starzhevskaya — preparation for publication; N.Yu. Semenova — histological studies and their evaluation, preparation for publication; V.A. Zinserling — evaluation of histological data, preparation for publication; I.N. Danilov — scientific guidance. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gagner M. The future of sleeve gastrectomy. *Eur Endocrinol.* 2016;12(1):37–38. doi: 10.17925/EE.2016.12.01.37
2. Thaher O, Driouch J, Hukauf M, et al. Is development in bariatric surgery in Germany compatible with international standards? A review of 16 years of data. *Updates Surg.* 2022;74(5): 1571–1579. EDN: DLUXLY doi: 10.1007/s13304-022-01349-8
3. Csendes A, Braghetto I, León P, Burgos AM. Management of leaks after laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with obesity. *World J Gastrointestinal Surg.* 2010;14(9):1343–1348. EDN: LMFTAG doi: 10.1007/s11605-010-1249-0
4. Jurovich C, Thalheimer A, Seyfried F, et al. Gastric leakage after sleeve gastrectomy-clinical presentation and therapeutic options. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(7):981–987. EDN: OFVBQN doi: 10.1007/s00423-011-0800-0
5. Ali M, El Chaar M, Ghiassi S, et al.; American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery updated position statement on sleeve gastrectomy as a bariatric

- procedure. *Surg Obesity Related Dis.* 2017;13(10):1652–1657. doi: 10.1016/j.soard.2017.08.007
6. Márquez MF, Ayza MF, Lozano RB, et al. Gastric leak after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obesity Surg.* 2010;20(9):1306–1311. EDN: HIMCGO doi: 10.1007/s11695-010-0219-7
 7. Baker RS, Foote J, Kemmeter P, et al. The science of stapling and leaks. *Obesity Surg.* 2004;14(10):1290–1298. EDN: XTXKRO doi: 10.1381/0960892042583888
 8. De la Matta-Martin M, Acosta-Martinez J, Morales-Conde S, Herrera-González A. Perioperative morbi-mortality associated with bariatric surgery: From systematic biliopancreatic diversion to a tailored laparoscopic gastric bypass or sleeve gastrectomy approach. *Obesity Surg.* 2012;22(7):1001–1007. doi: 10.1007/s11695-012-0653-9
 9. Sethi M, Zagzag J, Patel K, et al. Intraoperative leak testing has no correlation with leak after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Endoscopy.* 2016;30(3):883–891. EDN: MQQCIB doi: 10.1007/s00464-015-4286-7
 10. Alizadeh RF, Li S, Inaba C, et al. Risk factors for gastrointestinal leak after bariatric surgery: MBASQIP analysis. *J Am College Surg.* 2018;227(1):135–141. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.03.030
 11. Yolsuriyanwong K, Ingviya T, Kongkamol C, et al. Effects of intraoperative leak testing on postoperative leak-related outcomes after primary bariatric surgery: An analysis of the MBASQIP database. *Surg Obesity Related Dis.* 2019;15(9):1530–1540. doi: 10.1016/j.soard.2019.06.008
 12. Jung JJ, Jackson T, Gordon L, Hutter MM. Intraoperative leak test is associated with lower postoperative bleed rate in primary sleeve gastrectomy: A propensity matched analysis of primary and revision bariatric surgery using the MBASQIP database. *Surg Endoscopy.* 2022;36(1):753–763. EDN: FLNAWC doi: 10.1007/s00464-020-08264-2
 13. Papayan G, Akopov A. Potential of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in experimental and clinical practice. *Photodiagnosis Photodynamic Ther.* 2018;(24):292–299. EDN: LAHJHQ doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.10.011
 14. Pavone G, Fersini A, Pacilli M, et al. Anastomotic leak test using indocyanine green during laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: A cohort study. *Ann Med Surg.* 2022;84:104939. EDN: JCSQHW doi: 10.1016/j.amsu.2022.104939
 15. Pavone G, Fersini A, Pacilli M, et al. Can indocyanine green during laparoscopic sleeve gastrectomy be considered a new intraoperative modality for leak testing? *BMC Surg.* 2022;22(1):341. EDN: FAKARQ doi: 10.1186/s12893-022-01796-5
 16. Mangano A, Valle V, Dreifuss NH, et al. Role of Indocyanine Green (ICG)-enhanced fluorescence in primary and revisional bariatric surgery: Narrative overview of selected literature and intraoperative surgical videos. *Surg Technol Int.* 2022;40:79–84. doi: 10.52198/22.STI.40.GS1517
 17. Ortega CB, Guerron AD, Yoo JS. The use of fluorescence angiography during laparoscopic sleeve gastrectomy. *J Society Laparoendoscopic Surg.* 2018;22(2):e2018.00005. doi: 10.4293/JLSLS.2018.00005
 18. Kalmar CL, Reed CM, Peery CL, Salzberg AD. Intraluminal indocyanine green for intraoperative staple line leak testing in bariatric surgery. *Surg Endoscopy.* 2020;34(9):4194–4199. EDN: TYKNME doi: 10.1007/s00464-020-07606-4
 19. Hagen ME, Diaper J, Douissard J, et al. Early experience with intraoperative leak test using a blend of methylene blue and indocyanine green during robotic gastric bypass surgery. *Obesity Surg.* 2019;29(3):949–952. EDN: DRFFZJ doi: 10.1007/s11695-018-03625-2
 20. Gumbs AA, Gagner M, Dakin G, Pomp A. Sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obesity Surg.* 2007;17(7):962–969. doi: 10.1007/s11695-007-9151-x
 21. Патент РФ на изобретение № RU 2707377 C1. Ковалев А.А., Корнюшин О.В., Папаян Г.В., и др. Способ интраоперационной визуализации нарушения герметичности аппаратного шва при продольной резекции желудка. [Patent RUS № RU 2707377 C1. Kovalev AA, Korniyushin OV, Papayan GV, et al. Method for intraoperative visualization of breach of tightness of a machine stitch in longitudinal gastrectomy. (In Russ.)] Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2707377C1/ru>. Дата обращения: 15.08.2024.
 22. Carrano FM, Di Lorenzo N. The use of indocyanine green in bariatric surgery: A systematic review. *J Gastric Surg.* 2020;2(2):41–44. doi: 10.36159/jgs.v2i2.47
 23. Hsu A, Mu SZ, James A, et al. Indocyanine green in bariatric surgery: A systematic review. *Obesity Surg.* 2023;33(11):3539–3544. EDN: OCMSFW doi: 10.1007/s11695-023-06801-1
 24. Henne-Bruns D, Kreischer HP, Schmiegelow P, Kremer B. Reinforcement of colon anastomoses with polyglycolic acid mesh: An experimental study. *Eur Surg Res.* 1990;22(4):224–230. doi: 10.1159/000129105
 25. Hoepfner J, Crnogorac V, Hopt UT, Weiser HF. The pig as an experimental model for colonic healing study of leakage and ischemia in colonic anastomosis. *J Investigative Surg.* 2009;22(4):281–285. doi: 10.1080/08941930903040098
 26. Nordentoft T, Sørensen M. Leakage of colon anastomoses: Development of an experimental model in pigs. *Eur Surg Res.* 2007;39(1):14–16. doi: 10.1159/000096975
 27. Frattini F, Lavazza M, Mangano A, et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence in laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obesity Surg.* 2015;25(5):949–950. EDN: HOWJFI doi: 10.1007/s11695-015-1640-8
 28. Billy H, Jones G. Indocyanine green mesenteric angiography as an intraoperative assessment of bowel perfusion in revisional and primary bariatric operations. Assessment of 50 cases, operative findings and surgical interventions taken. *Surg Obesity Related Dis.* 2019;15(10):S228. doi: 10.1016/j.soard.2019.08.488
 29. Di Furia M, Romano L, Salvatorelli A, et al. Indocyanine green fluorescent angiography during laparoscopic sleeve gastrectomy: Preliminary results. *Obesity Surg.* 2019;29(12):3786–3790. EDN: OTVGYN doi: 10.1007/s11695-019-04085-y

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Ковалев Александр Андреевич;

адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург,

ул. Аккуратова, д. 2;

ORCID: 0000-0002-6112-1805;

eLibrary SPIN: 4296-9290;

e-mail: yathr@mail.ru

Соавторы:

Корнюшин Олег Викторович, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0003-3454-4690;

eLibrary SPIN: 4525-2712;

e-mail: o.kornyushin@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Aleksandr A. Kovalev, MD;

address: 2 Akkuratova street, 197341 Saint Petersburg,

Russia;

ORCID: 0000-0002-6112-1805;

eLibrary SPIN: 4296-9290;

e-mail: yathr@mail.ru

Co-authors:

Oleg V. Korniyushin, MD, PhD, Associate Professor;

ORCID: 0000-0003-3454-4690;

eLibrary SPIN: 4525-2712;

e-mail: o.kornyushin@gmail.com

Папаян Гарри Вазгенович, канд. тех. наук;
ORCID: 0000-0002-6462-9022;
eLibrary SPIN: 7327-7837;
e-mail: pgarry@mail.ru

Маслей Виталий Васильевич;
ORCID: 0000-0002-1278-0986;
e-mail: vitalijmaslej04@gmail.com

Неймарк Александр Евгеньевич,
канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-4925-0126;
eLibrary SPIN: 6554-3217;
e-mail: sas_spb@mail.ru

Зелинская Ирина Александровна;
ORCID: 0000-0002-1971-3444;
eLibrary SPIN: 1203-7167;
e-mail: irina.selinskaja@gmail.com

Торопова Яна Геннадьевна, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1629-7868;
eLibrary SPIN: 2020-4213;
e-mail: yana.toropova@mail.ru

Семенова Наталья Юрьевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-4069-0678;
eLibrary SPIN: 3566-4723;
e-mail: natyciel87@gmail.com

Цинзерлинг Всеволод Александрович,
д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7361-1927;
eLibrary SPIN: 4601-1482;
e-mail: zinserling@yandex.ru

Старжевская Анастасия Валерьевна;
ORCID: 0000-0003-0057-8710;
eLibrary SPIN: 4234-1070;
e-mail: nastya.starzhevskaya@mail.ru

Данилов Иван Николаевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-9540-7812;
eLibrary SPIN: 3267-5056;
e-mail: ivandaniilov75@mail.ru

Garry V. Papayan, Cand. Sci. (Technology);
ORCID: 0000-0002-6462-9022;
eLibrary SPIN: 7327-7837;
e-mail: pgarry@mail.ru

Vitaliy V. Masley, MD;
ORCID: 0000-0002-1278-0986;
e-mail: vitalijmaslej04@gmail.com

Aleksandr E. Neimark, MD, PhD,
Associate Professor;
ORCID: 0000-0003-4925-0126;
eLibrary SPIN: 6554-3217;
e-mail: sas_spb@mail.ru

Irina A. Zelinskaya;
ORCID: 0000-0002-1971-3444;
eLibrary SPIN: 1203-7167;
e-mail: irina.selinskaja@gmail.com

Yana G. Toropova, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0003-1629-7868;
eLibrary SPIN: 2020-4213;
e-mail: yana.toropova@mail.ru

Natalia Yu. Semenova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-4069-0678;
eLibrary SPIN: 3566-4723;
e-mail: natyciel87@gmail.com

Vsevolod A. Zinserling, MD, PhD,
Professor;
ORCID: 0000-0001-7361-1927;
eLibrary SPIN: 4601-1482;
e-mail: zinserling@yandex.ru

Anastasia V. Starzhevskaya;
ORCID: 0000-0003-0057-8710;
eLibrary SPIN: 4234-1070;
e-mail: nastya.starzhevskaya@mail.ru

Ivan N. Danilov, MD, PhD;
ORCID: 0000-0001-9540-7812;
eLibrary SPIN: 3267-5056;
e-mail: ivandaniilov75@mail.ru

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ ТИМЭКТОМИИ ИЗ ЕДИНОГО СУБКСИФОИДАЛЬНОГО ДОСТУПА

Е.А. Епифанцев¹, В.Ю. Грицун¹, Ю.А. Хабаров¹, Ю.В. Иванов^{1, 2}

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия;

² Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Торакоскопическая тимэктомия из бокового межрёберного доступа при неинвазивных опухолях тимуса является общепринятой методикой. Чаще всего используется трёхпортовая и однопортовая техника. По мере накопления опыта стало очевидно, что межрёберный доступ имеет ряд недостатков, таких как неудовлетворительная визуализация противоположного нерва и шейной порции тимуса, возможность формирования хронического болевого синдрома. Одним из возможных решений данного вопроса может быть использование субкисфоидального доступа. **Цель исследования** — оценка непосредственных результатов использования единого субкисфоидального доступа при торакоскопической тимэктомии у больных с неинвазивными эпителиальными опухолями тимуса. **Методы.** Проанализирован опыт лечения 14 пациентов, перенёвших торакоскопическую тимэктомию из единого субкисфоидального доступа при неинвазивных эпителиальных опухолях тимуса. Возраст больных составил от 24 до 70 лет (медиана 42 года); женщин было 9 (64,3%), мужчин — 5 (35,7%). У всех пациентов на момент проведения оперативного лечения выявлена I стадия заболевания. Минимальный размер удалённой тимомы в исследовании составил 15 мм, максимальный — 65 мм, медиана 38 мм. **Результаты.** Две операции (14,3%) были сопряжены с техническими сложностями ввиду наличия спаечного процесса после ранее перенесённого воспаления лёгких, что обусловило более выраженную интраоперационную кровопотерю, которая составила 200 мл. Продолжительность операций варьировала от 60 до 180 минут, медиана 82,5 минуты. В большинстве случаев (97,6%) уровень болевого синдрома не превышал 4 баллов по визуальной аналоговой шкале боли. В послеоперационном периоде наблюдали одно хирургическое осложнение — формирование ретростернальной гематомы; летальных исходов не было. **Заключение.** Торакоскопическая тимэктомия из единого субкисфоидального доступа является обоснованным вариантом при неинвазивных эпителиальных опухолях тимуса. Данный способ позволяет выполнить операцию в полном объёме, не нарушая при этом онкологических принципов. Доказано, что при опухолях размером до 65 мм данная методика не приводит к увеличению продолжительности операции и увеличению интраоперационных осложнений.

Ключевые слова: тимома; эпителиальные опухоли тимуса; торакоскопическая тимэктомия; тимэктомия из субкисфоидального доступа.

Для цитирования:

Епифанцев Е.А., Грицун В.Ю., Хабаров Ю.А., Иванов Ю.В. Первый опыт торакоскопической тимэктомии из единого субкисфоидального доступа. *Клиническая практика*. 2024;15(3):40–48. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract632297>

Поступила 20.05.2024

Принята 18.07.2024

Опубликована online 21.08.2024

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время использование минимально инвазивных технологий является золотым стандартом в хирургии вилочкой железы. Согласно разным исследованиям [1–10], торакоскопическая тимэктомия характеризуется лучшими непосредственными и отдалёнными результатами в сравнении с классическими открытыми методами (стернотомия, торакотомия). По мере накоп-

ления опыта стало очевидно, что межрёберный доступ имеет ряд недостатков основными из которых являются неудовлетворительная визуализация противоположного диафрагмального нерва и шейной порции тимуса, возможность формирования хронического болевого синдрома [4, 11–14]. Одним из возможных решений данного вопроса может быть использование субкисфоидального доступа [11, 14]. Впервые методика была примене-

THE FIRST EXPERIENCE OF THORACOSCOPIC THYMECTOMY FROM A UNIFIED SUBXIPHOID ACCESS

E.A. Epifantsev¹, V.Yu. Gritsun¹, Yu.A. Khabarov¹, Yu.V. Ivanov^{1, 2}

¹ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia;

² Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Thoracoscopic thymectomy performed with using the lateral intercostal access in cases of non-invasive thymic tumors is the commonly used technique. Most frequently, the three-port and the single-port techniques are used. As the experience was accumulating, it became evident that the intercostal access has a number of disadvantages, such as unsatisfactory visualization of the nerve on the opposite side and of the cervical portion of the thymus, along with a probably of developing chronic pain syndrome. One of the possible solutions for this issue can include the use of sub-xyphoid access. **AIM:** An evaluation of direct results obtained when using the unified sub-xyphoid access during thoracoscopic thymectomy in patients with non-invasive epithelial thymic tumors. **METHODS:** An experience was analyzed that was gained after the treatment of 14 patients undergoing thoracoscopic thymectomy using the unified sub-xyphoid access for non-invasive epithelial tumors of the thymus. The age of the patients ranged from 24 to 70 years (median — 42 years); 9 of them were females (64.3%) and 5 were males (35.7%). In all the patients, at the moment of surgical treatment, stage I disease was diagnosed. The minimal dimension of the excised thymoma in this research was 15 mm with the maximal dimension being 65 mm, the median value was 38 mm. **RESULTS:** Two surgeries (14.3%) were accompanied with technical difficulties due to the presence of an adhesion process after a previous episode of pulmonary inflammation, which resulted in more significant intraoperative blood loss, which was 200 ml. The surgery duration varied from 60 to 180 minutes with the median of 82.5 minutes. In the majority of cases (97.6%), the pain syndrome level did not exceed 4 points of the visual analogue scale for pain. During the postoperative period, a single surgical complication was reported — the development of the retrosternal hematoma; no fatal outcomes were reported. **CONCLUSION:** The thoracoscopic thymectomy from the unified sub-xyphoid access is a justified option for cases of non-invasive epithelial thymic tumors. This method allows for performing the surgery in full range, not violating the oncology principles. It was proven that, for tumors measuring up to 65 mm, this method does not result in an increase in surgery duration or an increase in the rates of intraoperative complications.

Keywords: thymoma; epithelial tumors; thoracoscopic thymectomy; thymectomy from subxyphoid access.

For citation:

Epifantsev EA, Gritsun VYu, Khabarov YuA, Ivanov YuV. The first experience of thoracoscopic thymectomy from a unified subxiphoid access. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):40–48. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract632297>

Submitted 20.05.2024

Revised 18.07.2024

Published online 21.08.2024

на в 1999 году группой японских хирургов под руководством Т. Kido [15] при патологии вилочковой железы, и в настоящий момент является одной из альтернатив при доступе к опухолям переднего средостения.

Цель исследования — оценить непосредственные результаты использования субксифоидально-го доступа у больных с неинвазивными эпителиальными опухолями тимуса.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование является одноцентровым ретроспективным наблюдательным.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 18 до 80 лет; подтверждённая эпителиальная опухоль тимуса I и II стадии; отсутствие миастении.

Критерии исключения: эпителиальная опухоль тимуса III и IV стадии; наличие операций на органах грудной клетки в анамнезе.

Условия проведения

Все операции выполнены на базе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва).

Продолжительность исследования

Проанализированы непосредственные результаты торакоскопической тимэктомии, выполненной из единого субкисфоидального доступа при неинвазивных эпителиальных опухолях тимуса в отделении хирургии № 1 ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в период с января 2021 по март 2024 года.

Описание медицинского вмешательства

Пациенты прооперированы с использованием единого субкисфоидального доступа при эпителиальных опухолях тимуса. Показаниями к использованию единого субкисфоидального доступа считали наличие опухоли переднего средостения I или II стадии, отсутствие операций на органах грудной клетки в анамнезе, отсутствие миастении. Всем

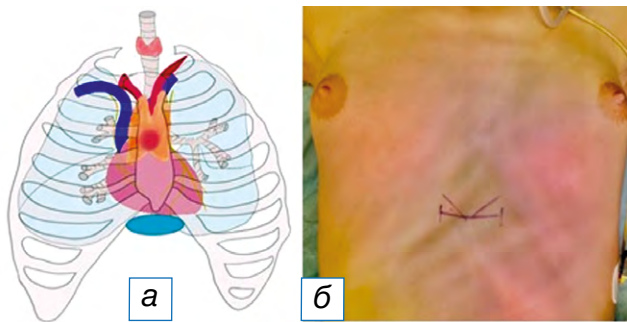


Рис. 1. Схема доступа при торакоскопической тимэктомии из единого субкисфоидального доступа (а) и предоперационная разметка единого субкисфоидального доступа (б).

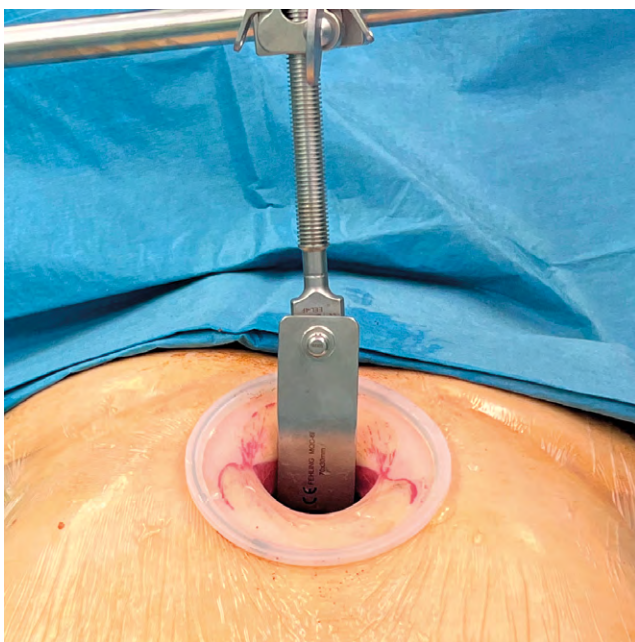


Рис. 2. Внешний вид установленного стернального ретрактора с раневым протектором.

больным выполнен стандартный объем предоперационного обследования, указанный в национальных клинических рекомендациях. Все операции выполнялись под общим обезболиванием с использованием однопросветной вентиляции лёгких, без использования карбокситорака.

Оперативная техника. Пациента укладывали на операционный стол в положении на спине с разведением нижних конечностей. Оперирующий хирург располагался между ног, ассистент — с правой стороны от пациента. Выполняли поперечный разрез длиной 4 см, на 2 см ниже мечевидного отростка (рис. 1). В ряде случаев разрез может быть увеличен до 6 см для эвакуации препарата с опухолью свыше 6 см. Учитывая, что в нашем исследовании максимальный размер опухоли составлял 65 мм, увеличение доступа не производилось.

В целях удобства расположения стернального ретрактора и создания экспозиции возможно удаление мечевидного отростка. В нашем исследовании мечевидный отросток был удалён в 2 случаях по причине астенического типа телосложения пациентов.

При выполнении субкисфоидального доступа осуществляли разделение тканей тупым путём позади грудины с целью обеспечения места для раневого протектора и расположения стернального крючка (рис. 2) для создания дополнительного ретростернального пространства (Патент на полезную модель № 225786 от 06.05.2024 «Стернальный ретрактор для субкисфоидального доступа» [16]. Данная полезная модель отличается от аналогов наличием выемки под видеокамеру на рабочей части, что обеспечивает лучший обзор в условиях ограниченного пространства).

Далее производили вскрытие обеих плевральных полостей с поиском основных анатомических ориентиров — диафрагмальных нервов, верхней полой вены и плечеголовной вены (рис. 3). Расположение инструментов осуществлялось следующим образом: камера — посередине порта, ультразвуковой скальпель — в правой половине раны, зажим — в левой половине раны.

Диссекция тканей осуществлялась вдоль обоих диафрагмальных нервов (рис. 4), после чего производилось выделение плечеголовной вены с обработкой тимической вены (рис. 5). Сосуды диаметром свыше 5 мм предпочитали обрабатывать с помощью клипс. Важным этапом операции являлось выделение шейной порции тимуса. Задача

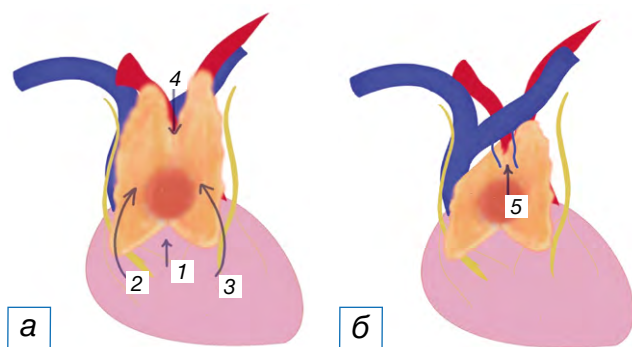


Рис. 3. Торакоскопическая тимэктомия из единого субсифоидального доступа. Схема операции (а, б). 1 — отделение ткани тимуса от перикарда; 2 — отделение ткани тимуса вдоль правого диафрагмального нерва; 3 — отделение ткани тимуса вдоль левого диафрагмального нерва; 4 — выделение шейной порции тимуса; 5 — обработка тимических вен.

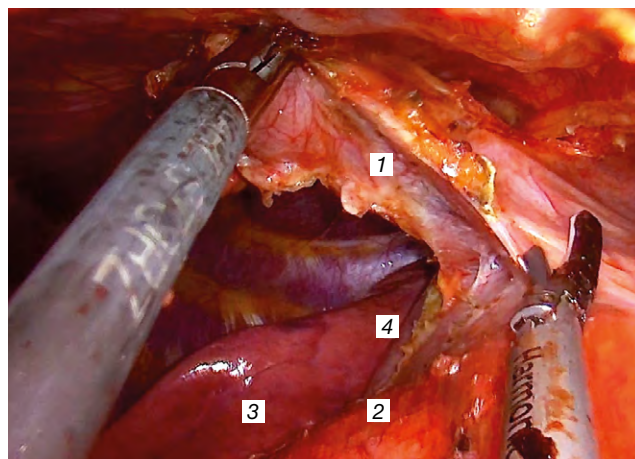


Рис. 4. Торакоскопическая тимэктомия из единого субсифоидального доступа. Этап отделения перикарда. 1 — тимическая клетчатка; 2 — перикард; 3 — правое легкое; 4 — верхняя полая вена.

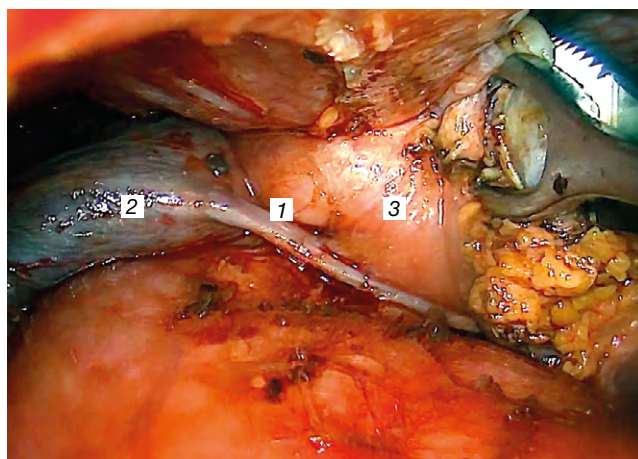


Рис. 5. Торакоскопическая тимэктомия из единого субсифоидального доступа. Этап выделения плечеголовных и тимических вен. 1 — тимическая вена; 2 — плечеголовная вена; 3 — шейная часть правой доли тимуса.



Рис. 6. Набор инструментов для минимальной инвазивной торакоскопии (Scanlan Int., ThoraGate Geister Medizintechnik GMBH, Германия).

оперативного вмешательства заключалась в удалении всей тимической клетчатки с опухолью.

Во время операции использовался инструмент, специально разработанный для минимально инвазивной торакоскопии (рис. 6). Диссекцию тканей осуществляли с использованием ультразвукового скальпеля (Harmonic Ethicon). Оперативное вмешательство завершали установкой однопросветного дренажа диаметром 20 Fr к апертуре левой половины грудной клетки, который выводили через рану (рис. 7, 8).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (протокол № 5 от 19.12.2019).

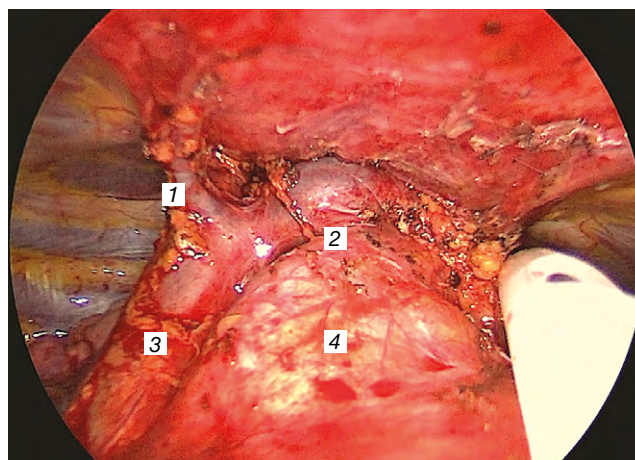


Рис. 7. Торакоскопическая тимэктомия из единого субсифоидального доступа. Окончательный вид операции. 1 — внутренняя грудная вена; 2 — плечеголовная вена; 3 — верхняя полая вена; 4 — перикард.



Рис. 8. Торакоскопическая тимэктомия из единого субксийоидального доступа. Внешний вид раны в первые послеоперационные сутки.

Статистический анализ

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов описательной статистики. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 26 (StatSoft Inc., США). В случае описания количественных показателей полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчёт средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), а также медианы и интерквартильного разброса (Me [$Q1$; $Q3$]). Номи-

нальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (n , %).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Прооперированы 14 пациентов с использованием единого субксийоидального доступа при эпителиальных опухолях тимуса. Возраст больных — от 24 до 70 лет, медианный — 42 года. Женщин было 9 (64,3%), мужчин — 5 (35,7%). У всех пациентов на момент проведения оперативного лечения выявлена I стадия заболевания. В табл. 1 представлена общая характеристика распределения пациентов в зависимости от стадии процесса, размеров опухоли и наличия сопутствующей патологии. Морфологические типы опухолей, характерные в целом для пациентов, перенёсших тимэктомию из единого субксийоидального доступа, представлены в табл. 2.

Основные результаты исследования

Проведён анализ непосредственных результатов тимэктомии из единого субксийоидального доступа (табл. 3). Минимальный размер удалённой тимомы в исследовании составил 15 мм, максимальный — 65 мм, медиана 38 мм. Две операции

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания и сопутствующей патологии

Параметр	Единый субксийоидальный доступ $n=14$
Возраст, лет (Me [$Q1$; $Q3$])	42,0 [39,5; 51,75]
Пол, n (%)	Мужской — 5 (35,7) Женский — 9 (64,3)
Сопутствующие заболевания, n (%)	11 (78,6)
Гипертоническая болезнь, n (%)	8 (57,1)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких, n (%)	1 (7,1)
Рак щитовидной железы, n (%)	1 (7,1)
Пневмония в анамнезе, n (%)	7 (50)
Стадия болезни (классификация TNM), n (%)	T1aN0M0 — 14 (100)

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от пола и морфологического типа опухоли, n (%)

Морфологический тип опухоли	Мужчины	Женщины	Всего
AB	3 (50)	3 (50)	6 (42,9)
B1	1 (20)	4 (80)	5 (35,7)
B2	1 (33,3)	2 (66,77)	3 (21,4)
Всего	5 (35,7)	9 (64,3)	14 (100)

Таблица 3

Анализ непосредственных результатов торакоскопической тимэктомии из единого субкисфоидального доступа

Параметр	Однопортовый доступ n=14
Длительность операции, мин (Me [Q1; Q3])	75 [70; 87,5]
Объём кровопотери, мл (Me [Q1; Q3])	50,0 [7,5; 50]
Размер опухоли, мм (Me [Q1; Q3])	38 [35; 48,5]
Интраоперационный спаечный процесс, частота развития, n (%)	2 (14,3)
Частота развития ретростернальных гематом в послеоперационном периоде, n (%)	1 (7,1)
Длительность дренирования, сут (Me [Q1; Q3])	1,0 [1,0; 1,0]
Послеоперационный койко-день, сут (Me [Q1; Q3])	3,0 [3,0; 3,0]

(14,3%) были сопряжены с техническими сложностями ввиду наличия спаечного процесса после ранее перенесённого воспаления лёгких, что обусловило более выраженную интраоперационную кровопотерю, которая составила по 200 мл в обоих случаях.

Продолжительность операции составила от 60 до 180 минут, медиана 82,5 минуты. У 5 пациентов продолжительность оперативного лечения составила более 100 минут.

Длительность дренирования плевральной полости у 11 пациентов составила одни сутки, у 3 пациентов — двое суток.

В исследовании оценивали уровень болевого синдрома через 2 часа после проведённого оперативного лечения, в первые сутки после операции и после удаления дренажа. В большинстве случаев (97,6%) уровень болевого синдрома не превышал 4 баллов по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ). Единственно у 1 (7,1%) пациента было отмечено развитие болевого синдрома 5 баллов по ВАШ.

Стоит отметить, что для обезболивания не использовались наркотические препараты. Пациенты, перенёвшие торакоскопическую тимэктомию из единого субкисфоидального доступа, находились в стационаре от 3 до 4 дней, медиана 3 дня.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время торакоскопическая тимэктомия является золотым стандартом в лечении неинвазивных эпителиальных опухолей тимуса. Одним из возможных доступов является субкисфоидальный, который характеризуется отсутствием пересечения межрёберных нервов и возможностью проведения операции без отдельной интубации

[11, 12, 17–19]. Данный способ позволяет в полной мере выполнить ревизию переднего средостения, зоны аортального окна, при необходимости выполнить диссекцию медиастинальных лимфатических узлов с обеих сторон.

Впервые данные о возможности использования субкисфоидального доступа при патологических новообразованиях переднего средостения, как уже сообщалось, были получены в 1999 году. Группа японских хирургов под руководством Т. Kido представила свой опыт выполнения субкисфоидального доступа с использованием стернолифта при опухолях переднего средостения [15].

В 2012 году Т. Suda и соавт. [20] опубликовали возможность применения единого субкисфоидального доступа при заболеваниях вилочковой железы. В настоящее время накоплен определённый опыт, который показал эффективность данного подхода при новообразованиях вилочковой железы. Так, в метаанализе от 2024 года J. Wang и соавт. [21] были выявлены достоверные различия единого субкисфоидального доступа с торакоскопической трёхпортовой методикой по времени дренирования плевральной полости и уровню болевого синдрома.

На сегодняшний день предложены различные модификации субкисфоидального доступа, которые отличаются между собой в основном по количеству установленных портов и способу создания дополнительного операционного пространства. Сторонники многопортовой субкисфоидальной тимэктомии используют установку дополнительных 5 мм портов в межрёберных промежутках или подрёберном пространстве. По их мнению, учитывая, что длина межреберья составляет в среднем

10 мм, установка 5 мм порта не приводит к повреждению межрёберного нерва, а дополнительные порты позволяют более комфортно выполнить оперативное вмешательство [22–25]. При данной модификации субкисфоидаальный доступ фактически используется как порт для расположения видеокамеры и как место, через которое будет производиться извлечение препарата.

В противоположность многопортовой технике, как естественное продолжение однопортовых торакоскопических операций существует модификация единого субкисфоидаального доступа. При данном доступе все инструменты и видеокамера заводятся через единственный порт размером до 4 см. Приверженцы данной модификации хирургического доступа считают, что такой подход может обеспечить наилучший косметический эффект и минимизировать риск развития хронического болевого синдрома [26–28]. Единственным относительным недостатком данной методики является необходимость использования специальных инструментов с параллельной передачей и наличием анатомического изгиба; также для использования данной модификации необходим опыт выполнения однопортовых торакоскопических операций, что может увеличить кривую обучения. В целях увеличения оперативного пространства имеются два разных способа: формирование карбокситоракса или использование различных систем для подъёма грудины. Существенных отличий между этими методиками нет, и в основном их использование продиктовано лишь предпочтением хирурга.

Наш выбор единого субкисфоидаального доступа продиктован стремлением к наименьшей интраоперационной травматизации и, как следствие, уменьшению койко-дня. Представленные нами результаты являются пилотными и фактически отображают кривую обучения при внедрении новой методики в рутинную практику. Мы не получили каких-либо значимых осложнений, а продолжительность как самого хирургического вмешательства, так и последующего пребывания в стационаре соответствовала таковым параметрам в зарубежной и отечественной литературе. Всё вместе это свидетельствует о безопасности субкисфоидаального доступа и позволяет использовать данную методику в дальнейшем. С накоплением достаточного количества материала станет возможным проведение более полноценной сравнительной оценки преимуществ и недостатков анализируемого хирургического доступа.

Нежелательные явления

Послеоперационное осложнение развилось у 1 (7,1%) пациента. Данное осложнение хоть и носило хирургический характер (ретростеральная гематома), но не потребовало активных действий. Терапевтических осложнений не было.

Послеоперационная летальность в данном исследовании отсутствовала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение торакоскопической тимэктомии из единого субкисфоидаального доступа является обоснованным вариантом при неинвазивных эпителиальных опухолях тимуса. Доказано, что использование единого субкисфоидаального доступа при опухолях размером до 65 мм не приводит к увеличению продолжительности операции и увеличению интраоперационных осложнений. Преимуществом данной методики являются меньшая травма грудной клетки, отсутствие необходимости раздельной интубации, лучшая визуализация противоположного диафрагмального нерва.

Полученные нами данные позволяют рекомендовать выполнение тимэктомии из единого субкисфоидаального доступа при неинвазивных опухолях тимуса в условиях специализированных отделений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. *Е.А. Епифанцев* — выполнение хирургических операций у пациентов, общая концепция, обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи, поисково-аналитическая работа; *В.Ю. Грицун* — выполнение хирургических операций у пациентов, поисково-аналитическая работа; *Ю.А. Хабаров* — выполнение хирургических операций у пациентов, поисково-аналитическая работа; *Ю.В. Иванов* — общая концепция, руководство лечением пациентов и обсуждение результатов исследования, редактирование текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. E.A. Epifantsev — performing surgical operations on patients general concept, processing and discussion of research results, manuscript writing; V.Yu. Gritsun — performing surgical operations on patients, search and analytical work; Yu.A. Khabarov — performing surgical operations on patients, search and analytical work; Yu.V. Ivanov — general concept, management of patient treatment and discussion of study results, 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Yang CJ, Hurd J, Shah SA, et al. A national analysis of open versus minimally invasive thymectomy for stage I to III thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;160(2):555–567.e15. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.114
- Lee JO, Lee GD, Kim HR, et al. An overview of surgical treatment of thymic epithelial tumors in Korea: A retrospective multicenter analysis. *J Chest Surg.* 2022;55(2):126–142. doi: 10.5090/jcs.21.124
- Petroncini M, Solli P, Brandolini J, et al. Early postoperative results after thymectomy for thymic cancer: A single-institution experience. *World J Surg.* 2023;47:1978–1985. doi: 10.1007/s00268-023-06996-5
- Zhang S, Chen Z, Li B, et al. Efficiency of ectopic thymectomy by three surgical approaches in non-thymomatous myasthenia gravis. *Updates Surg.* 2022;74:1435–1443. doi: 10.1007/s13304-022-01295-5
- Qi K, Wang B, Wang B, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery thymectomy versus open thymectomy in patients with myasthenia gravis: A meta-analysis. *Acta Chirurgica Belgica.* 2016;116(5):282–288. doi: 10.1080/00015458.2016.1176419
- Chao YK, Liu YH, Hsieh MJ, et al. Long-term outcomes after thoracoscopic resection of stage I and II thymoma: A propensity-matched study. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(4):1371–1376. doi: 10.1245/s10434-014-4068-9
- Подобед А.В., Бамбиза А.В., Савченко А.Г. Видеоторакоскопическая тимэктомия в диагностике и лечении опухолей вилочковой железы // *Онкология и радиология Казахстана.* 2019. № 4. С. 28–30. [Podobed AV, Bambiza AV, Savchenko OG. Videothoracoscopic thymectomy for diagnostic and treatment of thymic tumors. *Oncology and Radiology of Kazakhstan.* 2019;(4):22–24]. EDN: MZDPRM
- Подобед А.В., Курчин В.П., Бамбиза А.В., и др. Сравнительный анализ непосредственных результатов видеоторакоскопических и открытых тимэктомий при лечении тимом I–II стадии // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2021. № 7. С. 31–35. [Podobed AV, Kurchin VP, Bambiza AV, et al. Comparative analysis of thoracoscopic and open thymectomy for thymoma stage I–II. *Pirogov Russ J Surg.* 2021;(7):31–35]. doi: 10.17116/hirurgia202105131
- Подобед А.В. Отдаленные результаты видеоторакоскопических тимэктомий в лечении тимом I–II стадии // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2021. № 8. С. 58–62. [Podobed AV. Long-term outcomes of thoracoscopic thymectomy for thymoma stage I–II. *Pirogov Russ J Surg.* 2021;(8):58–62]. doi: 10.17116/hirurgia202108158
- Курганов И.А., Панченков Д.Н., Богданов Д.Ю., и др. Сравнительный анализ результатов тимэктомии посредством видеоторакоскопического и транстернального доступов // *Эндоскопическая хирургия.* 2018. Т. 24, № 2. С. 21–29. [Kurganov IA, Panchenkov DN, Bogdanov DYU, et al. Comparative analysis of thymectomies through videothoracoscopic and transsternal approaches. *Endoscopic Surg.* 2018;24(2):21–29]. doi: 10.17116/endoskop201824221
- Aramini B, Fan J. Technique for myasthenia gravis: Subxiphoid approach. *Thorac Surg Clin.* 2019;29(2):195–202. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.12.010
- Li B, Niu L, Gu C, et al. Clinical analysis of subxiphoid vs. lateral approaches for treating early anterior mediastinal thymoma. *Front Surg.* 2022;9:984043. doi: 10.3389/fsurg.2022.984043
- Mao Y, Lan Y, Cui F, et al. Comparison of different surgical approaches for anterior mediastinal tumor. *J Thorac Dis.* 2020;12(10):5430–5439. doi: 10.21037/jtd-20-266
- Li J, Qi G, Liu Y, et al. Meta-analysis of subxiphoid approach versus lateral approach for thoracoscopic Thymectomy. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):89. doi: 10.1186/s13019-020-01135-w
- Kido T, Hazama K, Inoue Y, et al. Resection of anterior mediastinal masses through an infrasternal approach. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(1):263–265. doi: 10.1016/s0003-4975(98)01210-7
- Патент на полезную модель № RU225786 от 06.05.2024. Епифанцев Е.А., Грицун В.Ю., Кешвединова А.А., и др. Стеральный ретрактор для субкисфоидального доступа. [Patent RUS № RU225786 from 06.05.2024. Epifantsev EA, Gritsun VYu, Keshvedinova AA, et al. Sternal retractor for subxiphoidal access. (In Russ.)] Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU225786U1/ru>. Дата обращения: 15.07.2024.
- Cao P, Hu S, Qu W, et al. Subxiphoid-subcostal thoracoscopic thymectomy for seropositive myasthenia offers equivalent remission rates and potentially faster recovery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022;34(4):576–583. doi: 10.1093/icvts/ivab294
- Qiu Z, Chen L, Lin Q, et al. Perioperative outcomes and mid-term effects in performing video-assisted thoracoscopic extended thymectomy for myasthenia gravis: Subxiphoid versus right thoracic approaches. *J Thorac Dis.* 2020;12(4):1529–1539. doi: 10.21037/jtd.2020.03.43
- Suda T. Uniportal subxiphoid video-assisted thoracoscopic thymectomy. *J Vis Surg.* 2016;2:123. doi: 10.21037/jovs.2016.07.03
- Suda T, Sugimura H, Tochii D, et al. Single-port thymectomy through an infrasternal approach. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(1):334–336. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2011.08.047
- Wang J, Tong T, Zhang K, et al. Clinical study of thoracoscopic assisted different surgical approaches for early thymoma: A meta-analysis. *BMC Cancer.* 2024;24(1):92. doi: 10.1186/s12885-024-11832-7
- Пикин О.В., Рябов А.Б., Щербак Н.И., и др. Ретимэктомия субкисфоидальным доступом у больной с тимомой, ассоциированной с генерализованной формой миастении // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2022;11(1):50–54. [Pikin OV, Ryabov AB, Shcherbakova NI, et al. Subxiphoid rethymectomy in a female patient with thymoma associated with generalized myasthenia gravis. *P.A. Herzen J Oncology.* 2022;11(1):50–54]. doi: 10.17116/onkolog20221101150
- Дзидзава И.И., Дмитроченко И.В., Фуфаев Е.Е., и др. Случай тимомтимэктомии из комбинированного доступа // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2019. Т. 178, № 5. С. 103–106. [Dzidzava II, Dmitrochenko IV, Fufaev EE, et al. The clinical case of thymectomy using combined approaches. *Grekov's Bull Surg.* 2019;178(5):103–106]. doi: 10.24884/0042-4625-2019-178-5-103-106
- Lu Q, Zhao J, Wang J, et al. Subxiphoid and subcostal arch “Three ports” thoracoscopic extended thymectomy for myasthenia gravis. *J Thorac Dis.* 2018;10(3):1711–1720. doi: 10.21037/jtd.2018.02.11

25. Rao M, Salami A, Robbins A, et al. Subxiphoid-subcostal versus transthoracic thoracoscopic thymectomy: A safe and feasible approach. *JTCVS Tech.* 2022;16:172–181. doi: 10.1016/j.jtc.2022.08.017
26. Abu-Akar F, Gonzalez-Rivas D, Yang C, et al. Subxiphoid uniportal VATS for thymic and combined mediastinal and pulmonary resections: A two-year experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;31(3):614–619. doi: 10.1053/j.semtcvs.2019.02.016
27. Zieliński M, Rybak M, Solarczyk-Bombik K, et al. Subxiphoid uniportal VATS thymectomy. *J Vis Surg.* 2017;3:171. doi: 10.21037/jovs.2017.09.13
28. Liu Z, Zhang L, Tang W, et al. Non-intubated uniportal subxiphoid thoracoscopic extended thymectomy for thymoma associated with myasthenia gravis. *World J Surg Onc.* 2021; 19:342. doi: 10.1186/s12957-021-02430-z

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Епифанцев Евгений Андреевич;

адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28;

ORCID: 0000-0001-9768-7440;

eLibrary SPIN: 1820-2153;

e-mail: epifantsev.e@gmail.com

Соавторы:

Грицун Владимир Юрьевич;

ORCID: 0000-0001-7647-9853;

e-mail: ords1313@gmail.com

Хабаров Юрий Алексеевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-0114-3815;

e-mail: dr.khabarov@mail.ru

Иванов Юрий Викторович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-6209-4194;

eLibrary SPIN: 3240-4335;

e-mail: ivanovkb83@yandex.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Evgeny A. Epifantsev, MD;

address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0001-9768-7440;

eLibrary SPIN: 1820-2153;

e-mail: epifantsev.e@gmail.com

Co-authors:

Vladimir Yu. Gritsun, MD;

ORCID: 0000-0001-7647-9853;

e-mail: ords1313@gmail.com

Yuriy A. Khabarov, MD, PhD;

ORCID: 0000-0003-0114-3815;

e-mail: dr.khabarov@mail.ru

Yuriy V. Ivanov, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0001-6209-4194;

eLibrary SPIN: 3240-4335;

e-mail: ivanovkb83@yandex.ru

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО И МИГРЕНЬ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ, ВЛИЯНИЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЗАКРЫТИЯ

А.В. Белопасова¹, А.О. Чечеткин¹, В.Д. Мережко²

¹ Научный центр неврологии, Москва, Россия;

² Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Мигрень — хроническое нейрососудистое заболевание с высокой распространённостью и медико-социальной значимостью. Несмотря на более чем полувековую историю изучения заболевания, патогенез мигрени до конца не раскрыт. Результаты отдельных исследований демонстрируют взаимосвязь мигрени с наличием открытого овального окна и шунтирующего кровотока справа налево. **Цель исследования** — уточнение распространённости и клинических характеристик мигрени, а также влияния эндоваскулярной установки окклюдера открытого овального окна на течение мигрени в когорте пациентов, перенёсших ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии вследствие функционально значимого открытого овального окна.

Методы. Обследовано 97 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст $32,29 \pm 2,19$ года; 70,8% женщин), проходивших обследование в Научном центре неврологии с января 2018 по октябрь 2023 года. Все пациенты перенесли ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии, ассоциированный с наличием открытого овального окна и шунтом высокой функциональной значимости. Всем пациентам проводилась оценка состояний, ассоциированных с наличием открытого овального окна — мигрени с аурой и без ауры, уточнялись характеристики головной боли и влияние мигрени на социальную адаптацию. Эндоваскулярное вмешательство проведено 61 пациенту. Получены данные динамического обследования 36 пациентов, из них у 24 пациентов с мигренью были оценены характеристики головной боли до и после закрытия овального окна. **Результаты.** Среди когорты пациентов с открытым овальным окном с функционально значимым шунтом, перенёсших ишемический инсульт, распространённость мигрени составила 39,2% (без ауры — у 21 человека, или 55%; с аурой — у 17, или 45%), соотношение женщин и мужчин 1,9:1. Частота приступов головной боли составила 4 [1; 7] дня в месяц. Через 6 месяцев после установки окклюдера овального окна у пациентов с мигренью выявлено достоверное снижение частоты приступов головной боли с 4 [2; 24] до 2 [1; 5] дней в месяц ($p=0,009$); сокращение интенсивности боли с 7 [7; 9] до 3 [3; 7] баллов по визуальной аналоговой шкале оценки боли ($p=0,0001$); уменьшение степени влияния мигрени на повседневную активность пациентов с 20 [6; 89] до 17 [2; 26] баллов ($p=0,019$) согласно опроснику MIDAS. **Заключение.** Настоящее исследование подтвердило высокую распространённость мигрени в когорте пациентов с открытым овальным окном. Установка окклюдера привела к уменьшению частоты и интенсивности головной боли, уменьшению влияния мигрени на социальную адаптацию. Ограничением исследования стали небольшое число пациентов и отсутствие данных по остаточному шунтирующему кровотоку.

Ключевые слова: открытое овальное окно; мигрень; мигрень с аурой; ишемический инсульт; парадоксальная эмболия; право-левый шунт; установка окклюдера овального окна.

Для цитирования:

Белопасова А.В., Чечеткин А.О., Мережко В.Д. Открытое овальное окно и мигрень у пациентов, перенёсших ишемический инсульт: распространённость, патогенетическая взаимосвязь, влияние эндоваскулярного закрытия. *Клиническая практика*. 2024;15(3):49–59. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract634497>

Поступила 21.07.2024

Принята 07.08.2024

Опубликована online 07.08.2024

PATENT FORAMEN OVALE AND MIGRAINE IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS: INCIDENCE, PATHOGENETIC INTERRELATION AND THE EFFECTS OF ENDOVASCULAR CLOSURE

A.V. Belopasova¹, A.O. Chechetkin¹, V.D. Merezkhko²

¹ Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

² Tver State Medical University, Tver, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Migraine is a chronic neurovascular disease with high incidence rate and medical-social significance. Despite more than half a century of studying the disease, the pathogenesis of migraine is not yet completely clear. The results of separate research works demonstrate the inter-relation of migraine with the presence of patent foramen ovale and circulation shunting from the right side to the left one. **AIM:** Detailing the incidence rates and the clinical characteristics of migraine, as well as the effects of endovascular installation of the occluding device into the patent foramen ovale in terms of migraine course in a cohort of patients that had an ischemic stroke episode according to the mechanism of paradoxical embolism due to having a functionally significant patent foramen ovale.

METHODS: The examined population included 97 patients aged from 18 to 50 years old (mean age 32.29 ± 2.19 years; 70.8% females), undergoing examination procedures at the Research Center of Neurology from January 2018 until October 2023. All the patients previously had an ischemic stroke that had involved the mechanism of paradoxical embolism, associated with the presence of patent foramen ovale and high functional significance shunting. All the patients underwent an assessment of their conditions associated with the presence of a patent foramen ovale — migraine with or without aura, other procedures included the detailing of headache characteristics and of the effects of migraine on social adaptation. The endovascular intervention was performed in 61 patients. Dynamic follow-up data were obtained for 36 patients, of which 24 migraine patients had an assessment of headache characteristics before and after the foramen ovale closure. **RESULTS:** Within the cohort of patients with patent foramen ovale accompanied with functionally significant shunting and with a previous episode of ischemic stroke, the incidence of migraine was 39.2% (no aura — 21 patients or 55%; with aura — 17, or 45%), while the proportions of women and men being 1.9:1. The rate of headache attacks was 4 [1; 7] days per month. In 6 months after the installation of the foramen ovale occluder, migraine patients were showing a significant decrease in the rate of headache onsets from 4 [2; 24] to 2 [1; 5] days a month ($p=0.009$); a decrease was reported for pain intensity from 7 [7; 9] to 3 [3; 7] points of the visual analogue scale for pain ($p=0.0001$) along with a decrease in the degree of migraine affecting the patients' everyday activity from 20 [6; 89] to 17 [2; 26] points ($p=0.019$) of the MIDAS questionnaire. **CONCLUSION:** The present research has confirmed the high incidence found in a cohort of patients with patent foramen ovale. Installation of the occluder resulted in a decrease in the rate and intensity of headache along with a decrease of migraine affecting the social adaptation. The research limitations were a small number of patients and the absence of data on the residual shunting circulation.

Keywords: patent foramen ovale; migraine; migraine with aura; ischemic stroke; paradoxical embolism; right-left shunt; patent foramen ovale closure.

For citation:

Belopasova AV, Chechetkin AO, Merezkhko VD. Patent foramen ovale and migraine in ischemic stroke patients: incidence, pathogenetic interrelation and the effects of endovascular closure. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):49–59. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract634497>

Submitted 21.07.2024

Revised 07.08.2024

Published online 07.08.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Мигрень — распространённое неврологическое заболевание (у 12–15% населения), патогенез которого до конца не раскрыт [1, 2]. На протяжении последних десятилетий изучаются факторы, предрасполагающие к развитию цефалгии, одним из которых является наличие открытого овального отверстия.

Открытое овальное окно — форма внутрисердечной коммуникации, анатомически представляющая собою отверстие, расположенное в центральной части межпредсердной перегородки. Открытое овальное окно — рудимент нормального кровообращения эмбриона, который в норме должен закрываться к первому году жизни ребёнка, однако остаётся незаращённым у 1/4 населения [3]. Морфологическая вариабельность касается как размеров, так и формы овального окна — от простого отверстия, прикрытого заслонкой, до длинного извилистого прохода. Строение открытого овального окна определяет степень шунтирующего кровотока, проходящего через отверстие, который может варьировать от малого до значительного. Диагностика открытого овального окна проводится с помощью трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии. Для уточнения степени шунтирующего кровотока применяется микропузырьковый тест с внутривенным введением контрастного вещества (чаще всего аэрированный физиологический раствор), позволяющий проводить количественную оценку выраженности шунта путём подсчёта числа сигналов от микропузырьков. Наиболее распространённой и информативной пробой для проведения микропузырькового теста является транскраниальная доплерография с оценкой эмболических воздушных сигналов в средних мозговых артериях [4, 5].

Впервые связь между открытым овальным окном и мигренью описали S.M. Del и соавт. [6] в 1998 году. Авторы обнаружили, что частота открытого овального окна у пациентов с мигренью была значительно выше, чем у здоровых людей. Позже в ряде исследований подтверждалось, что частота встречаемости мигрени среди лиц с открытым овальным окном в 2–3 раза выше, чем в популяции в целом [7–10], и коррелирует с размером шунтирующего кровотока [11]. Кроме возможной взаимосвязи с инициацией приступов мигрени, открытое овальное окно играет роль в развитии инсульта по механизму парадоксальной эмболии. У пациентов молодого возраста с криптогенным

ишемическим инсультом и мигренью с аурой распространённость открытого овального окна достигает 93% [12, 13].

Механизм влияния право-левого шунтирующего кровотока на инициацию приступа мигрени до конца не раскрыт. Согласно одной из гипотез, 5-гидрокситриптами (5-НТ, или серотонин), содержащийся в тромбоцитах, имеет одно из ведущих значений в развитии мигрени. В норме практически весь серотонин из венозной крови удаляется путём разрушения в лёгких. При наличии открытого овального окна предполагается, что прохождение тромбоцитов через узкое отверстие овального окна провоцирует гиперагрегацию тромбоцитов с выделением серотонина и других вазоактивных медиаторов в периферической крови. Высокие концентрации 5-НТ вызывают вазоконстрикцию менингеальных артерий с симптомами ауры, тогда как меньшие концентрации 5-НТ способствуют вазодилатации за счёт синергизма действия с оксидом азота (NO) и простагландинами, стимулируют болевые ноцицепторы пиальных артерий, что приводит к развитию фазы головной боли [14]. Альтернативная гипотеза рассматривает в качестве предиктора развития приступа мигрени снижение сатурации кислорода в крови вследствие право-левого сброса. Исследование T. Takano и соавт. [15] показало, что распространяющаяся корковая депрессия связана с тяжёлой гипоксией, тогда как повышение парциального давления кислорода (pO_2) сокращает её продолжительность. Согласно третьей гипотезе, развитие распространяющейся деполяризации связано с микроэмболией кортикальных артерий. Исследования на животных, проведённые М.А. Moskowitz и соавт. [16] в лаборатории Гарвардского университета, показали, что воздух и агрегаты тромбоцитов, введённые 28 мышам непосредственно в сонные артерии, инициируют распространяющуюся кортикальную депрессию. При введении воздушных микроэмболов (<10 мкм в диаметре), микросфер полистирола (10 мкм) и частиц холестерина (<70 мкм) микроэмболия спровоцировала распространяющуюся корковую депрессию у 16 (57%) животных. У некоторых мышей ишемические изменения были обнаружены в корковых нейронах без очаговых изменений при нейровизуализации. Более мелкие эмболы (<10 мкм в диаметре) вызывали быстрые и преходящие эпизоды распространяющейся корковой депрессии, связанные с существенным снижением кортикальной перфузии. Крупные эм-

болы (<70 мкм) с большей вероятностью вызывали микроинфаркты, однако последние не были обнаружены при визуализации мозга, но верифицированы при гистологическом исследовании. Авторы делают вывод, что большинство эмболов слишком малы и быстро подвергаются спонтанному лизису, вызывая тем самым события деполяризации без возникновения клинически значимой ишемии. Напротив, более крупные эмболы, устойчивые к лизису, могут становиться причиной корковых микроинфарктов [17].

Эндоваскулярное закрытие овального окна с помощью специальных устройств-окклюдеров — основной метод лечения функционально значимого овального окна. В 1992 году впервые было выполнено чрескожное закрытие открытого овального окна пациенту с ишемическим инсультом по механизму парадоксальной эмболии [18]. В 2000 году P.T. Wilmschurst с колл. [19] впервые сообщили о преимуществах закрытия открытого овального окна у пациентов с мигренью. К настоящему времени проведено большое количество обсервационных исследований реальной клинической практики [20–24] и несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований, в частности MIST (Migraine Intervention With STARFlex Technology), PRIMA (PRIMA PFO Migraine Trial) и PREMIUM (Prospective, Randomized Investigation to Evaluate Incidence of Headache Reduction in Subjects With Migraine and PFO Using the AMPLATZER PFO Occluder to Medical Management) [20–22], которые продемонстрировали противоречивые результаты относительно влияния закрытия овального окна на течение мигрени.

В России эндоваскулярная установка окклюдера для закрытия овального окна с целью вторичной профилактики ишемического инсульта по механизму парадоксальной эмболии проводится с 2018 года, однако оценки распространённости мигрени среди пациентов с открытым овальным окном и влияния установки окклюдера овального окна на течение цефалгии до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования — уточнение распространённости и клинических характеристик мигрени, а также влияния эндоваскулярной установки окклюдера открытого овального окна на течение мигрени в когорте пациентов, перенёсших ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии вследствие функционально значимого открытого овального окна.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное нерандомизированное открытое исследование по оценке влияния установки окклюдера открытого овального окна на течение мигрени среди российской когорты пациентов.

Критерии соответствия

Критерии включения: в группу I — пациенты, перенёсшие ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии; в группу II — пациенты, перенёсшие ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии, прошедшие процедуру закрытия открытого овального окна, с мигренью в анамнезе.

Критерии невключения: пациенты, у которых имелась конкурирующая причина развития инсульта; другое неврологическое или психическое заболевание; сопутствующая тяжёлая соматическая патология; гемиплегическая мигрень или кластерная головная боль в анамнезе; профилактическое лечение мигрени (таблетированными или инъекционными препаратами) за 3 месяца до включения в исследование.

Критерии исключения: приверженность к ведению дневника головной боли менее 80%; отказ от повторного визита к неврологу после установки окклюдера открытого овального окна.

Условия проведения

В исследование включены 97 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет (39 женщин и 56 мужчин, средний возраст $32,29 \pm 2,19$ года), проходивших обследование в ФГБНУ «Научный центр неврологии» с января 2018 по октябрь 2023 года. Все пациенты перенесли ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии, ассоциированный с наличием открытого овального окна с умеренным и выраженным межпредсердным шунтирующим кровотоком.

Описание медицинского вмешательства

Степень шунтирующего кровотока справа на лево определялась с помощью транскраниальной доплерографии с введением контрастного препарата — взболтанной смеси 9 мм 0,9% физиологического раствора и 1 мл воздуха. Степень шунтирования рассчитывалась по количеству регистрируемых микроэмболических сигналов: нет шунта — 0 микроэмболических сигналов; незначительная — от 1 до 20 микроэмболических сигналов; умеренная — более 20 микроэмболических сигналов

без эффекта «занавеса»; выраженная — «занавес» из микроэмболических сигналов, где единичный сигнал не может быть распознан в спектре кровотока [7].

Оценка взаимосвязи перенесённого инсульта с выявленным открытым овальным окном проводилась согласно шкале риска парадоксальной эмболии (Risk of Paradoxal Embolism, RoPE). Среднее значение шкалы RoPE в группе составило $8,3 \pm 1,09$ балла, что подтверждает высокую (84%) вероятность взаимосвязи ишемического инсульта с наличием открытого овального окна [23].

У всех пациентов проводилась оценка состояний, ассоциированных с открытым овальным окном, при наличии мигрени с аурой (МА) и без ауры (МбА). Диагноз мигрени устанавливался в соответствии с Международной классификацией головной боли, бета-версия (3-е издание, 2018, МКГБ 3 бета) [24]. При наличии мигрени пациентов включали в первую исследовательскую группу: ишемический инсульт + открытое овальное окно + мигрень (группа I, ИИ+ООО+Мигрень). Алгоритм отбора пациентов представлен на рис. 1.

После подтверждения парадоксальной эмболии всем пациентам была рекомендована постановка окклюдера открытого овального окна с целью вторичной профилактики инсульта. Эндоваскулярное вмешательство проведено 61 пациенту. После установки окклюдера пациенты в течение 6 месяцев принимали двойную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел), а затем, согласно Европейским рекомендациям Общества эндоваскулярных хирургов по ведению пациентов с открытым овальным окном (2019), — только ацетилсалициловую кислоту в дозировке 75–100 мг/сут [25]. Спустя 6 месяцев после закрытия овального окна проводилась повторная встреча с пациентами для оценки соматического и неврологического статуса.

На момент написания статьи получены данные динамического обследования 36 пациентов с ишемическим инсультом и установленным окклюдером открытого овального окна, из них 24 пациента с мигренью, которые составили вторую исследовательскую группу: ишемический инсульт + открытое овальное окно + окклюдер + мигрень (группа II,

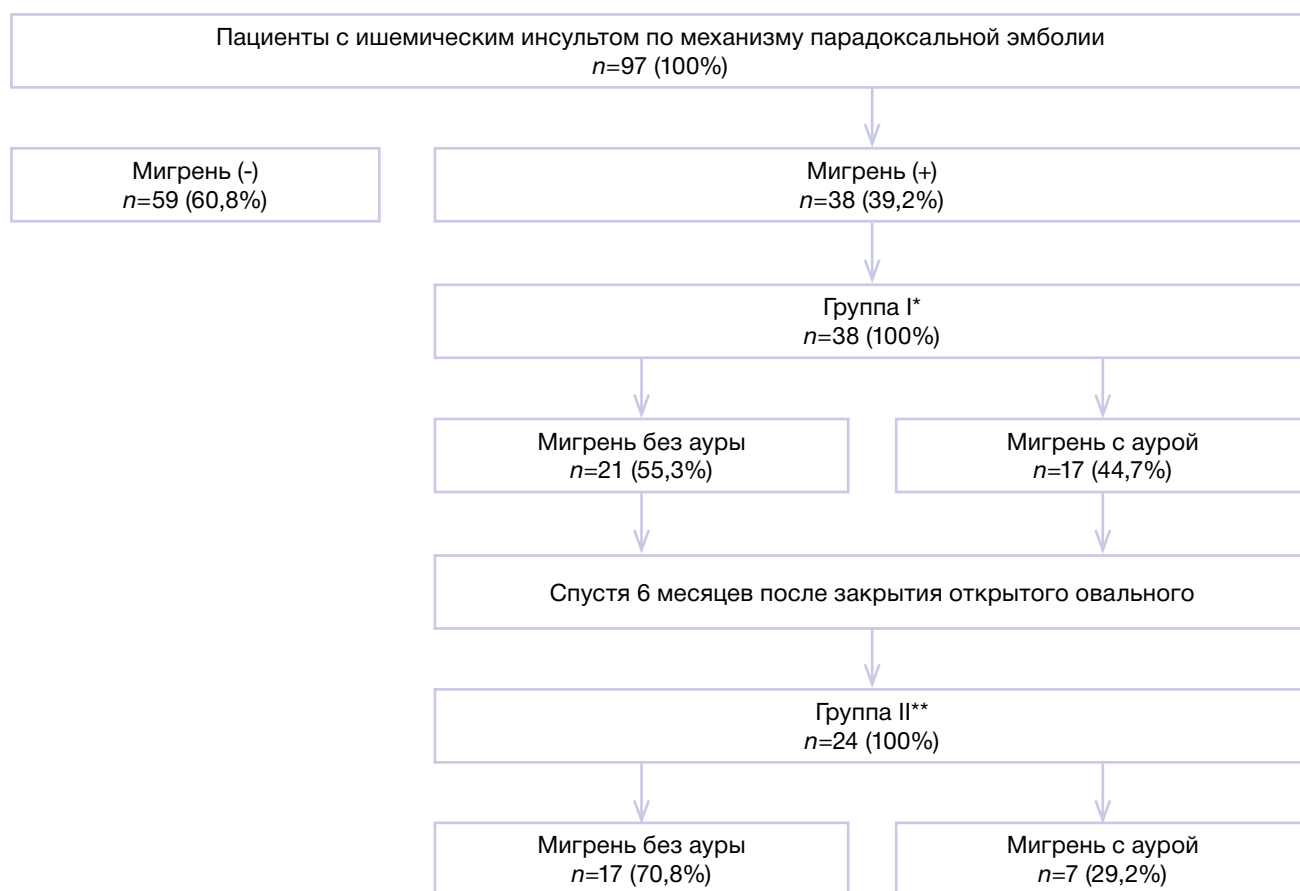


Рис. 1. Блок-схема алгоритма распределения пациентов в исследовательские группы.

Примечание. * Группа I — ишемический инсульт + открытое овальное окно + мигрень. ** Группа II — ишемический инсульт + открытое овальное окно + окклюдер + мигрень.

ИИ+ООО+Окклюдер+Мигрень), где оценивались характеристики цефалгии до и после эндоваскулярного закрытия овального окна.

Методы регистрации исходов

Пациенты основных групп заполняли стандартную анкету с указанием демографических данных, клинических особенностей течения мигрени (длительность заболевания, частота приступов за последний месяц, интенсивность приступов по визуальной аналоговой шкале), сведений о наличии сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, приём оральных контрацептивов) и перенесённых или хронических заболеваний.

Частота и клинические характеристики приступов мигрени оценивались с помощью бумажной или электронной версии дневника головной боли, который пациент заполнял в течение 3 месяцев до установки окклюдера открытого овального окна и в течение 3 месяцев после закрытия овального окна. Дневник заполнялся ежедневно и соответствовал минимум 80% приверженности к его ведению.

С целью оценки качества жизни и влияния мигрени на повседневную активность и трудоспособность все пациенты дважды (до и через 6 месяцев после установки окклюдера) заполняли опросник MIDAS (Migraine Disability Assessment). Согласно опроснику, количество набранных баллов от 0 до 5 соответствует малой интенсивности боли, отсутствию или минимальному снижению повседневной активности; 6–10 баллов — умеренной/выраженной боли, незначительному ограничению повседневной активности; 11–20 баллов — сильной боли, выраженному ограничению повседневной активности; от 20 баллов и выше — сильной боли, значительному снижению повседневной активности [26].

Исходы исследования

Конечной точкой исследования было изменение интенсивности, количества дней с головной болью и уровня социальной дезадаптации пациента через 6 месяцев после установки окклюдера открытого овального окна.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол заседания № 1-4/22 от 19.01.2022). Каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23.0. Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и доля (n , %), для нормального распределения количественных переменных — среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), для данных, распределение которых не соответствовало нормальному, — медиана и 1–3-й квартили (Me [Q25%; Q75%]). Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна–Уитни. Нулевую гипотезу отклоняли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Среди 97 пациентов с ишемическим инсультом по механизму парадоксальной эмболии у 38 (39,2%) диагностирована мигрень, из них 21 (55,3%) с МБА и 17 (44,7%) с МА; соотношение женщин и мужчин — 1,9:1. Частота дней с головной болью в месяц составила 4 [1; 7], что соответствует критериям редкой эпизодической мигрени. Основные характеристики головной боли соответствовали средне-популяционным (табл. 1).

В группу II (ИИ+ООО+Окклюдер+Мигрень) вошли 24 пациента с мигренью с/без ауры. При дальнейшем анализе оценки динамики мигрени после установки окклюдера открытого овального окна выделение подгрупп МА и МБА не проводилось из-за недостаточной мощности исследовательской группы (табл. 2).

Основные результаты исследования

По результатам анализа зависимых выборок (до и после установки окклюдера) выявлено достоверное снижение частоты приступов мигрени с 4 [2; 24] до 2 [1; 5] дней в месяц ($p=0,009$); сокращение интенсивности головной боли с 7 [7; 9] до 3 [3; 7] баллов по ВАШ ($p=0,0001$) (рис. 2). Статистически значимо уменьшилась степень влияния мигрени на повседневную активность пациентов с 20 [6; 89] до 17 [2; 26] баллов ($p=0,019$), согласно опроснику MIDAS (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на значительное количество проведённых исследований по изучению взаимосвязи мигрени, наличия открытого овального окна и его эндоваскулярного закрытия, к настоящему вре-

Таблица 1

Клинические характеристики мигрени у пациентов группы I (ИИ+ОО+Мигрень)

Характеристика	Пациенты с мигренью n=38 (100%)	Мигрень без ауры n=21 (55,3%)	Мигрень с аурой n=17 (44,7%)
Средний возраст, лет (M±SD)	35,76±1,41	33,67±1,93	38,50±1,90
Возраст начала головной боли, лет (Me [Q25%; Q75%])	20,06±1,78	21,72±2,43	18,07±2,61
Стаж головной боли, лет (Me [Q25%; Q75%])	16,12±1,85	13,17±2,38	19,67±2,70
Женщины, n (%)	25 (66)	13 (62)	12 (71)
Мужчины, n (%)	13 (34)	8 (38)	5 (29)
Наследственный анамнез, n (%)	22 (57)	13 (62)	9 (53)
Частота дней с мигренью в месяц (Me [Q25%; Q75%])	4 [1; 7]	4 [1; 5]	4 [1; 12]
Интенсивность головной боли (ВАШ), балл (Me [Q25%; Q75%])	6 [5; 7]	6 [6; 7]	6 [5; 6]
MIDAS, балл (Me [Q25%; Q75%])	20 [5; 49]	25 [5; 49]	18 [6; 39]

Таблица 2

Демографические и клинические характеристики пациентов группы II (ИИ+ОО+Окклюдер+Мигрень) до установки окклюдера открытого овального окна

Характеристики n=24		Показатель
Женщины, n (%)		17 (71)
Возраст, лет (Me [Q25%; Q75%])		36 [30; 43]
Мигрень с аурой, n (%)		7 (29)
Количество дней с головной болью в месяц (Me [Q25%; Q75%])		4 [2; 24]
Интенсивность боли по ВАШ, балл (Me [Q25%; Q75%])		7 [7; 9]
Степень дезадаптации по MIDAS (Me [Q25%; Q75%])		20 [6; 89]
Особенности межпредсердной перегородки, n (%)	норма	14 (59)
	гипермобильность	2 (8)
	аневризма	8 (33)
Степень шунтирования по данным транскраниальной доплерографии, n (%)	незначительная	-
	умеренная/выраженная	24 (100)

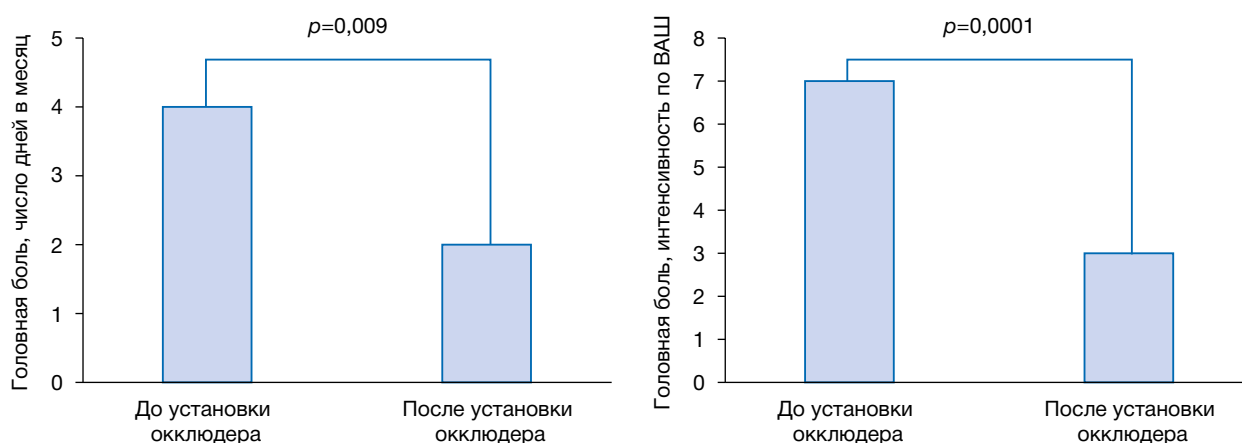


Рис. 2. Динамика частоты и интенсивности головной боли до и после установки окклюдера овального окна.

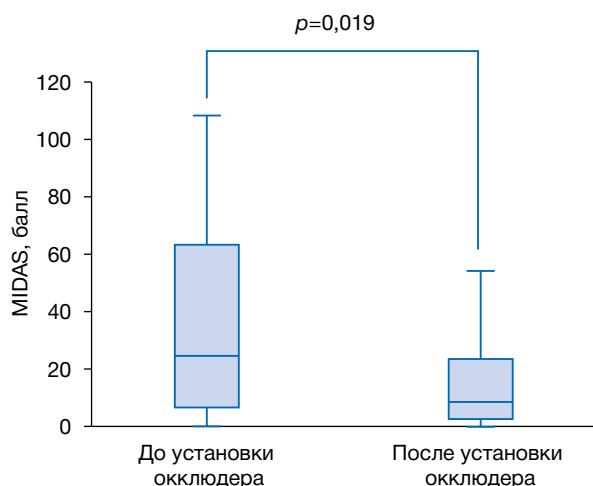


Рис. 3. Динамика уровня социальной дезадаптации пациентов с мигренью до и после установки окклюдера овального окна.

мени не существует однозначного мнения относительно общности патогенеза данных состояний. Учитывая широкую распространённость обеих нозологий, высока вероятность обоих заболеваний (коморбидности) у одного индивидуума.

В нашей работе подтверждён тезис о высокой распространённости мигрени у пациентов с открытым овальным окном: около 40% участников исследования страдали цефалгией, что соответствует данным P.T. Wilmshurst [11], согласно которым частота встречаемости мигрени при открытом овальном окне с умеренным шунтом составила 25%, при выраженном шунте — 53%.

Распространённость пациентов с МА и МБА в нашей выборке составила 45% и 55% соответственно, тогда как открытое овальное окно, по литературным данным, было ассоциировано преимущественно с классической мигренью (распространённость мигрени с аурой среди пациентов с открытым овальным окном в диапазоне 46–88%) [27, 28].

В проведённом исследовании соотношение женщин и мужчин составило 1,9/1, тогда как особенностью мигрени является превалирование в женской популяции с соотношением женщин и мужчин в период пиковой заболеваемости (30–45 лет) 3–4/1 [29].

При оценке клинических характеристик цефалгии особенностей течения заболевания выявить не удалось, что согласуется с результатами проспективного многоцентрового обсервационного исследования SAM (Shunt-Associated Migraine) с участием 460 пациентов, направленного на выявление разницы клинических признаков мигрени в зависимости от наличия право-левого шунтиру-

ющего кровотока. Различий в симптомах заболевания среди пациентов с открытым овальным окном (58%) и без такового (42%) также не выявлено. Авторами сделан вывод, что право-левый шунт, по-видимому, играет роль в инициации приступов мигрени, однако не влияет на их клинические характеристики [30].

Данные реальной клинической практики свидетельствуют о положительном влиянии установки окклюдера овального окна на течение мигрени, подтверждая тем самым общность патогенеза. С начала 2000-х годов проведено более десятка обсервационных исследований, успешно продемонстрировавших уменьшение тяжести и длительности приступов головной боли, количества препаратов, используемых для купирования мигренозных атак, а также улучшение качества жизни по данным шкал HIT-6 и MIDAS у пациентов после установки окклюдера открытого овального окна [31–35]. При этом данные рандомизированных контролируемых исследований не столь однозначны. Целью исследований MIST [20], PRIMA [21] и PREMIUM [22] являлась оценка влияния эндоваскулярной установки окклюдера открытого овального окна на течение мигрени. Хотя в ходе каждого из исследований не удалось достичь первичных конечных точек (устранение мигрени через 6 месяцев в исследовании MIST; снижение ежемесячной частоты мигрени через 9–12 месяцев в исследовании PRIMA; снижение приступов мигрени >50% в течение 1 года в исследовании PREMIUM), при достижении вторичных точек было продемонстрировано преимущество закрытия открытого овального окна, особенно у пациентов с мигренью с аурой.

В нашей работе отмечена положительная динамика цефалгии спустя 6 месяцев после установки окклюдера открытого овального окна, а именно: статистически значимое сокращение частоты дней и снижение интенсивности головной боли; уменьшение степени влияния мигрени на повседневную активность пациентов. Полученные результаты подтверждают эффективность метода аналогично ранее проводимым обсервационным исследованиям. Недостаточная убедительность результатов рандомизированных контролируемых исследований может быть связана с особенностями выборки пациентов с рефрактерной к медикаментозному лечению мигренью, которая часто не поддаётся коррекции, в том числе и немедикаментозными методами. В нашей когорте, как и в других исследованиях реальной клинической практики, преоб-

ладали пациенты с исходно невысокой частотой дней с головной болью, соответствующей эпизодической мигрени.

После установки окклюдера все пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом, таким образом, кроме устранения шунтирующего кровотока проводилась терапия, направленная на уменьшение агрегационных свойств тромбоцитов. Принимая во внимание гиперагрегационную теорию патогенеза мигрени [14], в литературе обсуждается вопрос, с чем связана эффективность эндоваскулярного лечения открытого овального окна — с фактом устранения шунтирующего кровотока, медикаментозным снижением агрегации тромбоцитов в постоперационном периоде либо синергией обоих методов. Так, в исследовании CANOA (клопидогрел для профилактики новой мигрени после транскатетерного закрытия дефекта межпредсердной перегородки) показано, что среди пациентов, перенёвших транскатетерное закрытие дефекта межпредсердной перегородки с помощью устройства Amplatzer, сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела в течение 3 месяцев после процедуры, по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой, привело к меньшему количеству приступов мигрени в течение 3 месяцев [36]. В ретроспективном исследовании R.J. Sommer и соавт. [37] показано, что успешное ингибирование тииенопиридиновых P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов улучшает течение мигрени у пациентов с открытым овальным окном и является прогностическим маркером эффективности эндоваскулярного закрытия открытого овального окна для профилактики мигрени. Исследователи предлагают использовать чувствительность к тииенопиридиновым антиагрегантам при отборе пациентов с мигренью для будущих исследований по закрытию открытого овального окна.

В январе 2021 года вышли в свет Европейские рекомендации по ведению пациентов с открытым овальным окном и мигренью [38], где регламентировано эндоваскулярное лечение функционально значимого открытого овального окна в случае диагностики у пациента транзиторных ишемических атак или ишемического инсульта по механизму парадоксальной эмболии и сопутствующей мигрени, а также процедура установки окклюдера в качестве «терапии отчаяния» у пациентов с рефрактерной мигренью и выраженным снижением качества жизни. Принимая во внимание изложенные выше

литературные данные, а также собственный клинический опыт в рамках проведённого исследования, выводы коллег представляются обоснованными и рациональными.

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования стали небольшая выборка пациентов и недостаточный срок динамической оценки течения мигрени после установки окклюдера.

При оценке результатов исследования не были учтены данные о наличии остаточного шунтирующего кровотока. В исследовании E. Ben-Assa с соавт. [8] показана значимость остаточного шунта в течении мигрени. Отсутствие шунта справа налево было связано с уменьшением бремени мигрени более чем на 50% (ОШ 4,60; 95% ДИ 1,30–16,10; $p=0,017$). Кроме того, основная исследовательская группа включала пациентов после ишемического инсульта, поэтому полученные результаты не могут быть проецированы на общепопуляционную когорту пациентов с мигренью и открытым овальным окном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дальнейшие исследования по изучению влияния эндоваскулярного закрытия овального окна на течение мигрени должны учитывать чувствительность к тииенопиридиновым антиагрегантам, оценивать динамику заболевания в период не менее 12 месяцев после установки окклюдера на фоне приёма и после отмены двойной антиагрегантной терапии. Важным аспектом является оценка безопасности и эффективности процедуры (полное закрытие право-левого шунта или сохранение остаточного шунтирующего кровотока) для лечения этой когорты пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. А.В. Белопасова — разработка концепции, анализ литературы, отбор и обследование пациентов, анализ и интерпретация данных, написание статьи; А.О. Чечеткин — обследование пациентов, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание

статьи; В.Д. Мережко — анализ литературы, анализ и интерпретация данных, написание статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. A.V. Belopasova — concept development, literature analysis, patient selection and examination, data analysis and interpretation, manuscript writing, data collection; A.O. Chechetkin — examination of patients, data collection, analysis and interpretation of the data obtained, manuscript writing; V.D. Merezko — literature analysis, data analysis and interpretation, manuscript writing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259. EDN: YGEVZQ doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37(4):631–649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001
- Hara H, Virmani R, Ladich E, et al. Patent foramen ovale: Current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1768–1776. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.038
- Каршиева А.Р., Чечеткин А.О., Белопасова А.В., Добрынина Л.А. Диагностические критерии определения вида право-левого шунта при контрастной транскраниальной доплерографии у молодых пациентов с ишемическим острым нарушением мозгового кровообращения // *Российский неврологический журнал*. 2023. Т. 28, № 2. С. 38–45. [Karshieva AR, Chechetkin AO, Belopasova AV, Dobrynina LA. Diagnostic criteria for determining the type of the right-to-left shunt using contrast-enhanced transcranial doppler ultrasound in young patients with ischemic stroke/transient ischemic attack. *Russ Neurolog J*. 2023;28(2):38–45]. EDN: IQBLWG doi: 10.30629/2658-7947-2023-28-2-38-45
- Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(6):490–496. doi: 10.1159/000016119
- Del SM, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: A case-control study. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8:327–330. doi: 10.1159/000015875
- Wammes van der Heijden EA, Tijssen CC, Egberts AC. Right-to-left shunt and migraine: The strength of the relationship. *Cephalalgia*. 2006;26(2):208–213. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.01024.x
- Ben-Assa E, Rengifo-Moreno P, Al-Bawardy R, et al. Effect of residual interatrial shunt on migraine burden after transcatheter closure of patent foramen ovale. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(3):293–302. doi: 10.1016/j.jcin.2019.09.042
- Mas JL, Guillon B, Charles-Nelson A, et al.; CLOSE investigators. Patent foramen ovale closure in stroke patients with migraine in the CLOSE trial. The CLOSE-MIG study. *Eur J Neurol*. 2021;28(8):2700–2707. doi: 10.1111/ene.14892
- Tobis MJ, Azarbal B. Does patent foramen ovale promote cryptogenic stroke and migraine headache? *Tex Heart Inst J*. 2005;32(3):362–365.
- Wilmshurst PT. Migraine with aura and persistent foramen ovale. *Eye (Lond)*. 2018;32(2):184–188. doi: 10.1038/eye.2017.269
- West BH, Nouredin N, Mamzhi Y, et al. Frequency of patent foramen ovale and migraine in patients with cryptogenic stroke. *Stroke*. 2018;49(5):1123–1128. EDN: TJRSYG doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020160
- Sacco S, Harriott AM, Ayata C, et al. Microembolism and other links between migraine and stroke: Clinical and pathophysiologic update. *Neurology*. 2023;100(15):716–726. doi: 10.1212/WNL.000000000000201699
- Borgdorff P, Tangelder GJ. Migraine: Possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release. *Headache*. 2012;52(8):1298–1318. EDN: RKTMTT doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02162.x
- Takano T, Tian GF, Peng W, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat Neurosci*. 2007;10(6):754–762. doi: 10.1038/nn1902
- Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: The role of blood vessels and microembolisation. *Lancet Neurol*. 2010;9(3):309–317. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70358-8
- Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol*. 2010;67(2):221–229. doi: 10.1002/ana.21871
- Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation*. 1992;86(6):1902–1908. doi: 10.1161/01.cir.86.6.1902
- Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, et al. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet*. 2000;356(9242):1648–1651. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03160-3
- Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine intervention with STARFlex Technology (MIST) trial: A prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008;117(11):1397–1404. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727271. Erratum in: *Circulation*. 2009;120(9):e71–72.
- Mirza MR, González-Martín A, Graybill WS, et al. Prospective evaluation of the tolerability and efficacy of niraparib dosing based on baseline body weight and platelet count: Results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Cancer*. 2023;129(12):1846–1855. EDN: AVVEJV doi: 10.1002/cncr.34706
- Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: The PREMIUM trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2766–2774. EDN: YKCBPL doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1105
- Kent DM, Thaler DE. RoPE study investigators. The risk of paradoxical embolism (RoPE) study: Developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke. *Trials*. 2011;12:185. EDN: MZWCEU doi: 10.1186/1745-6215-12-185
- 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
25. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. Evidence Synthesis Team; Eapci Scientific Documents and Initiatives Committee; International Experts. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3182–3195. doi: 10.1093/eurheartj/ehy649
 26. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(1):20–28. doi: 10.1212/wnl.56.suppl_1.s20
 27. Kumar P, Kijima Y, West BH, et al. The connection between patent foramen ovale and migraine. *Neuroimaging Clin N Am*. 2019;29(2):261–270. doi: 10.1016/j.nic.2019.01.006
 28. Liboni W, Molinari F, Allais GB, et al. Patent foramen ovale detected by near-infrared spectroscopy in patients suffering from migraine with aura. *Neurol Sci*. 2008;29(Suppl 1):S182–185. doi: 10.1007/s10072-008-0920-7
 29. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*. 2013;53(8):1278–1299. doi: 10.1111/head.12150
 30. Anzola GP, Meneghetti G, Zanferrari C, et al. Is migraine associated with right-to-left shunt a separate disease? Results of the SAM study. *Cephalalgia*. 2008;28(4):360–366. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01539.x
 31. Khessali H, Mojadidi MK, Gevorgyan R, et al. The effect of patent foramen ovale closure on visual aura without headache or typical aura with migraine headache. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):682–687. doi: 10.1016/j.jcin.2012.03.013
 32. Vigna C, Marchese N, Inchingolo V, et al. Improvement of migraine after patent foramen ovale percutaneous closure in patients with subclinical brain lesions: A case-control study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(2):107–113. doi: 10.1016/j.jcin.2008.10.011
 33. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Ronco F, et al. Primary transcatheter patent foramen ovale closure is effective in improving migraine in patients with high-risk anatomic and functional characteristics for paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(3):282–287. doi: 10.1016/j.jcin.2009.11.019
 34. Kimmelstiel C, Gange C, Thaler D. Is patent foramen ovale closure effective in reducing migraine symptoms? A controlled study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69(5):740–746. doi: 10.1002/ccd.21025
 35. He Q, Zhang Y, Wang F, et al. Impact of right-to-left shunt and transcatheter closure on the clinical features of migraine. *Int J Neurosci*. 2020;130(3):270–275. EDN: FUAQB doi: 10.1080/00207454.2019.1672681
 36. Wintzer-Wehekind J, Horlick E, Ibrahim R, et al. Effect of clopidogrel and aspirin vs aspirin alone on migraine headaches after transcatheter atrial septal defect closure: One-year results of the CANOA randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6(2):209–213. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4297
 37. Sommer RJ, Nazif T, Privitera L, Robbins BT. Retrospective review of thienopyridine therapy in migraineurs with patent foramen ovale. *Neurology*. 2018;91(22):1002–1009. doi: 10.1212/wnl.00000000000006572
 38. Capodanno D, Valgimigli M, Byrne R, Kunadian V. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. Part II: Decompression sickness, migraine, arterial deoxygenation syndromes and select high-risk clinical conditions. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1545–1553. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1070

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Белопасова Анастасия Владимировна, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 125367, Москва,
Волоколамское ш., д. 80;
ORCID: 0000-0003-3124-2443;
eLibrary SPIN: 3149-3053;
e-mail: belopasova@neurology.ru

Соавторы:

Чечеткин Андрей Олегович, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8726-8928;
eLibrary SPIN: 9394-6995;
e-mail: chechetkin@neurology.ru

Мережко Виктор Дмитриевич;
ORCID: 0009-0001-7982-8956;
e-mail: merezhko.vitya@yandex.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Anastasia V. Belopasova, MD, PhD;
address: 80 Volokolamskoye shosse,
125367 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0003-3124-2443;
eLibrary SPIN: 3149-3053;
e-mail: belopasova@neurology.ru

Co-authors:

Andrey O. Chechetkin, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-8726-8928;
eLibrary SPIN: 9394-6995;
e-mail: chechetkin@neurology.ru

Viktor D. Merezko;
ORCID: 0009-0001-7982-8956;
e-mail: merezhko.vitya@yandex.ru

СЕРИЯ СЛУЧАЕВ ПОВТОРНОЙ АРТРОСКОПИИ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА ПОСЛЕ ДИСТРАКЦИОННОЙ АРТРОПЛАСТИКИ

А.М. Луценко^{1, 2}, А.П. Призов^{1, 3}, Д.А. Ананьин^{1, 4}, А.В. Карпенко², Ф.Л. Лазко^{1, 3}

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

² Жуковская областная клиническая больница, Жуковский, Россия;

³ Городская клиническая больница имени В.М. Буянова, Москва, Россия;

⁴ Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Дистракционная артропластика голеностопного сустава — метод лечения терминального остеоартрита голеностопного сустава, позволяющий отсрочить артродезирование или тотальное эндопротезирование. Лечебный эффект достигается за счёт разобщения суставных поверхностей (артродиастаза) с помощью аппарата Илизарова (или других аппаратов внешней фиксации) на срок 8–12 недель. Описано всего одно исследование пациентов с повторной артроскопией голеностопного сустава после дистракционной артропластики в комбинации с микрофрактурированием дефектов хряща, повторной артроскопией на момент демонтажа аппарата наружной фиксации (через 3 месяца). **Цель исследования** — изучить изменения суставных поверхностей по классификации Outerbridge до и после дистракционной артропластики голеностопного сустава с помощью повторной артроскопии голеностопного сустава. **Методы.** Всего выполнено 17 оперативных вмешательств по дистракционной артропластике голеностопного сустава (7 [41,2%] женщин и 10 [58,8%] мужчин; средний возраст пациентов 48,5±13,57 года). Повторная артроскопия голеностопного сустава в связи с рецидивом переднего импиджмент-синдрома после дистракционной артропластики голеностопного сустава в срок до 12 месяцев с момента демонтажа аппарата Илизарова выполнена 4 пациентам. Для оценки результатов лечения использовали шкалы функционального ограничения стопы и голеностопного сустава (FAAM), оценки боли, функции, деформации и выравнивания стопы и голеностопного сустава (AOFAS Ankle-hindfoot scale), субъективной оценки боли (ВАШ); состояние хряща голеностопного сустава оценивали с помощью модифицированной шкалы Outerbridge. **Результаты.** У всех пациентов отмечено статистически значимое улучшение функционального результата через 12 месяцев с момента операции по шкалам FAAM ($p=0,0006$) и AOFAS Ankle-hindfoot scale, а также после демонтажа аппарата Илизарова через 1, 3 и 6 месяцев. Интенсивность боли по шкале ВАШ снизилась с 6,17±1,32 см до операции до 2 см (1,4; 2,1) ($p=0,00002$) через 12 месяцев. Артроскопическая картина при повторных вмешательствах демонстрирует развитие массивного артрофиброза с его последующей деградацией к 6 месяцам, а также восстановлением дефектов хряща с IV степени по Outerbridge до II–III степени. **Заключение.** При повторной артроскопии, в том числе спустя 12 месяцев после дистракционной артропластики голеностопного сустава, отмечаются признаки регенерации хрящевых дефектов с покрытием их хрящеподобной тканью, что, вероятно, и обуславливает анальгетический эффект дистракционной артропластики голеностопного сустава.

Ключевые слова: дистракционная артропластика; голеностопный сустав; аппарат Илизарова; остеоартрит.

Для цитирования:

Луценко А.М., Призов А.П., Ананьин Д.А., Карпенко А.В., Лазко Ф.Л. Серия случаев повторной артроскопии голеностопного сустава после дистракционной артропластики. *Клиническая практика*. 2024;15(3):60–67. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract629997>

Поступила 05.04.2024

Принята 01.10.2024

Опубликована online 16.10.2024

REPEATED ARTHROSCOPY OF THE ANKLE JOINT AFTER DISTRACTION ARTHROPLASTY, A CASE SERIES

A.M. Lutsenko^{1,2}, A.P. Prizov^{1,3}, D.A. Ananin^{1,4}, A.V. Karpenko², F.L. Lazko^{1,3}

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

² Zhukovsky Regional Clinical Hospital, Zhukovsky, Russia;

³ City Clinical Hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia;

⁴ City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Distraction arthroplasty of the ankle joint is the treatment method used for the cases of terminal osteoarthritis of the ankle joint that allows for delaying the arthrodesis or the total endoprosthesis replacement. The therapeutic effect is being achieved due to the separation of the articular surfaces (arthrodiastasis) with using the Ilizarov frame (or other devices for external fixation) for a period of 8–12 weeks. Only one research was described with the patients undergoing repeated arthroscopy of the ankle joint after the distraction arthroplasty in a combination with microfracturing of the cartilage defects, or repeated arthroscopy at the moment of removing the external fixation device (after 3 months). **AIM:** To study the changes in the articular surfaces according to the Outerbridge before and after the distraction arthroplasty of the ankle joint using the repeated arthroscopy of the ankle joint. **METHODS:** A total of 17 distraction arthroplasty surgical interventions of the ankle joint were performed (7 [41.2%] females and 10 [58.8%] males; the mean age of the patients was 48.5 ± 13.57 years). Repeated arthroscopy of the ankle joint due to the recurrence of anterior impingement-syndrome after the distraction arthroplasty of the ankle joint within up to 12 months from the moment of removing the Ilizarov frame was carried out in 4 patients. For the evaluation of the treatment results, the Foot and Ankle Ability Measure (FAAM) scales were used, with an evaluation of pain, functions, deformity and the alignment of the foot and of the ankle joint (AOFAS Ankle-hindfoot scale), with subjective evaluation of pain (VAS); the status of the cartilage tissue in the ankle joint was evaluated using the modified Outerbridge scale. **RESULTS:** In all the patients, a statistically significant improvement of the functional result was found in 12 months from the moment of surgery when using the FAAM ($p=0.0006$) and AOFAS Ankle-hindfoot scales, as well as after removing the Ilizarov frame in 1, 3 and 6 months. The pain intensity according to the VAS scale has decreased from 6.17 ± 1.32 cm before surgery to 2 cm (1.4; 2.1) ($p=0.00002$) in 12 months. The arthroscopic findings upon the repeated interventions demonstrate the development of the massive arthrofibrosis with its further degradation to the end of 6 months, also showing the restoration of the cartilage defects from Outerbridge grade IV to grade II–III. **CONCLUSION:** Upon the repeated arthroscopy, including the one performed at the end of 12 months after the distraction arthroplasty of the ankle joint, signs of regeneration were observed in the cartilage tissue defects with further defect coverage with a cartilage-like tissue, which, probably, determines the analgesic effect of the distraction arthroplasty of the ankle joint.

Keywords: distraction arthroplasty; ankle; Ilizarov frame; osteoarthritis.

For citation:

Lutsenko AM, Prizov AP, Ananin DA, Karpenko AV, Lazko FL. Repeated arthroscopy of the ankle joint after distraction arthroplasty, a case series. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):60–67.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract629997>

Submitted 05.04.2024

Revised 01.10.2024

Published online 16.10.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Дистракционная артропластика голеностопного сустава — метод лечения терминального остеоартрита голеностопного сустава, позволяющий отсрочить артродезирование (полное обездвиживание сустава путём сращения расположенных рядом костей) или тотальное эндопротезирование. Лечебный эффект достигается за счёт разобщения суставных поверхностей (артродиастаза) с помощью аппарата Илизарова (или других аппаратов внешней

фиксации) на срок 8–12 недель [1]. Для эффективного использования метода необходимо создать артродиастаз 5–6 мм [2]. Существует мобильная (артикулирующая) и фиксированная компоновка аппарата Илизарова с доказанным преимуществом артикулирующей компоновки. Метод дистракционной артропластики голеностопного сустава позволяет отсрочить радикальное вмешательство (артродезирование или эндопротезирование) в 80% случаев на срок до 5 лет после операции [3].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о 9–15% случаев остеоартрита голеностопного сустава в общей популяции, а ведущей причиной является травма в анамнезе, которая составляет 70–78% случаев [4].

Механизм дистракционной артропластики голеностопного сустава изучен недостаточно. Существует несколько гипотез, объясняющих эффективность метода. При разобщении сустава происходит каскад событий: механическая разгрузка сустава, улучшение кровоснабжения, создание избыточного отрицательного давления в полости сустава, увеличение количества мезенхимальных клеток, активация катаболизма и анаболизма, резорбция субхондрального склероза, уменьшение плотности костной ткани [5, 6].

Единственным исследованием с повторной артроскопией (в момент демонтажа аппарата Илизарова) голеностопного сустава после дистракционной артропластики является работа Y. Ikuta и соавт. [7], в которой авторы изучали комбинацию дистракционной артропластики голеностопного сустава с микрофрактурированием дефектов хряща.

Цель исследования — изучить изменения суставных поверхностей по классификации Outerbridge до и после дистракционной артропластики голеностопного сустава с использованием повторной артроскопии, а также оценить эффективности дистракционной артропластики голеностопного сустава.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное нерандомизированное открытое многоцентровое исследование.

Основным методом исследования являлся анализ артроскопического изображения суставного хряща голеностопного сустава. Повторная артроскопия после дистракционной артропластики голеностопного сустава проводилась пациентам с рецидивом переднего импиджмент-синдрома в срок с момента демонтажа аппарата Илизарова до 12 месяцев. Оценивался также клинический результат проведённого лечения на основании оценочных систем (см. «Методы регистрации исходов»).

Критерии соответствия

Критерии включения: посттравматический остеоартрит голеностопного сустава III стадии; возраст от 18 до 65 лет; отсутствие инфекционного процесса в суставе; сохранная амплитуда движений в голеностопном суставе не менее 15 градусов.

Критерии исключения: нарушение послеоперационного режима; нарушение контрольного осмотра более чем на 10 дней.

Условия проведения

Исследование выполнено на базах ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13» Департамента здравоохранения города Москвы, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы и ГБУЗ Московской области «Жуковская областная клиническая больница» в период с 2022 по 2023 год.

Описание медицинского вмешательства

Диагноз переднего импиджмент-синдрома устанавливали по наличию болевого синдрома в переднем отделе голеностопного сустава при пассивной форсированной плантофлексии (подошвенное сгибание стопы) и дорсофлексии (тыльное сгибание стопы), а также подтверждали лучевыми методами исследования (магнитно-резонансная томография или рентгенография).

Всем пациентам вначале выполняли артроскопию голеностопного сустава, а затем производили монтаж аппарата Илизарова в артикулирующей компоновке, состоящего из одного кольца и U-образного полукольца для стопы. Движения в суставе начинали в первые сутки после операции: пациенты ходили с дозированной нагрузкой при помощи костылей. В основном артрوديастаз достигал 5,5 мм в первые 8 недель наблюдения, после чего выполнялся демонтаж аппарата Илизарова.

Методы регистрации исходов

Для оценки результатов лечения использовали визуальную аналоговую шкалу боли (ВАШ), шкалу функционального ограничения стопы и голеностопного сустава FAAM (Foot and Ankle Ability Measure), клиническую шкалу для оценки боли, функции, деформации и выравнивания стопы и лодыжки AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society Ankle-Hindfoot Scale) до лечения, а также после демонтажа аппарата Илизарова через 1, 3, 6 и 12 месяцев. Оценку состояния хряща на артроскопических изображениях проводили с помощью модифицированной классификации Outerbridge.

Этическая экспертиза

На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета медицинского института ФГАОУ ВО «Российский универ-

ситет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 10 от 22 сентября 2022 года.

Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистических библиотек SciPy 1.12.0 и NumPy 1.24.2 для Python 3.9.10 (Python Software Foundation, Delware, США). Для каждой из непрерывных величин приведены среднее (M) и стандартное отклонение (SD) или медиана (Me), а также верхний (25%) и нижний квартили (75%) в зависимости от типа распределения. Гипотезу о нормальном распределении проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Достоверность отличий проверялась с помощью t -критерия Стьюдента для связанных выборок при нормальном распределении, при ненормальном распределении — с помощью непараметрического T -критерия Уилкоксона и расчётом уровня значимости (p). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Выполнено 17 оперативных вмешательств дистракционной артропластики голеностопного сустава в комбинации с артроскопией переднего отдела голеностопного сустава пациентам с посттравматическим остеоартритом голеностопного сустава III стадии. Средний возраст пациентов составил $48,5 \pm 13,6$ года, женщин было 7 (41,2%), мужчин — 10 (58,8%).

Контрольная рентгенография выполнена после демонтажа аппарата Илизарова через 6 и 12 месяцев. У 10 пациентов отмечался передний импиджмент-синдром вследствие наличия остеофитов, у 4 — повреждение латерального связочного комплекса, у 2 — повреждение медиального связочного комплекса, у 1 — локальный костно-хрящевой дефект таранной кости. Повторная артроскопия

голеностопного сустава выполнена 4 пациентам с передним импиджмент-синдромом: 1 — в момент демонтажа аппарата Илизарова, 1 — через 6 месяцев, 2 — через 12 месяцев. Характеристика пациентов с повторной артроскопией голеностопного сустава представлена в табл. 1. Показанием к выполнению повторной артроскопии голеностопного сустава являлся рецидив симптомов переднего импиджмент-синдрома.

Основные результаты исследования

У всех пациентов отмечалось статистически значимое изменение функционального результата к 12 месяцам с момента операции по шкалам FAAM и AOFAS, за исключением пациента № 2, у которого отмечалось ухудшение функции по этим шкалам к 12 месяцам (рис. 1).

Болевой синдром статистически значительно уменьшился у всех пациентов к 12 месяцам по шкале ВАШ ($p=0,00002$), в среднем с $6,17 \pm 1,32$ см до операции до 2 см (1,4; 2,1) через 12 месяцев (рис. 2).

Пациент № 1 до дистракционной артропластики голеностопного сустава имел тотальное отсутствие хрящевой ткани IV степени по Outerbridge (рис. 3). В момент демонтажа аппарата Илизарова выполнили повторную артроскопию. Выявлено наличие обильно васкуляризированной соединительной мягкой ткани, которая полностью заполняла полость голеностопного сустава. Артроскопическая картина артрофиброза представлена на рис. 4.

Пациент № 2 имел выраженный коллапс таранной кости, неправильно сросшийся подтаранный артродез, варусную деформацию оси нижней конечности, которые являются прогностически неблагоприятными при лечении с помощью дистракционной артропластики голеностопного сустава. До оперативного лечения видны участки дефектов хряща IV степени по Outerbridge (рис. 5). Через 12 месяцев после дистракционной артропластики голеностопного сустава в связи с рецидивом переднего импиджмент-синдрома и повторным образованием остеофитов в переднем отделе произвели

Таблица 1

Характеристика пациентов с повторной артроскопией

Пациент	Пол	Возраст, лет	Индекс массы тела, кг/м ²	Тип остеоартрита	Время, мес
1	Муж.	65	27,4	Симметричный	0
2	Муж.	57	35,5	Коллапс тарана	12
3	Жен.	44	30,9	Симметричный	6
4	Муж.	44	26,5	Асимметричный	12

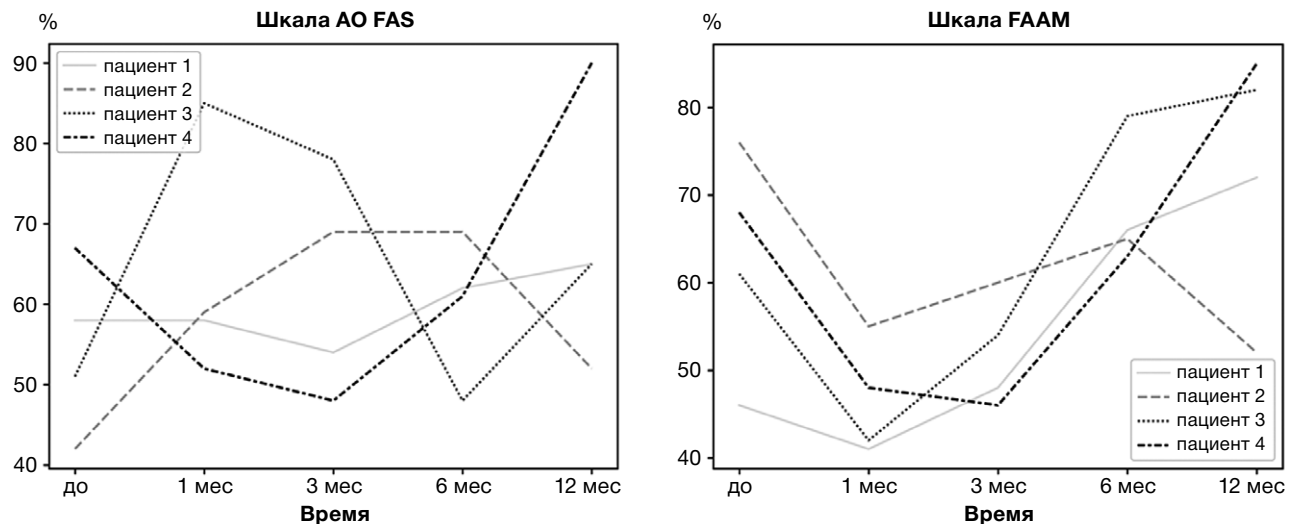


Рис. 1. Функциональный результат оценочных шкал пациентов после дистракционной артропластики голеностопного сустава.

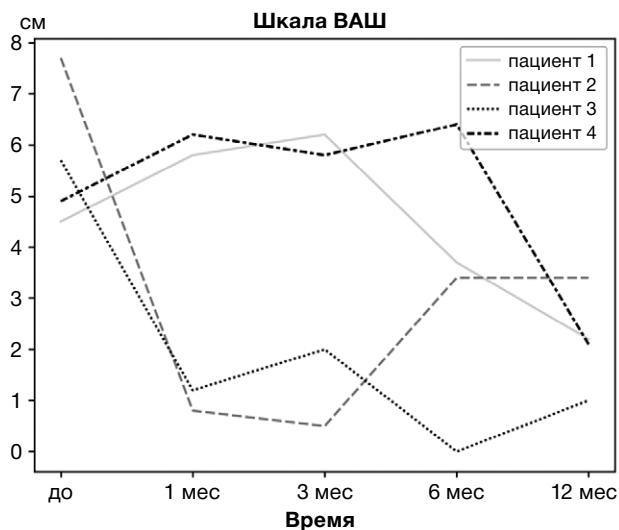


Рис. 2. Оценка болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале после дистракционной артропластики голеностопного сустава.

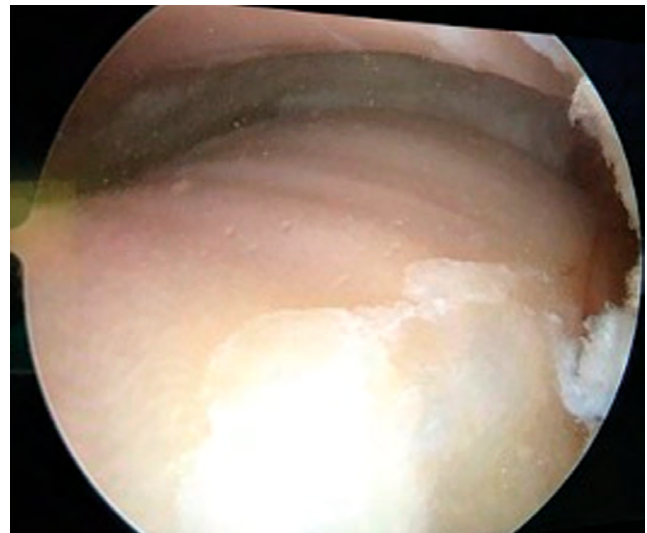


Рис. 3. Тотальное отсутствие хрящевой ткани таранной кости у пациента № 1 до дистракционной артропластики голеностопного сустава.

повторную артроскопию. Визуализировалось покрытие участков дефекта хрящеподобной тканью до II–III степени по Outerbridge (рис. 6). Аналогичную картину мы наблюдали у пациентов № 3 и № 4.

У пациента № 3 признаков артрофиброза через 6 месяцев с момента дистракционной артропластики голеностопного сустава не выявлено. Суставная щель не заполнена соединительной тканью, что позволяет судить о её полной деградации к 6 месяцам наблюдения.

Нежелательные явления

Нежелательные явления включали воспаление в области спиц, проведённых через пяточную

кость, возникшее через 6 недель после монтажа аппарата Илизарова у 2 пациентов. При консервативном лечении получен положительный эффект.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследований дистракционной артропластики голеностопного сустава немного, и при поиске литературы мы не нашли оригинальных исследований о фундаментальных принципах и научном обосновании эффективности артродиастаза. Исследования повторной артроскопии голеностопного сустава после дистракционной артропластики голеностопного сустава в среднесрочных наблюдениях ранее не публиковались. Существует ис-

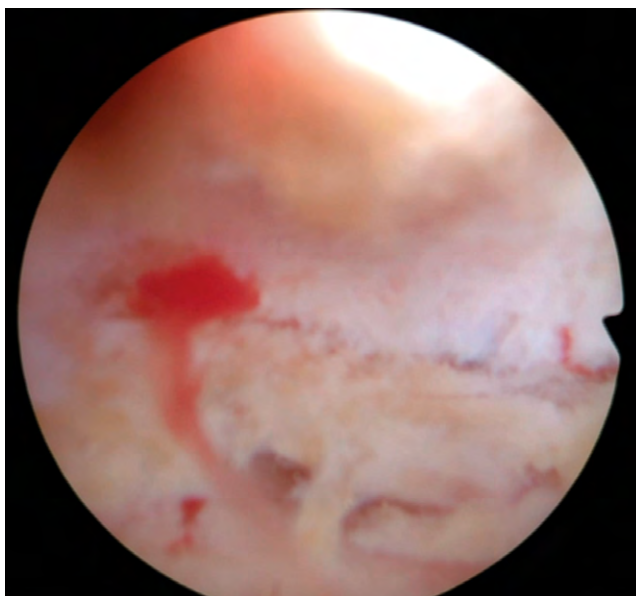


Рис. 4. Артроскопическая картина тотального артрофиброза у пациента № 1 в момент демонтажа аппарата Илизарова.

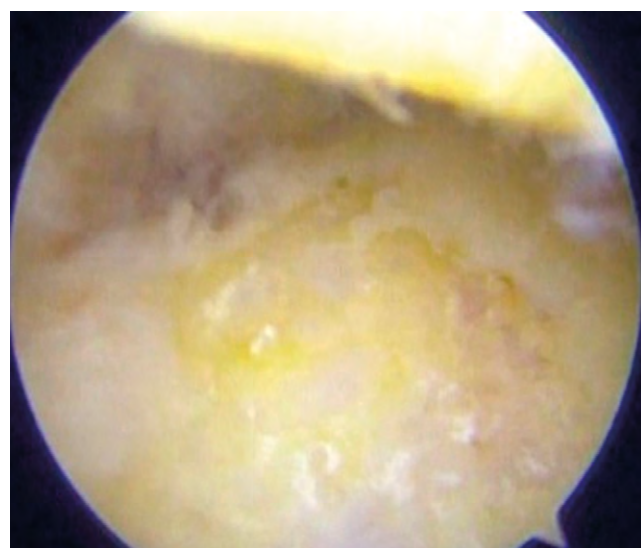
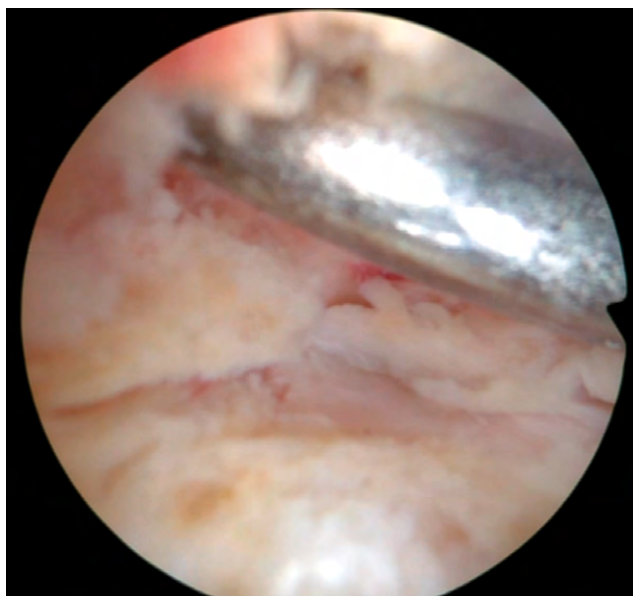


Рис. 5. Таранная кость пациента № 2 до distraction артропластики голеностопного сустава с участками хрящевых дефектов IV степени по Outerbridge.

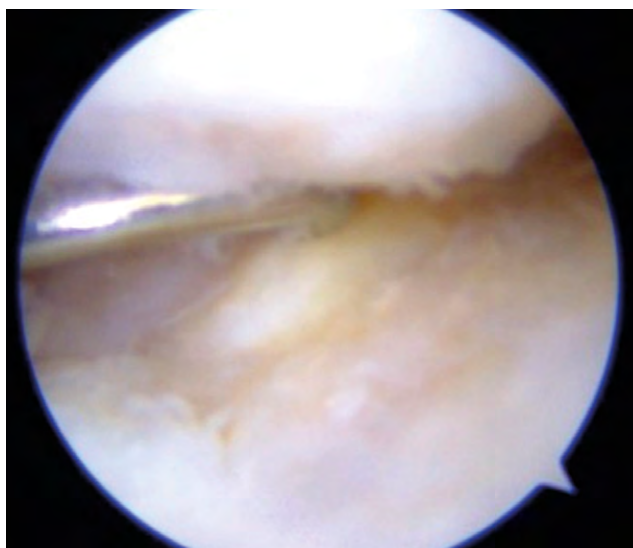


Рис. 6. Таранная кость пациента № 2 через 12 месяцев после distraction артропластики голеностопного сустава с признаками регенерации хрящевой ткани.

следование по влиянию distraction артропластики голеностопного сустава на хрящевую ткань: по результатам магнитно-резонансной томографии в послеоперационном периоде наблюдается увеличение хряща до 0,5 мм по сравнению с исследованием до операции [8].

На сегодняшний день опубликовано 8 исследований о влиянии артродиастаза на структуру хрящевой ткани у животных, которые демонстрируют повышение метаболической активности и восстановление коллагена II типа в хрящевой матрице, а также увеличение количества репаративных сиг-

нальных молекул, соответствующих таковым у человека [9–16].

Исследование F. Inori и соавт. [14] доказывает возможность distraction артрогенеза. Distraction фрагмента мышелка бедренной кости после остеотомии проводили на экспериментальных кроликах (фрагмент включает хрящ и субхондральную кость). Гистологические результаты указывают на возможность формирования нового хряща и субхондральной кости с помощью distraction. Это служит свидетельством возможного роста хрящевой ткани *in vivo*.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является отсутствие гистологического анализа сформированного регенерата, который бы подтвердил наше мнение о восстановлении хрящевой ткани. Учитывая общую небольшую площадь хряща таранной кости, а также исходно имевшийся терминальный остеоартрит, для сохранения максимальной площади хряща было решено отказаться от гистологических исследований с целью благополучия пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных повторной артроскопии, в процессе артродиастаза суставная щель заполняется фиброзной васкуляризованной тканью, которая постепенно деградирует и полностью отсутствует спустя 6 месяцев. Имеются признаки регенерации хрящевых дефектов с покрытием их хрящеподобной соединительной тканью, благодаря чему, вероятно, возникает обезболивающий эффект дистракционной артропластики голеностопного сустава.

Результаты исследования подтверждают эффективность дистракционной артропластики голеностопного сустава.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. А.М. Луценко — написание текста, лечение пациентов; А.П. Призов — лечение пациентов, написание и редактирование текста; Д.А. Ананьин — поисково-аналитическая работа, написание и редактирование текста; А.В. Карпенко — лечение пациентов, поисково-аналитическая работа; Ф.Л. Лазко — дизайн работы, обсуждение и редактирование текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. A.M. Lutsenko — manuscript writing, treating patients; A.P. Prizov — treating patients, manuscript writing, editing; D.A. Ananin — search and analytical work, manuscript writing, editing; A.V. Karpenko — treating patients, search and analytical work; F.L. Lazko — design of the work, discussion, 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bernstein M, Reidler J, Fragomen A, Rozbruch SR. Ankle distraction arthroplasty: indications, technique, and outcomes. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017;25(2):89–99. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00077
- Fragomen AT, McCoy TH, Meyers KN, Rozbruchhomas SR. Minimum distraction gap: How much ankle joint space is enough in ankle distraction arthroplasty? *HSS J.* 2014;10(1):6–12. doi: 10.1007/s11420-013-9359-3
- Greenfield S, Matta KM, McCoy TH, et al. Ankle distraction arthroplasty for ankle osteoarthritis: A survival analysis. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2019;14(2):65–71. doi: 10.5005/jp-journals-10080-1429
- Murray C, Marshall M, Rathod T, et al. Population prevalence and distribution of ankle pain and symptomatic radiographic ankle osteoarthritis in community dwelling older adults: A systematic review and cross-sectional study. *PLoS One.* 2018;13(4):e0193662. EDN: YHYCPJ doi: 10.1371/journal.pone.0193662
- Intema F, Thomas TP, Anderson DD, et al. Subchondral bone remodeling is related to clinical improvement after joint distraction in the treatment of ankle osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(6):668–675. EDN: OEMGCV doi: 10.1016/j.joca.2011.02.005
- Li K, Wang P, Nie C, et al. The effect of joint distraction osteogenesis combined with platelet-rich plasma injections on traumatic ankle arthritis. *Am J Transl Res.* 2021;13(7):8344–8350.
- Ikuta Y, Nakasa T, Tsuyuguchi Y, et al. Clinical outcomes of distraction arthroplasty with arthroscopic microfracture for advanced stage ankle osteoarthritis. *Foot Ankle Orthopaedics.* 2019;4(4):2473011419S0022. doi: 10.1177/2473011419S00228
- Lamm BM, Gourdi-Shaw M. MRI evaluation of ankle distraction: A preliminary report. *Clin Podiatric Med Surg.* 2009;26(2): 185–191. EDN: XXWDYY doi: 10.1016/j.cpm.2008.12.007
- Chen Y, Sun Y, Pan X, et al. Joint distraction attenuates osteoarthritis by reducing secondary inflammation, cartilage degeneration and subchondral bone aberrant change. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(10):1728–1735. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.018
- Flouzat-Lachaniette C, Roubineau F, Heyberger C. Distraction to treat knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2017;84(2):141–144. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.03.004
- Harada Y, Nakasa T, Mahmoud EE, et al. Combination therapy with intra-articular injection of mesenchymal stem cells and articulated joint distraction for repair of a chronic osteochondral defect in the rabbit. *J Orthop Res.* 2015;33(10):1466–1473. doi: 10.1002/jor.22922
- Hung SC, Nakamura K, Shiro R, et al. Effects of continuous distraction on cartilage in a moving joint: An investigation

- on adult rabbits. *J Orthop Res.* 1997;15(3):381–390. doi: 10.1002/jor.1100150310
13. Wiegant K, Intema F, van Roermund PM, et al. Evidence of cartilage repair by joint distraction in a canine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(2):465–474. doi: 10.1002/art.38906
 14. Inori F, Ohashi H, Minoda Y, et al. Possibility of “distraction arthrogenesis”: First report in rabbit model. *J Orthop Sci.* 2001;6(6):585–590. doi: 10.1007/s007760100016
 15. Teunissen M, Bedate MA, Coeleveld K, et al. Enhanced extracellular matrix breakdown characterizes the early distraction phase of canine knee joint distraction. *Cartilage.* 2021; 13(2, Suppl):1654S–1664S. doi: 10.1177/19476035211014595
 16. Stupina TA, Shchudlo MM, Shchudlo NA, Stepanov MA. Histomorphometric analysis of knee synovial membrane in dogs undergoing leg lengthening by classic Ilizarov method and rapid automatic distraction. *Int Orthop.* 2013;37(10):2045–2050. EDN: UEOLEL doi: 10.1007/s00264-013-1919-0

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Луценко Артем Михайлович;

адрес: Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

ORCID: 0000-0002-8450-565X;

eLibrary SPIN: 6680-2398;

e-mail: lutsenkoam@gmail.com

Соавторы:

Призов Алексей Петрович, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0003-3092-9753;

eLibrary SPIN: 6979-6480;

e-mail: aprizov@yandex.ru

Ананьин Данила Алексеевич, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0003-0032-4710;

eLibrary SPIN: 1446-8368;

e-mail: ananuins@list.ru

Карпенко Алик Викторович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-9104-6922;

e-mail: alikkarpenko@bk.ru

Лазко Федор Леонидович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-5292-7930;

eLibrary SPIN: 8504-7290;

e-mail: fedor_lazko@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Artyom M. Lutsenko;

address: 6 Miklukho-Maklaya street, 117198 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0002-8450-565X;

eLibrary SPIN: 6680-2398;

e-mail: lutsenkoam@gmail.com

Co-authors:

Aleksey P. Prizov, MD, PhD, Assistant Professor;

ORCID: 0000-0003-3092-9753;

eLibrary SPIN: 6979-6480;

e-mail: aprizov@yandex.ru

Danila A. Ananin, MD, PhD, Assistant Professor;

ORCID: 0000-0003-0032-4710;

eLibrary SPIN: 1446-8368;

e-mail: ananuins@list.ru

Alik V. Karpenko, MD, PhD;

ORCID: 0000-0002-9104-6922;

e-mail: alikkarpenko@bk.ru

Fedor L. Lazko, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0001-5292-7930;

eLibrary SPIN: 8504-7290;

e-mail: fedor_lazko@mail.ru

МЕТОДЫ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТИ ЭНДОПРОТЕЗОВ НА ОСНОВЕ ТИТАНОВЫХ СПЛАВОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДЕТСКОЙ ОНКОПЕДИАТРИИ

Е.К. Горохова, Н.М. Марков, Н.С. Грачев, А.В. Лопатин, И.Н. Ворожцов, А.А. Дудаева

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Реабилитация пациентов детского возраста с онкопатологией, локализованной в челюстно-лицевой области, — сложный и длительный процесс. Чаще всего резекция затрагивает верхнюю или нижнюю челюсть, что в свою очередь нарушает функционирование всей зубочелюстной системы. Восстановление целостности лицевых структур является ключевой задачей при лечении таких пациентов. Одним из основных материалов для реконструкции челюсти является сплав титана. Однако, несмотря на его положительные свойства и характеристики, велик риск воспаления, инкапсуляции и отторжения эндопротеза. Целью исследования был анализ существующих на сегодняшний день данных по методикам усовершенствования поверхности титановых эндопротезов на основании опубликованных работ. Проанализировав статьи по модификации поверхности конструкций из титана, применяемых для эндопротезирования, за период с 2008 по 2022 год ($n=41$), мы пришли к выводу, что модификация поверхности титановых эндопротезов ведёт к повышению их остеоинтеграции, что снижает риски отторжения конструкций.

Ключевые слова: сплав титана; эндопротез; детская онкология; реабилитация; резекция челюсти; плазменно-электролитическое оксидирование.

Для цитирования:

Горохова Е.К., Марков Н.М., Грачев Н.С., Лопатин А.В., Ворожцов И.Н., Дудаева А.А. Методы усовершенствования поверхности эндопротезов на основе титановых сплавов, применяемых в детской онкопедиатрии. *Клиническая практика*. 2024;15(3):68–74. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract609557>

Поступила 16.10.2023

Принята 07.08.2024

Опубликована online 29.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год в мире растёт число онкологических заболеваний. По нашим данным, в ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) за период 2017–2022 годов обратились 118 пациентов в возрасте от 3 до 18 лет с различными новообразованиями в челюстно-лицевой области, из них злокачественных новообразований было 49%, доброкачественных — 51%, при этом локализация процесса в верхней челюсти зафиксирована в 66% случаев, в нижней — в 34%.

Как правило, хирургическое лечение при онкологической патологии в челюстно-лицевой области сопровождается не только нарушением функции (дыхание, жевание, глотание, речь), но и ведёт к существенным эстетическим проблемам [1]. Удаление опухолевого очага вместе с центром роста может вызвать недоразвитие челюстей и тяжёлую вторичную деформацию.

Рост и развитие верхней и нижней челюстей, лицевого скелета в целом, по мнению ряда авторов, зависят от правильного анатомического соотно-

шения между ними [2]. В детском и подростковом возрасте, когда ещё не закончено формирование лицевого скелета, наиболее важны восстановление непрерывности челюстей и стимуляция роста оставшихся костных фрагментов. Ранняя челюстно-лицевая реабилитация, проводимая своевременно, помогает снизить объём вторичной деформации, связанной с поливисцеральными резекциями [3]. Именно поэтому раннее замещение дефекта после удаления опухолевого очага является важным аспектом в реконструктивной хирургии.

Существует множество материалов для восстановления целостности челюстей: естественные (ауто-, алло- и ксенотрансплантаты) и синтетические (гидроксипатит, трикальцийфосфат, хирулен, сплавы металлов и прочее), также используются смешанные синтетические материалы с органическими субстанциями. Основная цель поиска новых искусственных материалов — избежать использования аутокостных трансплантатов в детской челюстно-лицевой хирургии, чтобы сохранить донорскую область и предотвратить возникновение осложнений. К тому же существенным недостатком ауто- и ксенотрансплантатов является отсутствие

THE METHODS OF PERFECTING THE SURFACE OF TITANIUM ALLOY-BASED ENDOPROSTHESES USED IN PEDIATRIC ONCOLOGY

E.K. Gorokhova, N.M. Markov, N.S. Grachev, A.V. Lopatin, I.N. Vorozhtsov, A.A. Dudaeva

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The rehabilitation of pediatric patients with oncology diseases localized in the maxillofacial area is a complex and long-term process. Most frequently, the resection area involves the maxilla or the mandible, which, in turn, impairs the functioning of the whole dentofacial system. The restoration of the integrity of the facial structures is the key task in the treatment of such patients. One of the main materials used for reconstructing the jaws is the titanium alloy. However, despite its beneficial properties and characteristics, there is a high risk of inflammation, encapsulation or failure of the endoprosthesis. The aim of the research was to analyze the data available up to date on the methods of perfecting the surfaces of titanium endoprosthesis based on the published research works. After analyzing the articles devoted to the modification of the surface of titanium constructions used for endoprosthetics, for the period from 2008 until 2022 (n=41), we came to a conclusion that the modification of the surface of titanium endoprosthesis results in an increase in its osteointegration, which decreases the risks of failure for the constructions.

Keywords: titanium alloy; endoprosthesis; pediatric oncology; rehabilitation; jaw resection; plasma-electrolytic oxidation.

For citation:

Gorokhova EK, Markov NM, Grachev NS, Lopatin AV, Vorozhtsov IN, Dudaeva AA. The methods of perfecting the surface of titanium alloy-based endoprosthesis used in pediatric oncology. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):68–74. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract609557>

Submitted 16.10.2023

Revised 07.08.2024

Published online 29.09.2024

потенции костного лоскута к росту, при этом индивидуальные конструкции из искусственных материалов, например «растущие» эндопротезы, не будут препятствовать росту лицевого скелета ребёнка и подвергаться атрофии со временем [4, 5].

На базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева активно применяются индивидуальные титановые конструкции для замещения дефектов челюстей. Так, в случае отторжения васкуляризованного костного лоскута повторное замещение дефекта производится с использованием титанового протеза.

Нами проведён анализ 41 статьи, посвящённых модификации поверхности конструкций из титана, применяемых для эндопротезирования, за период с 2008 по 2022 год.

СПЛАВ Ti-6Al-4V

Основной сплав, используемый для эндопротезов, — Ti-6Al-4V. Его преимущество в том, что он может использоваться в 3D-принтерах для создания эндопротезов любой формы.

Ортопедические имплантаты должны быть биосовместимыми, обладать соответствующими механическими свойствами, коррозионной и износостойкостью, а также обеспечивать остеоин-

теграцию для безопасного и эффективного использования [6].

Титан является чрезвычайно реакционноспособным материалом. За счёт окисления при взаимодействии с водой или воздухом он сохраняет свои основные характеристики и устойчивость к воздействию окружающей среды. Оксидная плёнка обуславливает биосовместимость титана. За счёт отрицательно заряженного кислорода происходит фиксация морфогенетических протеинов (bone morphogenetic proteins, BMP), белков крови и свободного кальция, способствующих построению матрикса костной ткани. Сплав Ti-6Al-4V обладает высокой механической прочностью с торсионно-аксиальными характеристиками, близкими к параметрам нормальной кости [7]. Однако, несмотря на все положительные свойства и характеристики этого металла, титановый эндопротез является инородным телом в организме пациента, что в свою очередь может привести к острому или хроническому воспалению, фиброзной инкапсуляции и образованию грануляций. Для решения этой проблемы используют биомиметический подход: изменяют структуру и состав поверхности имплантата, делая его более совместимым с тканью человека. Это позво-

ляют достичь биохимической и биомеханической совместимости и стимулирует остеоинтеграцию эндопротеза в костную ткань [8].

ПЛАЗМЕННО-ЭЛЕКТРОЛИТИЧЕСКОЕ ОКСИДИРОВАНИЕ

К перспективным методам формирования неорганических слоёв на поверхности имплантата относятся технологии электрохимического анодирования, в ряду которых выделяется плазменно-электролитическое оксидирование (ПЭО), формирующее на поверхности титана и его сплавов конверсионный оксидный слой, обладающий высокой степенью адгезии [9]. Механизм ПЭО включает действие микроразрядов, многократно пробивающих и переплавляющих оксидный слой, что приводит к формированию развитой пористой поверхности [10]. Данный подход позволяет получать покрытия с уникальной морфологией, что обеспечивает плавное изменение модуля упругости от металлического имплантата к кости, повышающего механическую совместимость. При обработке поверхности металла в среде, содержащей кальций и фосфор, удаётся получить поверхность, содержащую биоактивные неорганические кристаллические фазы — гидроксиапатит, трикальцийфосфат, тетракальцийфосфат, перовскит [11]. Высокофрактальная структура ПЭО-покрытия позволяет наносить различные функциональные органические компоненты, действующие как подслой, повышающий адгезию, и как носитель органического вещества. Для формирования пористого поверхностного слоя с соединениями фосфата кальция на поверхности в качестве компонентов электролита используют кальцийсодержащие соли с соотношением Ca/P, близким к таковому в костной ткани человека [12, 13].

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ RGD

Совместно с ПЭО для улучшения остеоинтеграции имплантата используют биологически активные покрытия на основе трипептида RGD (arginine-glycine-aspartic acid — аргинин-глицин-аспарагиновая кислота), который является лигандом интегринов — одних из основных белков межклеточного матрикса. Введение фосфонатных групп повышает адгезию молекул к поверхности, но гладкая металлическая поверхность не может обеспечить длительного удержания биомолекул [14].

Сплав Ti, ПЭО-покрытие и наполнитель пор RGD могут обеспечить необходимые механические, физические и химические свойства имплантата [15].

В исследовании Е.В. Парфенова и соавт. [15] показано, что комбинация ПЭО-покрытия и RGD-модифицированной бисфосфоновой кислоты на нано-Ti даёт увеличение числа пролиферирующих клеток на 45% по сравнению с непокрытым нано-Ti и на 66% по сравнению с крупнозернистым Ti. Хотелось бы отметить, что в данном исследовании использовались клеточные линии фибробластов лёгких человека, мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани человека, клеток остеосаркомы человека, которые очень устойчивы к токсическому воздействию, что может не в полной мере отражать взаимодействие клеток нормальной костной ткани с данным материалом.

Исследования *in vitro* показали, что биоактивность молекулы зависит от структуры якоря и линкера. Например, производные RGD с короткими бисфосфонатными якорями и линкером морфогенетических белков костной ткани (bone morphogenetic proteins, BMPs), а также молекулы с линкером, содержащим циклогексильный фрагмент, усиливают пролиферацию клеток на ПЭО-модифицированном титане [10]. При анализе литературы не было выявлено патологических эффектов при взаимодействии с RGD.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПОКРЫТИЯ

Применение эндопротезов нередко приводит к осложнениям, обуславливающим их нестабильность. Наиболее частой причиной утраты имплантата и тканей вокруг является инфекция, вызванная образованием биоплёнок на его поверхности, при развитии которой почти в половине случаев (51%) может потребоваться удаление эндопротеза [16].

Инфицирование зависит от многих факторов: вида микроорганизма, состояния иммунитета пациента, процедуры и техники хирургического вмешательства, конструкции имплантата и применяемой антибактериальной профилактики.

Доказано, что даже при плановой операции стерильность операционной снижается в течение первых нескольких часов операции [17, 18], в то время как в большинстве случаев довольно низкая бактериальная нагрузка, в конечном итоге, присутствующая при операции, может быть в целом преодолена иммунологической защитой пациента и системной профилактикой с использованием антибиотиков [19]. Однако у некоторых пациентов после хирургического вмешательства возможно развитие инфекции, особенно у тех, у кого имеются сопутствующие заболевания, повышающие риск заражения в 20 раз по сравнению с популяцией условно здоровых пациентов [20]. Аналогичным

образом показано, что наиболее сложные хирургические процедуры и методы более опасны септическими осложнениями [21].

Характеристики имплантата, например его размер, форма, материал и предполагаемое использование, также играют важную роль [22]. Чтобы снизить частоту инфекций, связанных с имплантацией, можно использовать местную антибактериальную профилактику, например обогащённый антибиотиками костный цемент [23].

На этом фоне были предложены методики создания поверхностей из биоматериала, способного предотвращать бактериальную инфекцию, с помощью биофункционализации поверхности на основе сконструированных химерных пептидов с антибиотиками.

Эффективность бифункциональных пептидов TiBP1-GGG-AMP и TiBP2-GGG-AMP была оценена как в растворе, так и на твёрдой поверхности титановой подложки против *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus epidermidis* и *Escherichia coli*. Обнаружено, что поверхности, модифицированные химерными пептидами, значительно снижают бактериальную адгезию ко всем трём бактериям по сравнению с чистым титаном. Результаты исследования указывают, что модификация поверхности с помощью сконструированных биомолекул, состоящих из антимикробных и титансвязывающих пептидных доменов, является многообещающим подходом для предотвращения бактериальной инфекции на поверхностях имплантатов [24].

Ещё одним перспективным подходом к профилактике и лечению инфекций, связанных с имплантацией, является покрытие эндопротезов ванкомицином. Покрытие с антибиотиком высвобождало 82,7% общего содержания ванкомицина в покрытии *in vitro*. Был продемонстрирован двухфазный характер высвобождения антибиотика с начальным всплеском в первый день, за которым следовало медленное и контролируемое высвобождение в течение 28 дней. Цитотоксичности покрытия, содержащего ванкомицин, *in vitro* не наблюдалось. Титановые имплантаты, покрытые ванкомицином, были активны при лечении инфекции, связанной с имплантацией, *in vivo* [25]. Однако следует принять во внимание микробную резистентность, а также аллергические реакции восприимчивых людей. В этих случаях в контексте индивидуальной медицины оптимальным вариантом может стать покрытие титанового эндопротеза матрицей, в которую внесено противомикробное средство непосредственно перед операцией. Для решения этой проблемы в последние годы были исследованы модификации

поверхности материалов для имплантатов, в частности покрытия из углеродных нанотрубок [26]. Однако существуют данные, что они могут нести риск токсичности, обусловленный их размером, поверхностным зарядом, химическим составом, реакционной способностью, химической и кристаллической структурой, формой, растворимостью и степенью агломерации. Более того, наноматериалы могут вызывать окислительный стресс и нарушать фагоцитоз внутри клеток, снижать жизнеспособность клеток и подавлять их рост [27].

Альтернативой применению антибиотиков может являться цинк (Zn). Хорошо известно, что цинк является важным микроэлементом для человека, выполняющим разнообразные функции в костной ткани, такие как участие в синтезе ДНК, активности ферментов, метаболизме нуклеиновых кислот, биоминерализации и гормональной активности, при этом цинк обладает превосходными антибактериальными свойствами [28]. Включение цинка в биостекло, биокерамику систем Ca-P и Ca-Si для улучшения их механических свойств и взаимодействия клеток с материалами представляется весьма перспективным [29–32]. Исследование Н. Zhang и соавт. [33] показало, что покрытия TiO₂, содержащие цинк, полученные методом ПЭО, обладают антибактериальной активностью против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Цинк был равномерно распределён по поверхности, не влияя на микроструктуру, шероховатость, фазовый состав и химическое состояние покрытий TiO₂. Продемонстрирована высокая эффективность покрытий TiO₂, содержащих цинк, в ингибировании бактерий благодаря медленному высвобождению ионов цинка. В свою очередь, исследование М. Shimabukuro [34] показало, что антибактериальный эффект цинка на поверхности имплантата проявляется после 28 дней инкубации в физиологическом растворе. Эти специфические результаты могут помочь контролировать антибактериальное воздействие на поверхность имплантата в долгосрочной перспективе.

Пористые и наноструктурированные покрытия TiO₂ с добавлением цинка обладают превосходной антибактериальной активностью и способностью стимулировать остеогенную дифференцировку и могут считаться перспективным материалом для проведения реконструктивных операций в челюстно-лицевой хирургии. В то же время влияние цинка на опухолевые клетки изучено недостаточно, а также неправильно подобранная дозировка цинка может быть цитотоксична [35]. Данный метод требует дальнейшего изучения, особенно при его использовании у пациентов с онкопатологией.

КОСТНЫЕ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ БЕЛКИ

Ещё одним перспективным направлением повышения остеоиндуктивности костных имплантатов и усиления регенерации соединительной ткани является создание биокompозитных материалов, в составе которых присутствуют факторы роста. Костные морфогенетические белки (BMP) считаются важнейшим фактором регенерации кости и хряща. Они действуют на клеточную мембрану, регулируя рост, дифференцирование и апоптоз различных типов клеток, включая остеобласты, хондробласты, нервные и эпителиальные клетки. BMP находятся в неклеточном соединительнотканном матриксе, содержащем остеопрогениторные и мезенхимальные клетки. Для фиксации белков на поверхности имплантата используют синтетические, биологические, минеральные или биокompозитные полимеры в качестве «носителя». Главная роль «носителя» BMP после имплантации заключается в сохранении этих остеоиндукторов на участке их биологического действия в течение длительного, клинически обоснованного времени. Длительный выход малых или начальный выброс значительного количества BMP крайне отрицательно сказывается на регенераторных процессах [36].

В исследовании Z. Liu и соавт. [37] были разработаны микросферы, содержащие факторы роста эндотелия сосудов и костного морфогенетического белка 2, и нанесены на пористый титановый сплав, напечатанный на 3D-принтере. Микросферы были заключены в желатиновое покрытие и использованы для создания композитного каркаса, который показал хорошие результаты при испытаниях на кроликах. Система обеспечивает последовательное высвобождение факторов роста, способствуя остеогенной дифференцировке и остеointеграции.

Несмотря на положительные результаты научно-клинических исследований по изучению костных морфогенетических белков, ряд вопросов этой проблемы остаётся нерешённым. Главными из них являются выбор эффективной технологии получения BMP; выбор адекватного биodeградируемого носителя для BMP; определение вариантов химической фиксации BMP на биodeградируемом носителе; определение клинически эффективной дозы BMP в зависимости от этиологии, локализации, выраженности патологического процесса; пути снижения коммерческой стоимости BMP. Экспериментальные и клинические исследования BMP в настоящее время проводятся практически во всех странах мира. Участие большого числа ведущих зарубежных научно-исследовательских центров, а также подключение значительных ма-

териально-финансовых ресурсов позволяют надеяться на дальнейшую эффективную разработку проблемы и успешное применение данного остеоиндуктора в практической медицине [38]. Однако стоит отметить невозможность использования BMP при онкопатологии: существуют данные, что BMP высокоэкспрессивен при различных видах рака и способствует пролиферации, миграции, метастазированию и инвазивности различных типов раковых клеток [39, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав отечественную и зарубежную литературу, можно сделать вывод, что одним из перспективных направлений является развитие костно-тканевой инженерии, что позволяет изучать применение биоактивных материалов с противовоспалительными и регенераторными свойствами. Однако это длительный процесс, требующий большого количества дорогостоящих научных исследований, разработки сложных технологических протоколов. Пройдёт много времени, пока подобные материалы допустят к использованию в онкопедиатрии. При этом немаловажными будут доступность подобных технологий и возможность реализации в лечебных учреждениях.

Использование на современном этапе реконструктивных материалов из сплавов титана, в том числе у детей с онкологическими заболеваниями, уже показало хорошие результаты. Модификация поверхности титановых реконструктивных материалов с целью повышения остеоиндуктивных, остеокондуктивных и антимикробных свойств позволит уменьшить число хирургических повторных вмешательств, снизить риски возникновения инфекции и отторжения имплантатов, предотвратить развитие вторичной деформации и, соответственно, улучшить качество жизни маленького пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Е.К. Горохова, Н.М. Марков — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; И.Н. Ворожцов, А.А. Дудаева — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; Н.С. Грачев, А.В. Лопатин — руководство лечением пациентов и обсуждение ре-

зультатов исследования. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. E.K. Gorokhova, N.M. Markov — processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; I.N. Vorozhtsov, A.A. Dudaeva — search and analytical work, discussion of the results of the study, writing the text of the article; N.S. Grachev, A.V. Lopatin — management of patient treatment and discussion of the results of the study. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кропотов М.А., Соболевский В.А. Первичные опухоли нижней челюсти. Лечение, реконструкция и прогноз // *Саркомы костей, мягких тканей и опухолей кожи*. 2010. № 2. С. 9–21. [Kropotov MA, Sobolevskiy VA. Primary mandibular tumors, treatment, reconstruction and prognosis. *Bone Soft Tissue Sarcomas Tumors Skin*. 2010;(2):9–21]. EDN: TWKHID
2. Martinez-Maza C, Rosas A, Nieto-Díaz M. Postnatal changes in the growth dynamics of the human face revealed from bone modelling patterns. *J Anat*. 2013;223(3):228–241. doi: 10.1111/joa.12075
3. Марков Н.М., Грачев Н.С., Бабаскина Н.В., и др. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении детей и подростков с новообразованиями челюстно-лицевой области // *Стоматология*. 2020. Т. 99, № 6-2. С. 44–62. [Markov NM, Grachev NS, Babaskina NV, et al. Dental rehabilitation in the complex treatment of children and adolescents with maxillofacial neoplasms. *Stomatologiya*. 2020;99(6-2):44–62]. EDN: SNSPAH doi: 10.17116/stomat20209906244
4. Aydin S, Kucukyuruk B, Abuzayed B, et al. Cranioplasty: Review of materials and techniques. *J Neurosci Rural Pract*. 2011;2(2):162–167. doi: 10.4103/0976-3147.83584
5. Афанасов М.В., Лопатин А.В., Ясонов С.А., Косырева Т.Ф. Лечение пострезекционных дефектов нижней челюсти у детей // *Детская хирургия*. 2016. Т. 20, № 6. С. 314–319. [Afanasov MV, Lopatin AV, Yasonov SA, Kosyрева TF. Reatment of post-resection mandibular defects in children. *Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery)*. 2016;20(6):314–319]. EDN: XRFZCH doi: 10.18821/1560-9510-2016-20-6-314-319
6. Kaur M, Singh K. Review on titanium and titanium based alloys as biomaterials for orthopaedic applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;102:844–862. EDN: KGICXS doi: 10.1016/j.msec.2019.04.064
7. Cvijović-Alagić Z, Cvijović J, Maletašić M. Rakin, initial microstructure effect on the mechanical properties of Ti-6Al-4V ELI alloy processed by high-pressure torsion. *Materials Science and Engineering: A*. 2018;736(6):175–192. doi: 10.1016/j.msea.2018.08.094
8. Парфенов Е.В., Парфенова Л.В. Биомиметические покрытия на основе плазменно-электролитического оксидирования и функциональных органических молекул для имплантатов из титановых сплавов // *Гены и клетки*. 2022. Т. 17, № 3. С. 173–174. [Parfenov EV, Parfenova LV. Biomimetic coatings based on plasma electrolytic oxidation and functional organic molecules for implants from titanium alloy. *Genes Cells*. 2022;17(3):173–174]. EDN: KGJAWG
9. Yerokhin AL, Nie X, Leyland A, et al. Plasma electrolysis for surface engineering: Materials engineering. *Surface Coatings Technology*. 1999;122(2-3):73–93. doi: 10.1016/S0257-8972(99)00441-7
10. Mosab K, Siti F, Nisa N, Young GK. Recent progress in surface modification of metals coated by plasma electrolytic oxidation: Principle, structure, and performance. *Progress Materials Science*. 2020;117(29):100735. EDN: IRZGBE doi: 10.1016/j.pmatsci.2020.100735
11. Zhang LC, Chen LY, Wang L. Surface modification of titanium and titanium alloys: Technologies, developments, and future interests. *Advanced Engineering Materials*. 2020;22(5):2070017. EDN: KEXUWL doi: 10.1002/adem.202070017
12. Yerokhin A, Parfenov EV, Matthews A, in situ impedance spectroscopy of the plasma electrolytic oxidation process for deposition of Ca- and P-containing coatings on Ti. *Surface Coatings Technology*. 2016;301:54–62. EDN: YUUVDL doi: 10.1016/j.surfcoat.2016.02.035
13. Гнеденков С.В., Шаркеев Ю.П., Синебрюхов С.Л., и др. Кальций-фосфатные биоактивные покрытия на титане // *Вестник ДВО РАН*. 2010. № 5. С. 47–57. [Gnedenkoy SV, Sharkeyev YP, Sinebryukhov SL, et al. Calcium-phosphate bioactive coatings on titanium. *Vestnik Far East Branch Russ Acad Sci*. 2010;(5):47–57]. EDN: OWPYCR
14. Parfenova LV, Lukina ES, Galimshina ZR, et al. Biocompatible organic coatings based on bisphosphonic acid RGD-derivatives for PEO-modified titanium implants. *Molecules*. 2020;25(1):229. EDN: NQSAWM doi: 10.3390/molecules25010229
15. Parfenov EV, Parfenova LV, Dyakonov GS, et al. Surface functionalization via PEO coating and RGD peptide for nanostructured titanium implants and there in vitro assessment. *Surface Coatings Technology*. 2019;357(B):669–683. EDN: GPTPDP doi: 10.1016/j.surfcoat.2018.10.068
16. Shehadeh A, Noveau J, Malawer M, et al. Late complications and survival of endoprosthetic reconstruction after resection of bone tumors. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:2885–2895. doi: 10.1007/s11999-010-1454-x
17. Bohara S, Suthakorn J. Surface coating of orthopedic implant to enhance the osseointegration and reduction of bacterial colonization: A review. *Biomater Res*. 2022;26(1):26. EDN: EVDWWR doi: 10.1186/s40824-022-00269-3
18. Humphreys H. Surgical site infection, ultraclean ventilated operating theatres and prosthetic joint surgery: Where now? *J Hospital Infection*. 2012;81(2):71–72. doi: 10.1016/j.jhin.2012.03.007
19. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al.; American Society of Health-System Pharmacists (ASHP); Infectious Diseases Society of America (IDSA); Surgical Infection Society (SIS); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(1):73–156. doi: 10.1089/sur.2013.9999
20. Illingworth KD, Mihalko WM, Parvizi J, et al. How to minimize infection and thereby maximize patient outcomes in total joint arthroplasty: A multicenter approach. AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(8):e50. doi: 10.2106/JBJS.L.00596
21. Namba RS. Risk factors associated with surgical site infection in 30,491 primary total hip replacements. *J Bone Joint Surgery. British*. 2012;94(10):1330–1338. doi: 10.1302/0301-620X.94B10.29184
22. Moriarty TF, Schlegel U, Perren S, Richards RG. Infection in fracture fixation: Can we influence infection rates through implant design? *J Mater Sci Mater Med*. 2010;21(3):1031–1035. EDN: NSCTNG doi: 10.1007/s10856-009-3907-x
23. Jämsen E, Furnes O, Engesaeter LB, et al. Prevention of deep infection in joint replacement surgery. *Acta Orthopaedica*. 2010;81(6):660–666. doi: 10.3109/17453674.2010.537805

24. Yazici H, O'Neill MB, Kacar T, et al. Engineered chimeric peptides as antimicrobial surface coating agents toward infection-free implants. *ACS Applied Materials Interfaces*. 2016;8(6): 5070–5081. doi: 10.1021/acsami.5b03697
25. Zhang L, Yan J, Yin Z, et al. Electrospun vancomycin-loaded coating on titanium implants for the prevention of implant-associated infections. *Int J Nanomedicine*. 2014;9(1): 3027–3036. doi: 10.2147/IJN.S63991
26. Hirschfeld J, Akinoglu EM, Wirtz DC, et al. Long-term release of antibiotics by carbon nanotube-coated titanium alloy surfaces diminish biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis*. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology Medicine*. 2017; 13(4):1587–1593. EDN: YGQVGJ doi: 10.1016/j.nano.2017.01.002
27. Ranjous Y, Regdon G, Pintye-Hódi K, Sovány T. Standpoint on the priority of TNTs and CNTs as targeted drug delivery systems. *Drug Discovery Today*. 2019;24(9):1704–1709. doi: 10.1016/j.drudis.2019.05.019
28. Applerot G, Lipovsky A, Dror R, et al. Enhanced antibacterial activity of nanocrystalline ZnO due to increased ROS-mediated cell injury. *Adv Funct Mater*. 2009;19(6):842–852. doi: 10.1002/adfm.200801081
29. Miao S, Cheng K, Weng W, et al. Fabrication and evaluation of Zn containing fluoridated hydroxyapatite layer with Zn release ability. *Acta Biomater*. 2008;4(2):441–446. EDN: KOGUGD doi: 10.1016/j.actbio.2007.08.013
30. Zreiqat H, Ramaswamy Y, Wu C, et al. The incorporation of strontium and zinc into a calcium-silicon ceramic for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2010;31(12):3175–3184. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.024
31. Wu C, Ramaswamy Y, Chang J, et al. The effect of Zn contents on phase composition, chemical stability and cellular bioactivity in Zn-Ca-Si system ceramics. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008;87(2):346–353. doi: 10.1002/jbm.b.31109
32. Ramaswamy Y, Wu C, Zhou H, Zreiqat H. Biological response of human bone cells to zinc-modified Ca-Si-based ceramics. *Acta Biomater*. 2008;4(5):1487–1497. EDN: KOGSQP doi: 10.1016/j.actbio.2008.04.014
33. Zhang HW, Qiao Y, Jiang X, et al. Ding, Antibacterial activity and increased bone marrow stem cell functions of Zn-incorporated TiO₂ coatings on titanium. *Acta Biomaterialia*. 2012;8(2): 904–915. doi: 10.1016/j.actbio.2011.09.031
34. Shimabukuro M. Antibacterial property and biocompatibility of silver, copper, and zinc in titanium dioxide layers incorporated by one-step micro-arc oxidation: A review. *Antibiotics*. 2020;9(10):716. doi: 10.3390/antibiotics9100716
35. Shearier ER, Bowen PK, He W, et al. In vitro cytotoxicity, adhesion, and proliferation of human vascular cells exposed to zinc. *ACS Biomater Sci Eng*. 2016;2(4):634–642. doi: 10.1021/acsbomaterials.6b00035
36. Зайцев В.В., Карягина А.С., Лунин В.Г. Костные морфогенетические белки (BMP): общая характеристика, перспективы клинического применения в травматологии и ортопедии // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2009. № 4. С. 79–84. [Zaitsev VV, Karyagina AS, Lunin VG. Bone morphogenetic proteins (BMPs): General characteristics, prospects of clinical application in traumatology and orthopaedics. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2009;(4):79–84. (In Russ.)]
37. Liu Z, Xu Z, Wang X, et al. Construction and osteogenic effects of 3D-printed porous titanium alloy loaded with VEGF/BMP-2 shell-core microspheres in a sustained-release system. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:1028278. EDN: MCLUHL doi: 10.3389/fbioe.2022.1028278
38. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Bigham-Sadegh A. Bone morphogenetic proteins: A powerful osteoinductive compound with non-negligible side effects and limitations. *Biofactors*. 2014;40(5):459–481. doi: 10.1002/biof.1177
39. Ning J, Zhao Y, Ye Y, Yu J. Opposing roles and potential antagonistic mechanism between TGF- β and BMP pathways: Implications for cancer progression. *EBio Medicine*. 2019; 41:702–710. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.033
40. Wang MH, Zhou XM, Zhang MY, et al. BMP2 promotes proliferation and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells via mTORC1 pathway. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(4):1326–1340. doi: 10.18632/aging.101230

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Горохова Елизавета Константиновна;

адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела д. 1;

ORCID: 0000-0003-1237-0802;

e-mail: elizavetagorokhova@yandex.ru

Соавторы:

Марков Николай Михайлович, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0003-1063-6590;

eLibrary SPIN: 2202-2448;

e-mail: markovnm@mail.ru

Грачев Николай Сергеевич, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-4451-3233;

e-mail: nick-grachev@yandex.ru

Лопатин Андрей Вячеславович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-7600-6191;

eLibrary SPIN: 6341-8912;

e-mail: and-lopatin@yandex.ru

Ворожцов Игорь Николаевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-3932-6257;

eLibrary SPIN: 6155-9348;

e-mail: Dr.Vorozhtsov@gmail.com

Дудаева Анна Ахмедовна;

ORCID: 0000-0002-2438-1202;

eLibrary SPIN: 1719-7756;

e-mail: dudaeva.dr@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Elizaveta K. Gorokhova;

address: 1 Samory Mashela street, 117997 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0003-1237-0802;

e-mail: elizavetagorokhova@yandex.ru

Co-authors:

Nikolay M. Markov, MD, PhD;

ORCID: 0000-0003-1063-6590;

eLibrary SPIN: 2202-2448;

e-mail: markovnm@mail.ru

Nikolai S. Grachev, MD, PhD;

ORCID: 0000-0002-4451-3233;

e-mail: nick-grachev@yandex.ru

Andrey V. Lopatin, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0001-7600-6191;

eLibrary SPIN: 6341-8912;

e-mail: and-lopatin@yandex.ru

Igor N. Vorozhtsov, MD, PhD;

ORCID: 0000-0002-3932-6257;

eLibrary SPIN: 6155-9348;

e-mail: Dr.Vorozhtsov@gmail.com

Anna A. Dudaeva;

ORCID: 0000-0002-2438-1202;

eLibrary SPIN: 1719-7756;

e-mail: dudaeva.dr@gmail.com

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК РОГОВИЦЫ ПОСЛЕ ХИРУРГИИ КАТАРАКТЫ НА ФОНЕ ГЛАУКОМЫ

А.И. Федорова, И.А. Лоскутов

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского,
Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Глаукома во всём мире является одной из основных причин необратимой слепоты. До 76% случаев глаукома встречается в сочетании с осложнённой катарактой. Проблема лечения катаракты у пациентов с глаукомой является сложной задачей для любого хирурга, поскольку операция может привести к ряду осложнений. Одним из них является потеря эндотелиальных клеток роговицы. Снижение плотности эндотелиальных клеток у таких пациентов происходит из-за длительного использования гипотензивных капель различных групп, колебания внутриглазного давления, а также в результате хирургических вмешательств. До 16,9% случаев удаления катаракты на фоне глаукомы сопровождается более выраженным послеоперационным отёком роговицы, что приводит к увеличению риска потери эндотелиальных клеток роговицы. Перспективным направлением хирургического лечения катаракты и глаукомы является разработка единого алгоритма, учитывающего индивидуальные характеристики пациента, такие как помутнение хрусталика, стадия глаукомы, внутриглазное давление, хирургический анамнез, гипотензивная терапия, плотность эндотелиальных клеток роговицы.

Ключевые слова: открытоугольная глаукома; катаракта; хирургическое лечение катаракты; эндотелиальные клетки.

Для цитирования:

Федорова А.И., Лоскутов И.А. Выживаемость эндотелиальных клеток роговицы после хирургии катаракты на фоне глаукомы. *Клиническая практика*. 2024;15(3):75–81.
doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract626539>

Поступила 07.02.2024

Принята 03.03.2024

Опубликована online 29.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома в России, как и во всём мире, является одной из основных причин неизлечимой слепоты и инвалидности по зрению [1]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, число больных глаукомой в России составляет более 1,3 млн человек. За 6 лет (2013–2019 гг.) количество случаев заболеваний глаукомой в стране увеличилось на 10,7% (с 823,8 до 911,7 на 100 тыс. населения) [2]. Y.C. Tham и соавт. [3] прогнозируют, что в мире к 2040 году число пациентов, страдающих глаукомой, будет составлять 111,8 млн человек.

Глаукома — хроническое заболевание глаза, которое может рассматриваться как мультифакториальное нейродегенеративное заболевание. Глаукома характеризуется прогрессирующей оптиконевропатией, патологическими изменениями полей зрения, гибелью ганглиозных клеток сетчатки, а также потерей эндотелиальных клеток роговицы [4]. Отсутствие жалоб у пациентов, первоначальные диагности-

ческие проблемы, постепенное и продолжающееся ухудшение зрения, приводящее к снижению трудоспособности и инвалидности, наряду со значительными расходами как для отдельных лиц, так и всего общества в целом позволяют рассматривать глаукому и как социально-экономическое заболевание [5].

На долю первичной открытоугольной глаукомы приходится до 72,3–96,1% всех форм глауком [5]. Встречаемость глаукомы в сочетании с катарактой варьирует в широких пределах — от 14,6 до 76% [6–10], однако при наличии псевдоэкзофиативного синдрома число таких случаев возрастает до 85% [7, 9, 11–14]. У пациентов с глаукомой существенно повышается риск развития осложнённой катаракты, поскольку оба состояния — инволюционно зависимые заболевания [11, 15, 16]. У лиц старше 55 лет с диагнозом глаукомы и катаракты вероятность развития этой комбинации в 3 раза выше, чем у лиц той же возрастной группы без каких-либо заболеваний глаз [17–20].

SURVIVAL RATE OF CORNEAL ENDOTHELIAL CELLS AFTER CATARACT SURGERY WITH A BACKGROUND OF GLAUCOMA

A.I. Fedorova, I.A. Loskutov

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

Glaucoma is one of the main causes of irreversible blindness worldwide. Up to 76% of the glaucoma cases are accompanied with complicated cataract. The issue of cataract treatment in glaucoma patients is a difficult task for any surgeon, for the surgical procedure itself can result in a number of complications. One of them is the loss of endothelial cells in the cornea. A decrease in the endothelial cell density in such patients occurs due to long-term use of various hypotensive drops, due to variations of intraocular pressure, as well as due to the surgical interventions themselves. Up to 16.9% of cataract removal cases with a background of glaucoma are accompanied by pronounced post-operative corneal swelling, which leads to an increased risk of losing corneal endothelial cells. The perspective branch of surgical treatment for cataract and glaucoma is the development of a unified algorithm taking into account the individual characteristics of the patient, such as the eye lens clouding, the glaucoma stage, the intraocular pressure, the past surgeries, the hypotensive therapy and the density of corneal endothelial cells.

Keywords: open-angle glaucoma; cataract; surgical treatment of cataracts; endothelial cells.

For citation:

Fedorova AI, Loskutov IA. Survival rate of corneal endothelial cells after cataract surgery with a background of glaucoma. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):75–81. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract626539>

Submitted 07.02.2024

Revised 03.03.2024

Published online 29.09.2024

ГЛАУКОМА КАК МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНОЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

В развитии первичной открытоугольной глаукомы участвуют два механизма: один влияет на передний сегмент глаза, в частности на структуры переднего угла, и повышает внутриглазное давление, другой возникает в заднем сегменте глаза, что приводит к глаукомной оптической нейропатии [5].

Офтальмологи считают, что на прогрессирование катаракты при глаукоме влияют различные факторы, к которым можно отнести близкое расположение хрусталика, связок, цилиарного тела и дренажной системы глаза, способствующих образованию задней и передней камер глаза. Кроме того, играют роль нарушения гидродинамики, гемомикроциркуляции, дистрофические/иммунологические изменения в тканях глаза [21, 22]. Колебание офтальмотонуса, изменение состава влаги в камере и связанные с этим метаболические изменения в структурах глаза дополнительно способствуют прогрессированию катаракты, отрицательно влияя на течение глаукомы и, в конечном итоге, приводя к стойкой утрате зрительных функций [11].

В настоящее время внимание большинства офтальмологов привлекают потери эндотелиальных клеток роговицы, связанной с глаукомой. Дистрофия эндотелиального слоя роговицы может быть вызвана также длительным применением антиглаукомных капель, колебаниями внутриглазного давления, хирургическими вмешательствами [23]. В практической деятельности большинство врачей интересуется уровнем внутриглазного давления, так как он является наиболее контролируемым показателем, который эффективно поддается медикаментозной и хирургической коррекции. Т. Olsen [24] в 1980 году впервые опубликовал среднее снижение плотности клеток на 23,1% при острой глаукоме по сравнению со здоровым глазом.

Исследователи Y.C. Ko и соавт. [25] в 2007 году обнаружили, что потеря эндотелиальных клеток роговицы после операции факоэмульсификации связана с более короткой переднезадней осью и повышением внутриглазного давления в течение первых суток после операции, что приводит к потере эндотелиальных клеток роговицы в 14,5% случаев. Чтобы свести к минимуму повреждение эндотелиальных клеток роговицы, крайне важно избегать

резкого повышения внутриглазного давления в раннем послеоперационном периоде и проявлять особую осторожность во время операции в глазах с переднезадней осью менее 22,6 мм.

Ещё в 1997 году М. Gagnon и соавт. [26] выдвинули гипотезу, что механизм повреждения эндотелия роговицы, как и повреждение зрительного нерва, зависит от давления. Пациенты с глаукомой имели значительно более низкое количество эндотелиальных клеток роговицы ($2,154 \pm 419$ кл./мм²), чем в контрольной группе без глаукомы ($2,560 \pm 360$ кл./мм²). Авторы показали, что плотность эндотелиальных клеток роговицы обратно пропорциональна среднему внутриглазному давлению. У пациентов, получавших по 3–4 препарата от глаукомы, количество клеток было ниже, чем при лечении 1–2 препаратами. Количество клеток было значительно ниже как при первичной закрытоугольной, так и первичной открытоугольной глаукоме.

В 2011 году в исследовании S. Ranno и соавт. [27] изучалось влияние антиглаукомных капель (β -блокаторов или аналогов простагландинов) на эндотелий роговицы. Первоначально у пациентов с глаукомой плотность эндотелиальных клеток роговицы составляла 3187 ± 312 кл./мм², однако после двухлетнего применения гипотензивных капель плотность клеток снизилась до 2925 ± 313 кл./мм², в том числе снизилось число нервных волокон роговицы и уменьшилась отражательная способность суббазального сплетения.

S.A. Kandarakis и соавт. в своём описательном обзоре сделали вывод, что предпочтительно избегать приёма β -адреноблокаторов бетаксолола и картеолола в высоких дозах [28, 29], тогда как пациентам с эндотелиальной дистрофией роговицы Фукса следует отдавать предпочтение ингибиторам rho-киназы [30]. Rho-киназа стимулирует прогрессирование клеточного цикла, усиливает миграцию клеток, усиливает барьерную и насосную функции, а также предотвращает мезенхимальную трансформацию эндотелиальных клеток роговицы у пациентов с дистрофией Фукса [31, 32].

Некоторые исследователи предполагали, что изменения плотности эндотелиальных клеток не связаны с высоким внутриглазным давлением [33, 34]. Так, японские учёные [35] обнаружили, что у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой наблюдается значительное снижение плотности эндотелиальных клеток роговицы, чего не отмечается при глаукоме нормального давления. Авторы объяснили это снижением влияния повышенного уровня

офтальмотонуса. Белорусские исследователи П.Н. Марченко и Ю.И. Рожко [36] наблюдали снижение плотности эндотелиальных клеток роговицы по сравнению с контрольной группой того же возраста на всех стадиях глаукомы, причём статистически значимые различия наблюдались на стадиях II–IV. В 2012 году Л.А. Деев с соавт. [37] обнаружили прямую корреляцию между изменениями структуры роговицы и стадией заболевания. Кроме того, в 2022 году D. Kang и соавт. [38] опубликовали результаты исследования о взаимосвязи параметров эндотелия роговицы с тяжестью первичной глаукомы. Количество эндотелиальных клеток роговицы снижалось с увеличением тяжести, поскольку у пациентов с ранней глаукомой плотность эндотелиальных клеток составляла 2284 кл./мм², при умеренной — 2261 кл./мм², при тяжёлой — 2086 кл./мм², и разница была статистически значимой.

Всё большее число хирургов отдаёт предпочтение комбинированным вмешательствам, выполняемым в один этап [39–45]. Этот подход привлекателен, поскольку позволяет одновременно нормализовать внутриглазное давление и улучшить остроту зрения. Вместе с тем имеются данные анализа плотности эндотелиальных клеток роговицы пациентов с сочетанной катарактой и глаукомой. По мнению ряда авторов, по сравнению с одноэтапным комбинированным лечением, включающим антиглаукомные операции и факоэмульсификацию катаракты, двухэтапная операция значительно снижает количество эндотелиальных клеток [46–49].

Существуют работы, в которых отражаются результаты сочетанной хирургии глаукомы с применением дренажей и факоэмульсификации катаракты [50–53], при этом потеря плотности эндотелиальных клеток более 30% в течение 5 лет отмечалась у 27,2% пациентов. У пациентов, перенёсших удаление катаракты и имплантацию CyPass Micro-Stent (Alcon, США), наблюдалась эпителиально-эндотелиальная дистрофия, обусловленная повреждением эндотелия роговицы. Это состояние возникло в результате воздействия внутриглазного конца дренажного устройства, что привело к прекращению его производства [54]. В исследовании E.H. Fang и соавт. [55] выявлены малочисленные достоверные доказательства того, что операции при глаукоме с использованием долговременных имплантатов приводят к большей потере плотности эндотелиальных клеток, чем без использования протезов.

У пациентов с сочетанной глаукомой и катарактой снижение плотности эндотелиальных клеток

приводит к повышенной воспалительной реакции после факоэмульсификации катаракты [56, 57], что угрожает отёком роговицы и десцеметитом различной степени тяжести. Согласно данным ряда исследований, у 16,9% пациентов после экстракции катаракты наблюдался отёк роговицы [58, 59]. Важно отметить, что послеоперационный отёк значительно реже наблюдался у пациентов с неосложнённой возрастной катарактой (2,7% случаев). В то же время зрелую степень помутнения хрусталика имели 19,3% всех исследуемых пациентов [13].

Т. Dada и соавт. [60] провели исследование факоэмульсификации у пациентов, сосредоточив внимание на факторах, которые могут ухудшить хирургическое вмешательство. Эти факторы включают узкий зрачок из-за различных состояний, таких как задние синехии, атрофия радужной оболочки, псевдоэкзофолиативный синдром, использование миотиков и острый приступ глаукомы в анамнезе. В таких случаях необходимы дополнительные меры, в частности ретракторы радужной оболочки или растяжение зрачка [61]. Операция по удалению катаракты у пациентов с глаукомой и этимиотягающими факторами представляет более высокий риск повреждения эндотелиальных клеток. Исследования показывают, что от 17,8 до 51,6% этих операций заканчиваются интра- и послеоперационными осложнениями [62].

Острый приступ закрытоугольной глаукомы играет одну из ключевых ролей в изменении количества эндотелиальных клеток роговицы. М. Chen и соавт. [63] выявили, что плотность эндотелиальных клеток роговицы была отрицательно связана с продолжительностью острого приступа, но не связана с демографическими и биометрическими характеристиками. Потеря плотности эндотелиальных клеток до 2271 кл./мм² отмечалась у пациентов с острым приступом глаукомы в анамнезе в сравнении с парными глазами, где плотность клеток составила 2458 кл./мм². У пациентов с диагнозом закрытоугольной глаукомы без приступов в анамнезе плотность эндотелиальных клеток составила 2559±45 кл./мм². Центральная толщина роговицы и радиус кривизны роговицы не были связаны с более ранним острым приступом закрытоугольной глаукомы. Послеоперационный отёк роговицы наблюдался в 22,85% случаев закрытоугольной глаукомы [63].

В 2021 году опубликованы данные о факторах, влияющих на эндотелий роговицы после селективной лазерной трабекулопластики при первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукоме. По

результатам исследования, основными факторами потери плотности эндотелиальных клеток после селективной лазерной трабекулопластики являются возраст, исходное количество эндотелиальных клеток и неглубокая передняя камера при закрытоугольной глаукоме. Стоит отметить, что эндотелий роговицы при первичной открытоугольной глаукоме восстанавливался в течение одного месяца, при закрытоугольной глаукоме его повреждение сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Важность исследования состоит в том, что полученные данные следует учитывать при выборе алгоритма лечения глаукомы, особенно в случае альтернативной терапии (экстракция хрусталика/катаракты) при закрытоугольной глаукоме [64].

Главным фактором риска потери плотности эндотелиальных клеток является более длительное время факоэмульсификации. Высокая энергия факоэмульсификации, высокий вакуум положительно коррелируют с плотностью ядра, что определяет для хирурга правильный выбор вискоэластика (раствора) и техники операции. В 2023 году И.А. Лоскутов с соавт. [65] разработали шкалу оптимальной комбинации состава вискоэластика в зависимости от количества эндотелиальных клеток роговицы у пациентов при различных стадиях катаракты. Шкала основана на подборе различных видов вискоэластика, которые имеют свои характеристики, особенности, преимущества и недостатки, способные значительно повлиять на результаты операции и облегчить работу хирурга. При правильно подобранном вискоэластике снижение количества эндотелиальных клеток роговицы в послеоперационном периоде составляет менее 3% независимо от стадии катаракты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы отрицательно влияет на структуру роговицы и усугубляет возрастные состояния, особенно у лиц в возрасте 55 лет и старше. Эти факторы следует учитывать при наблюдении за динамикой состояния и выборе стратегии лечения.

Сочетание глаукомы и катаракты представляет собой распространённую и актуальную проблему в офтальмологии. Разработка единого алгоритма ведения больных с катарактой и глаукомой представляет собой перспективное направление хирургического лечения. Такой подход требует индивидуального плана лечения, учитывающего различные факторы, включая степень помутнения хрусталика,

стадию глаукомы, уровень внутриглазного давления, хирургический анамнез, антиглаукомную терапию и плотность эндотелиальных клеток роговицы.

Отсутствие эффективного метода защиты эндотелиальных клеток роговицы является серьёзной проблемой в развитых странах, что приводит к значительному снижению качества жизни пациентов. Разработка алгоритма ведения пациентов с катарактой на фоне глаукомы является важнейшей задачей современной офтальмологии, способной повысить не только качество жизни пациентов, но и в целом экономическую составляющую в мире.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Вклад авторов. А.И. Федорова — поисково-аналитическая работа, анализ полученных данных, написание текста; И.А. Лоскутов — сбор материала, анализ литературы, написание текста статьи, редактирование текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study had no sponsorship.

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

Authors' contribution. A.I. Fedorova — search and analytical work, analysis of the received data, manuscript writing; I.A. Loskutov — collecting material, analyzing literature, manuscript writing, editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Борн Р.А. Глаукома — вторая по распространенности причина слепоты в мире // *EuroTimes*. 2006. № 10. С. 19. [Bourne RA. Glaucoma the second most common cause of blindness in the world. *EuroTimes*. 2006;(10):19. (In Russ.)]
2. Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области. *Заболеваемость глаукомой населения России 2022*. [Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Volgograd Region. *Glaucoma incidence in the Russian population 2022*. (In Russ.)] Режим доступа: <https://34.rosпотребнадзор.ru/content/204/12587/>. Дата обращения: 15.01.2024.
3. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
4. Егоров Е.А., Брежнев А.Ю., Егоров А.Е. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2014. Т. 14, № 2. С. 108–112. [Egorov EA, Brezhnev AY, Egorov AE. Neuroprotection in glaucoma: Modern opportunities and prospects. *Russ J Clin Ophthalmol*. 2014;14(2):108–112. (In Russ.)] EDN: SHBKQJ
5. Егоров Е.А., Алексеев В.Н. *Патогенез и лечение первичной открытоугольной глаукомы: руководство для врачей*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 6–45. [Egorov EA, Alexeev VN. *Pathogenesis and treatment of primary open-angle glaucoma: A guide for physicians*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 6–45. (In Russ.)]
6. Либман Е.С. Современные позиции клинко-социальной офтальмологии // *Вестник офтальмологии*. 2004. Т. 120, № 1. С. 10–12. [Libman ES. Modern positions of clinical and social ophthalmology. *Russ Ann Ophthalmol*. 2004;120(1):10–12. (In Russ.)] EDN: TWOLFD
7. Бикбов М.М., Суркова В.К., Хуснитдинов И.И., Чайка О.В. Результаты применения дренажа Ahmed при рефрактерной глаукоме // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2013. Т. 13, № 3. С. 98–100. [Bikbov MM, Surkova VK, Khusnitdinov II, Chaika OV. Results of Ahmed drainage application in refractory glaucoma. *Russ J Clin Ophthalmol*. 2013;13(3):98–100. (In Russ.)] EDN: REAXGJ
8. Малюгин Б.Э., Тимошкина Н.Т., Андронов С.И., и др. Фактоэмulsionификация с имплантацией ИОЛ на глазах с узким зрачком // *Офтальмохирургия*. 1997. № 2. С. 25–32. [Malyugin BE, Timoshkina NT, Andronov SI, et al. Small pupil phacoemulsification with IOL implantation. *Ophthalmosurgery*. 1997;(2):25–32. (In Russ.)] EDN: XGRZFD
9. Степанов А.В., Тедеева Н.Р., Гамзаева У.Ш., Луговкина К.В. Новая дренажная операция для лечения рефрактерной посттравматической глаукомы // *Российский офтальмологический журнал*. 2015. Т. 8, № 2. С. 54–58. [Stepanov AV, Tedeewa NR, Gamzaeva USh, Lugovkina KV. A new drainage surgery for the treatment of refractory posttraumatic glaucoma. *Russ Ophthalmol J*. 2015;8(2):54–58. EDN: UBXSFW
10. Шмелёва В.В. *Катаракта*. Москва: Медицина, 1981. 223 с. [Shmeleva VV. *Cataract*. Moscow: Meditsina; 1981. 223 p. (In Russ.)]
11. Агафонова В.В., Баринов Э.Ф., Франковска-Герлак М.С., и др. Патогенез открытоугольной глаукомы при псевдоэкссфолиативном синдроме (обзор литературы) // *Офтальмология*. 2010. № 3. С. 106–114. [Agafonova VV, Barinov EF, Frankowska-Gerlak MS, et al. Pathogenesis of open-angle glaucoma in pseudoexfoliative syndrome (literature review). *Ophthalmology*. 2010;(3):106–114. (In Russ.)]
12. Егорова Э.В., Сидорова А.В., Оплетина А.В., Коломейцев М.Н. Фактоэмulsionификация катаракты в комбинации с EX-PRESS шунтом в алгоритме лечения смешанной формы первичной открытоугольной глаукомы // *Вестник ТГУ*. 2015. Т. 20, № 3. С. 564–567. [Egorova EV, Sidorova AV, Opletina AV, Kolomeitsev MN. Phacoemulsification of cataract in combination with EX-PRESS shunt in the algorithm of treatment of mixed form of primary open-angle glaucoma. *Bulletin TSU*. 2015;20(3):564–567. (In Russ.)] EDN: TTHXUB
13. Иошин И.Э., Толчинская А.И. Хирургическое лечение пациентов с двухсторонней катарактой // *Офтальмохирургия*. 2013. № 2. С. 10–15. [Ioshin IE, Tolchinskaya AI. Surgical

- treatment of patients with bilateral cataract. *Ophthalmosurgery*. 2013;(2):10–15. (In Russ.)] EDN: RAQGAF
14. Ling JD, Bell NP. Role of cataract surgery in the management of glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2018;58(3):87–100. doi: 10.1097/IIO.0000000000000234
 15. Heijl A. Time changes of contrast thresholds during automatic perimetry. *Acta Ophthalmol*. 1977;55(4):696–708. doi: 10.1111/j.1755-3768.1977.tb05668.x
 16. Kass MA, Podos SM, Moses RA, Becker B. Prostaglandin F1 and aqueous humour dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1972;11(12):1022–1027.
 17. Guan H, Mick A, Porco T, Dolan BJ. Preoperative factors associated with IOP reduction after cataract surgery. *Optom Vis Sci*. 2013;90(2):179–184. doi: 10.1097/OPX.0b013e31827ce224
 18. Гуртовая Е.Е., Могилевская Ф.Я. Экстракция катаракты после антиглаукоматозной операции // *Вестник офтальмологии*. 1978. № 3. С. 17–20. [Gurtovaya EE, Mogilevskaya FY. Cataract extraction after antiglaucomatous surgery. *Vestnik Ophthalmologii*. 1978;(3):17–20. (In Russ.)]
 19. Егорова Э.В. Результаты хирургического лечения больных с осложненной катарактой, перенесших ранее антиглаукоматозные операции. Современные технологии хирургии катаракты. Москва, 2003. С. 110–115. [Egorova EV. *Results of surgical treatment of patients with complicated cataract who had previously undergone antiglaucomatous operations. Modern technologies of cataract surgery*. Moscow; 2003. P. 110–115. (In Russ.)]
 20. Yamamoto T, Sakuma T, Kitazawa Y. An ultrasound biomicroscopic study of filtering blebs after mitomycin C trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1995;102(12):1770–1776. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30795-6
 21. Егоров Е.А., Румянцев А.Д., Румянцева О.А., и др. Гидродинамическая активация оттока в сочетании с экстракцией катаракты в лечении больных открытоугольной глаукомой // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2009. Т. 10, № 3. С. 84. [Egorov EA, Rumyantsev AD, Rumyantseva OA, et al. Hydrodynamic outflow activation in combination with cataract extraction in the treatment of patients with open-angle glaucoma. *Russ J Clin Ophthalmol*. 2009;10(3):84. (In Russ.)] EDN: OYFCIL
 22. Астахов С.Ю., Манцева Я.Ю. Современные возможности хирургического лечения больных с сочетанием открытоугольной глаукомы и катаракты // *Современные технологии в медицине*. 2014. Т. 6, № 1. С. 47–53. [Astakhov SY, Mantseva YY. Modern possibilities of surgical treatment of patients with a combination of open-angle glaucoma and cataract. *Modern Technol Med*. 2014;6(1):47–53. (In Russ.)] EDN: RYHLFP
 23. Baratz KH, Nau CB, Winter EJ, et al. Effects of glaucoma medications on corneal endothelium, keratocytes, and subbasal nerves among participants in the ocular hypertension treatment study. *Cornea*. 2006;25(9):1046–1052. doi: 10.1097/01.ico.0000230499.07273.c5
 24. Olsen T. The endothelial cell damage in acute glaucoma. On the corneal thickness response to intraocular pressure. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1980;58(2):257–266. doi: 10.1111/j.1755-3768.1980.tb05719.x
 25. Ko YC, Liu JL, Lau LI, et al. Factors related to corneal endothelial damage after phacoemulsification in eyes with occludable angles. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(1):46–51. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.07.057
 26. Gagnon M, Boisjoly H, Brunette I, et al. Corneal endothelial cell density in glaucoma. *Cornea*. 1997;16(3):314–318.
 27. Ranno S, Fogagnolo P, Rossetti L, et al. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients. *Clin Ophthalmol*. 2011;5(1):1037–1042. doi: 10.2147/OPHTH.S22874
 28. Su W, Zhao J, Fan TJ. Dose- and time-dependent cytotoxicity of carteolol in corneal endothelial cells and the underlying mechanisms. *Front Pharmacol*. 2020;(11):202. doi: 10.3389/fphar.2020.00202
 29. Lass JH, Khosrof SA, Laurence JK, et al. A double-masked, randomized, 1-year study comparing the corneal effects of dorzolamide, timolol, and betaxolol. Dorzolamide Corneal Effects Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(8):1003–1010. doi: 10.1001/archoph.116.8.1003
 30. Kandarakis SA, Togka KA, Doumazos L, et al. The multifarious effects of various glaucoma pharmacotherapy on corneal endothelium: A narrative review. *Ophthalmol Ther*. 2023;12(3):1457–1478. doi: 10.1007/s40123-023-00699-9
 31. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Strunz M, et al. Potential functional restoration of corneal endothelial cells in fuchs endothelial corneal dystrophy by ROCK inhibitor (Ripasudil). *Am J Ophthalmol*. 2021;(224):185–199. doi: 10.1016/j.ajo.2020.12.006
 32. Davies E, Jurkunas U, Pineda R. Pilot study of corneal clearance with the use of a rho-kinase inhibitor after descemetorhexis without endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Cornea*. 2021;40(7):899–902. doi: 10.1097/ICO.0000000000002691
 33. Lee JH, Oh SY. Corneal endothelial cell loss from suture fixation of a posterior chamber intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*. 1997;23(7):1020–1022. doi: 10.1016/s0886-3350(97)80074-0
 34. Verma S, Nongpiur ME, Husain R, et al. Characteristics of the corneal endothelium across the primary angle closure disease spectrum. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(11):4525–4530. doi: 10.1167/iov.18-24939
 35. Cho SW, Kim J, Choi CY, Park KH. Changes in corneal endothelial cell density in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2009;53(6):569–573. doi: 10.1007/s10384-009-0740-1
 36. Марченко Л.Н., Рожко Ю.И. Морфология и плотность эндотелиальных клеток роговицы при первичной глаукоме // VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием: сборник тезисов по материалам конференции (1–3 июля 2009 г.) под ред. Х.П. Тахчиди. Москва, 2009. С. 225–252. [Marchenko LN, Rozhko YI. *Morphology and density of corneal endothelial cells in primary glaucoma*. In: VIII All-Russian scientific-practical conference with international participation: A collection of abstracts on the conference materials (1–3 July 2009), ed. by H.P. Takhchidi. Moscow; 2009. P. 225–252. (In Russ.)]
 37. Деев Л.А., Малахова А.И., Молчанов В.В. Результаты конфокальной микроскопии роговицы при первичной открытоугольной глаукоме (предварительные результаты) // *Вестник Российской академии естественных наук (Санкт-Петербург)*. 2012. № 2. С. 172–176. [Deev LA, Malakhova AI, Molchanov VV. Results of confocal microscopy of cornea under primary open-angle glaucoma (preliminary results). *Bulletin Russ Academy Natural Sci (St. Petersburg)*. 2012;(2):172–176. (In Russ.)] EDN: OYGGYZ
 38. Kang D, Kaur P, Singh K, et al. Evaluation and correlation of corneal endothelium parameters with the severity of primary glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(10):3540–3543. doi: 10.4103/ijo.IJO_234_22
 39. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Загребельная Л.В. Влияние техники операции на уровень снижения внутриглазного давления и зрительные функции при комбинированной хирургии катаракты и глаукомы // *Современные технологии хирургии катаракты*. 2003. С. 31–37. [Anisimova SY, Anisimov SI, Zagrebelnaya LV. Influence of the operation technique on the level of intraocular pressure reduction and visual functions in combined cataract and glaucoma surgery. *Modern Technol Cataract Surg*. 2003;31–37. (In Russ.)]
 40. Bussell I, Kaplowitz K, Schuman JS, Loewen NA. Trabectome study G. Outcomes of ab interno trabeculectomy with the trabectome after failed trabeculectomy. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):258–262. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304717
 41. Francis BA, Winarko J. Ab interno Schlemm's canal surgery: Trabectome and i-stent. *Developments Ophthalmol*. 2012;(50):125–136. doi: 10.1159/000334794
 42. Maeda M, Watanabe M, Ichikawa K. Evaluation of trabectome in open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2013;22(3):205–208. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182311b92
 43. Francis BA, Minckler D, Dustin L, et al. Combined cataract extraction and trabeculotomy by the internal approach for coexisting cataract and open-angle glaucoma: Initial

- results. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(7):1096–1103. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.03.032
44. SooHoo JR, Seibold LK, Kahook MY. Ab interno trabeculectomy in the adult patient. *Middle East African J Ophthalmol.* 2015;22(1):25–29. doi: 10.4103/0974-9233.148345
 45. Курышева Н.И., Федоров А.А., Еричев В.П. Патоморфологические особенности катарактального хрусталика у больных глаукомой // *Вестник офтальмологии.* 2000. Т. 116, № 2. С. 13–16. [Kuryseva NI, Fedorov AA, Yerichev VP. Pathomorphological features of cataract lens in patients with glaucoma. *Russ Ann Ophthalmol.* 2000;116(2):13–16. (In Russ.)] EDN: QBTWSD
 46. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Арутюнян Л.Л., и др. Современные подходы к хирургическому лечению сочетанной патологии глаукомы и катаракты // *Национальный журнал глаукома.* 2019. Т. 18, № 4. С. 86–95. [Anisimov SI, Anisimova SY, Arutyunyan LL, et al. Modern approaches to surgical treatment of combined pathology of glaucoma and cataract. *Nat J Glaucoma.* 2019;18(4):86–95. (In Russ.)] EDN: NZWVMC doi: 10.25700/NJG.2019.04.07
 47. Fang EH, Khaw PT, Mathew RG, Henein C. Corneal endothelial cell density loss following glaucoma surgery alone or in combination with cataract surgery: A systematic review protocol. *Bmj Open.* 2021;11(9):E050992. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050992
 48. Gimbel HV, Penno EE, Ferensowicz M. Combined cataract surgery, intraocular lens implantation, and viscocanalostomy. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25(10):1370–1375. doi: 10.1016/s0886-3350(99)00203-5
 49. Breebaart AC, Nuyts RM, Pels E, et al. Toxic endothelial cell destruction of the cornea after routine extracapsular cataract surgery. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(8):1121–1125. doi: 10.1001/archophth.1990.01070100077038
 50. Сулейман Е.А., Петров С.Ю. Дренажная хирургия глаукомы // *Национальный журнал глаукома.* 2022. Т. 21, № 2. С. 67–76. [Suleiman EA, Petrov SY. Drainage glaucoma surgery. *Nat J Glaucoma.* 2022;21(2):67–76. (In Russ.)] EDN: UQFILG doi: 10.53432/2078-4104-2022-21-2-67-76
 51. Broadway DC, Chang LP. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. *J Glaucoma.* 2001;10(3):237–249. doi: 10.1097/00061198-200106000-00017
 52. Broadway DC, Lester M, Schulzer M, Douglas GR. Survival analysis for success of molteno tube implants. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(6):689–695. doi: 10.1136/bjo.85.6.689
 53. Burgoyne JK, Wudunn D, Lakhani V, Cantor LB. Outcomes of sequential tube shunts in complicated glaucoma. *Ophthalmology.* 2000;107(2):309–314. doi: 10.1016/s0161-6420(99)00039-1
 54. Lass J, Benetz B, He J, et al. Corneal endothelial cell loss and morpho-metric changes 5 years after phacoemulsification with or without cypass micro-stent. *Am J Ophthalmol.* 2019;(208):211–218. doi: 10.1016/j.ajo.2019.07.016
 55. Fang EH, Mathew RG, Khaw PT, Henein C. Corneal endothelial cell density loss after glaucoma surgery alone or in combination with cataract surgery: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2022;129(8):841–855. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.03.015
 56. Gonçalves ED, Campos M, Paris F, et al. [Bullous keratopathy: Etiopathogenesis and treatment. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(6 Suppl):61–64. (In Portuguese).] doi: 10.1590/s0004-27492008000700012
 57. Pricopie S, Istrate S, Voinea L, et al. Pseudophakic bullous keratopathy. *Rom J Ophthalmol.* 2017;61(2):90–94. doi: 10.22336/rjo.2017.17
 58. Гинойн А.А., Копаяев С.Ю., Копаяева В.Г. Лазерная экстракция катаракты на глазах с открытоугольной глаукомой // *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2013. № 4. С. 63–65. [Ginoyan AA, Kopaev SY, Kopaeva VG. Laser cataract extraction in eyes with open-angle glaucoma. *Vestnik Orenburg State University.* 2013;(4):63–65. (In Russ.)] EDN: QBUXRR
 59. Гинойн А.А. Лазерная экстракция катаракты (Nd:Yag, 1,44 мкм) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // *Национальный журнал глаукома.* 2020. Т. 19, № 4. С. 49–57. [Ginoyan AA. ND:Yag 1.44 µm laser cataract extraction and intraocular lens implantation in eyes with coexisting primary open-angle glaucoma. *Nat J Glaucoma.* 2020;19(4):49–57. (In Russ.)] EDN: TXZMIM doi: 10.25700/NJG.2020.04.06
 60. Dada T, Bhartiya S, Baig NB. Cataract surgery in eyes with previous glaucoma surgery: Pearls and pitfalls. *J Curr Glaucoma Pract.* 2013;7(3):99–105. doi: 10.5005/jp-journals-10008-1145
 61. Ивачёв Е.А. Особенности хирургии катаракты и послеоперационного периода у пациентов с глаукомой (сообщение 2) // *Национальный журнал глаукома.* 2022. Т. 21, № 4. С. 48–54. [Ivachev EA. Features of cataract surgery and the postoperative period in patients with glaucoma (part 2). *Nat J Glaucoma.* 2022;21(4):48–54. (In Russ.)] EDN: IXHJVF doi: 10.53432/2078-4104-2022-21-4-48-54
 62. Николашин С.И., Фабрикантов О.Л. Показания к расширению узкого ригидного зрачка при фактоэмульсификации катаракты на глаукомных глазах в зависимости от исходного состояния глаза // *Вестник Тамбовского университета.* 2014. Т. 19, № 4. С. 1186–1192. [Nikolashin SI, Fabrikantov OL. Indications for narrow rigid pupil dilatation in cataract phacoemulsification in glaucomatous eyes depending on initial state of eye. *Tambov University Reports.* 2014;19(4):1186–1192. (In Russ.)] EDN: QNPJJC
 63. Chen M, Liu, Cheng C., Lee S. Corneal status in primary angle-closure glaucoma with a history of acute attack. *J Glaucoma.* 2012;21(1):12–16. doi: 10.1097/JG.0b013e3181fc800a
 64. Kuryseva NI, Lepeshkina LV, Kapkova SG. Factors affecting the corneal endothelium after selective laser trabeculoplasty in primary open angle and angle closure glaucoma. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021;6(1):e000638. doi: 10.1136/bmjophth-2020-000638
 65. Лоскутов И.А., Федорова А.И. Фактоэмульсификация с имплантацией ИОЛ при критическом уровне эндотелиальных клеток роговицы // *Офтальмологические ведомости.* 2023. Т. 16, № 3. С. 63–69. [Loskutov IA, Fedorova AI. Phacoemulsification with IOL implantation at a critical level of corneal endothelial cells. *Ophthalmol J.* 2023;16(3):63–69. (In Russ.)] EDN: KRUVDB doi: 10.17816/OV567921

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Федорова Анастасия Игоревна;

адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;

ORCID: 0009-0008-7670-2910;

eLibrary SPIN: 2706-1090;

e-mail: FedorovaAnastasyalg@yandex.ru

Соавторы:

Лоскутов Игорь Анатольевич, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0003-0057-3338;

eLibrary SPIN: 5845-6058;

e-mail: loskoutigor@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Anastasia I. Fedorova;

address: 61/2 Shepkina street, 129110 Moscow, Russia;

ORCID: 0009-0008-7670-2910;

eLibrary SPIN: 2706-1090;

e-mail: FedorovaAnastasyalg@yandex.ru

Co-authors:

Igor A. Loskutov, MD, PhD;

ORCID: 0000-0003-0057-3338;

eLibrary SPIN: 5845-6058;

e-mail: loskoutigor@mail.ru

ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ ГЛИОМ С ВЫЯВЛЕНИЕМ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Т.И. Рахматуллин¹, М. Джайн¹, Л.М. Самоходская¹, А.А. Зуев²

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

² Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Глиомы являются причиной гибели подавляющего числа больных с онкологическими заболеваниями центральной нервной системы. Диагностика таких новообразований требует использования стереотаксической биопсии, которая может быть проведена далеко не у всех пациентов. Кроме того, данное заболевание характеризуется высокой частотой рецидивов, несмотря на успехи в развитии резекционных и химиотерапевтических технологий. Раннее выявление онкологического заболевания центральной нервной системы и дифференциальная диагностика с псевдопрогрессией опухоли, не влияющей на выживаемость пациента, представляет актуальную задачу для современной медицины. Жидкостная биопсия является малоинвазивным методом диагностики, основанным на анализе опухолевых дериватов (таких как внеклеточная опухолевая ДНК и РНК), находящихся в биологических жидкостях организма. Для определения опухолевого компонента используют анализ так называемых *hot-spot* мутаций и паттернов эпигенетической регуляции, присущих определённому типу опухоли. Технология может быть использована для выявления рецидивов опухоли и дифференциальной диагностики объёмных образований у пациентов, которым противопоказана стереотаксическая биопсия. В обзоре обсуждаются современные достижения жидкостной биопсии на основе анализа внеклеточной опухолевой ДНК и РНК в плазме крови и спинномозговой жидкости пациентов с глиомами.

Ключевые слова: циркулирующая опухолевая ДНК; микроРНК; жидкостная биопсия; глиомы; центральная нервная система; злокачественные новообразования ЦНС; скрининг.

Для цитирования:

Рахматуллин Т.И., Джайн М., Самоходская Л.М., Зуев А.А. Жидкостная биопсия глиом с выявлением внеклеточных опухолевых нуклеиновых кислот. *Клиническая практика*. 2024;15(3):82–95. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract629883>

Поступила 03.04.2024

Принята 02.09.2024

Опубликована online 29.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что глиомы составляют лишь 18–19% всех новообразований головного мозга, они являются причиной гибели подавляющего числа больных с онкологическими заболеваниями центральной нервной системы. Наиболее распространённой их разновидностью является глиобластома, при которой 5-летняя выживаемость не превышает 7% [1]. Глиомы низкой степени злокачественности характеризуются относительной 5-летней выживаемостью более 80%, однако большинство из них всё равно демонстрируют склонность к дальнейшему озлокачествлению [2]. В настоящий момент первым этапом лечения опухолей головного мозга рекомендуется проведение максимально возможной резекции новообразования. К сожалению, инфильтрирующий характер роста глиом препятствует их тотальному удалению. Более того,

ввиду тяжести состояния пациентов и риска возможных осложнений тотальная резекция этих опухолей может заменяться частичной резекцией или вовсе не проводиться, что ещё больше снижает эффективность проводимого лечения [3].

Для увеличения выживаемости больных используется адъювантная терапия, однако, несмотря на её проведение в течение полутора лет после постановки диагноза, примерно у 70% пациентов с глиобластомой и 20% с глиомой низкой степени злокачественности наблюдается возникновение рецидивов, требующих повторного хирургического вмешательства [3–5]. С целью их своевременного выявления каждые 3–6 месяцев пациенты проходят обследование методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3]. Изменения тканей головного мозга, такие как радиационный некроз, отёк или снижение контрастирования, вызванные проводи-

LIQUID BIOPSY OF GLIOMAS WITH DETECTION OF EXTRACELLULAR TUMOR NUCLEIC ACIDS

T.I. Rakhmatullin¹, M. Jain¹, L.M. Samokhodskaya¹, A.A. Zuev²

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

² National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

ABSTRACT

Gliomas are the reason of fatal outcomes in an overwhelming number of patients with oncology diseases located in the central nervous system. The diagnostics of such neoplasms requires using stereotaxic biopsy, which cannot be performed in a certain percentage of the patients. Besides, this disease is characterized by high recurrence rates, despite the advances in developing resection and chemotherapy — based technologies. The early detection of oncological diseases located in the central nervous system and the differential diagnostics of tumor pseudo progression, not affecting the survival of the patient, represents a challenge for modern Medicine. Liquid biopsy is a minimally invasive diagnostic method based on the analysis of tumor derivatives (such as extracellular tumor DNA and RNA), contained within the biological fluids of the organism. For the purpose of defining the presence of the tumor component, the tests are used to detect the so-called hot-spot mutations and the patterns of epigenetic regulation, found in specific types of tumors. The technology can be used for detecting tumor recurrences and for the differential diagnostics of space-occupying mass lesions in patients, in which stereotaxic biopsy is contraindicated. The review contains a discussion on modern advances of fluid biopsy based on the analysis of the extracellular tumor DNA and RNA levels in blood plasma and in the cerebrospinal fluid of glioma patients.

Keywords: circulating tumor DNA; microRNA; liquid biopsy; glioma; central nervous system; central nervous system malignancies; screening.

For citation:

Rakhmatullin TI, Jain M, Samokhodskaya LM, Zuev AA. Liquid biopsy of gliomas with detection extracellular tumor nucleic acids. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):82–95.
doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract629883>

Submitted 03.04.2024

Revised 02.09.2024

Published online 29.09.2024

мой терапией, в 36% случаев глиобластом приводят к картине, схожей с проявлениями рецидива опухоли — псевдопрогрессии [6]. Несмотря на то, что медиана выживаемости без прогрессии для глиом низкой степени злокачественности составляет около 5 лет, в 20% случаев они также характеризуются наличием псевдопрогрессии [7]. Это явление, которое, по всей видимости, не влияет на общую выживаемость пациентов и требует применения отдельной терапии. Использование специфической противорецидивной терапии на данном этапе, напротив, может нанести вред состоянию больного [3, 6, 7]. При помощи классических режимов МРТ (T1-взвешенная МРТ с контрастным усилением и T2-FLAIR) не всегда возможно установить наличие истинной прогрессии опухоли, что приводит к несвоевременному применению терапии и уменьшению выживаемости пациентов. В обоих случаях клиницисты получают искажённые данные о прогнозе и эффективности проводимой терапии.

В данный момент происходит развитие перфузионных и радиоизотопных методов диагностики,

позволяющих более точно определить состояние опухоли, однако их повсеместное использование ограничено [6].

Поскольку гистопатологическое исследование операционного материала до сих пор остаётся основным способом дифференциальной диагностики объёмных новообразований головного мозга, отсутствие хирургического вмешательства препятствует не только борьбе с заболеванием, но и установлению корректного диагноза [3]. В таких случаях решающей диагностической процедурой становится стереотаксическая биопсия новообразования [6]. Несмотря на то, что данный метод демонстрирует высокие чувствительность и специфичность, он также характеризуется относительно высокой частотой осложнений (до 17%), высокими требованиями к квалификации медицинского персонала и качеству визуализационного оборудования [8]. По этой же причине стереотаксическая биопсия, вероятно, не может использоваться для рутинного регулярного выявления рецидивов. Более того, такие факторы, как поражение ствола мозга, наличие у пациентов

серьёзных сопутствующих заболеваний или прогрессирующих нарушений неврологического статуса, могут и вовсе стать причиной отказа от данной манипуляции [9]. Поскольку МРТ-картина некоторых неонкологических заболеваний может совпадать с таковой при глиомах (как, впрочем, и наоборот), отсутствие точного диагноза будет создавать риск применения некорректной терапии и сокращения продолжительности жизни пациента [10, 11].

Для повышения выживаемости и качества жизни больных необходима разработка новых методов диагностики глиом. В настоящее время активно исследуется потенциал жидкостной биопсии — метода анализа клеточных и молекулярных опухолевых дериватов в различных биологических жидкостях организма. Особое место в этой области уделяется анализу внеклеточных опухолевых ДНК и РНК, уровни которых информативны в отношении объёма и мутационной нагрузки исследуемой опухоли [12, 13].

Цель данного обзора — обобщить данные исследований, оценивающих диагностический и прогностический потенциал жидкостной биопсии глиобластомы на основе анализа внеклеточных опухолевых ДНК и РНК.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛИОМ (ДНК И РНК ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ)

Впервые анализ молекулярных маркеров в качестве важного компонента диагностики глиом был рекомендован в классификации опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года. Согласно этой классификации, ключевыми мутациями глиом, ассоциированными с лучшей выживаемостью пациентов, являются мутации генов *IDH1*, *IDH2*, *TP53*, делеция *ATRX* и коделеция *1p/19q*. В дальнейшем классификация 2021 года, а также клинические рекомендации Европейской ассоциации нейроонкологии и Корейской онкологической ассоциации отметили связь мутаций генов *CIC* и *FUBP1* с лучшей выживаемостью пациентов, а мутаций промотора *TERT* (*pTERT*), генов *NOTCH1*, *EGFR*, делецию *CDKN2A/B*, а также изменение числа 7/10 хромосом — с худшей выживаемостью. Данные мутации наиболее часто встречаются при глиомах и наиболее сильно влияют на клиническую картину. Их наличие служит основанием для отнесения глиом к одному из трёх основных гистотипов, выделенных классификацией ВОЗ 2021 года [3]. В то же время мутации генов *VEGF*, *ARF*, *PTEN*, *NF1*, *RTK/ RIS* и других не используются для типологической классификации глиом, но так-

же встречаются у значительной части пациентов с глиомами и являются отрицательным прогностическим маркером [14]. Список часто встречающихся молекулярных изменений, имеющих прогностическое значение, представлен в табл. 1.

На характер глиомы, помимо генетических изменений, влияют нарушения эпигенетической регуляции клетки. В клетках глиобластомы, как правило, гиперметилированы хромосомы 1, 2, 3 и 17 и гипометилированы хромосомы 11, 16, 19 и 20. Наиболее часто гиперметилированные промоторы генов включают в себя *pLRRC4*, *pANKDD1A*, *pGAD1*, *pSIX3*, *pSST*, *pPHOX2B*, *pPCDHA8*, *pHIST1H3E* и *pPCDHA13*, а гипометилированные — *pF10*, *pPOTEH*, *pCPEB1*, *pLMO3*, *pELFN2* и *pPRDM16* [14]. Одним из наиболее изученных маркеров является гиперметилирование промотора *MGMT* (*pMGMT*), которое встречается более чем у половины глиом и связано с лучшей выживаемостью [3]. Дополнительно известно более чем о 160 генах, чья экспрессия в клетках глиом снижена под действием гиперметилирования их промоторов [15]. В то же время существует точка зрения, что на характер течения глиомы влияет не метилирование отдельных генов, а изменение паттерна эпигенетической регуляции генома клетки в целом. Например, хорошо известна связь между характером метилирования глиомы G-CIMP и наличием мутаций *IDH1/IDH2*, связанных с лучшей выживаемостью пациентов [14].

Эпигенетическая регуляция экспрессии генов включает в себя не только изменения метилирования их промоторов, но и взаимодействие с широким набором некодирующих РНК. Среди них наиболее изученными являются микроРНК, состоящие из 20–22 нуклеотидов. При глиомах изменена экспрессия более чем 300 микроРНК, самыми яркими представителями которых являются микроРНК-21, 221, 222, 26-а, 10-б и 182, чья гиперэкспрессия часто наблюдается в тканях глиом, а также микроРНК-181а, 181б и 181с, 34а, экспрессия которых в глиомах уменьшена [14]. Малые РНК также включают в себя кольцевые РНК, чья роль состоит в регуляции активности микроРНК и матричной РНК, что приводит к изменению экспрессии ключевых генов, таких как *PAQR3*, *MKP1*, *GLUT1* и т.д. В тканях глиом обнаружено более 400 аномально экспрессируемых кольцевых РНК [16]. На характер опухоли также влияют длинные некодирующие РНК, состоящие более чем из 200 нуклеотидов. Наиболее детально описанными являются длинные некодирующие РНК *ASLNC22381*, *ASLNC20819*, *CRNDE* и *HOTAIRM1*, которые значительно активируются

Таблица 1

Список молекулярных изменений, оказывающих наибольшее влияние на прогноз пациентов с диффузными глиомами взрослого типа

Молекулярные изменения	Положительный прогноз	Отрицательный прогноз
Нуклеотидные замены	<i>IDH1</i> ^{R132H, R132C} , <i>IDH2</i> ^{R172*} <i>CIC</i> ^{R1124W, R1110W, R1111W} и др. <i>FUBP1</i> ^{X83_splice, I443Rfs*47, X314_splice} и др. <i>ATRX</i> ^{R1426*, R907*} и др.	<i>pTERT</i> ^{C228T, C250T} <i>VEGF</i> <i>p14</i> ^{ARF} / <i>p16</i> ^{INK4A} <i>EGFR</i> ^{G598V, A289V} и др. <i>TP53</i> ^{R273C, R175H, R248Q} и др. <i>PTEN</i> ^{R130*, R233*, R335*, R173H} и др. <i>MUC16</i> ^{T11587M, T11535M, T4653K} и др. <i>PIK3R1</i> ^{G376R, N564D, X583_splice} и др. <i>NF1</i> ^{F1247Ifs*18, R2450*, C167Qfs*10} и др. <i>PIK3CA</i> ^{H1047R, R88Q, G118D} и др. <i>RB1</i> ^{S318Nfs*13, R552*, X445_splice} и др. <i>PDGFRA</i> ^{E229K, N468S, V309F} и др. <i>RTK/RIS</i> <i>NOTCH1</i> ^{F357del, A465T, D338del} и др.
Делеция участков генома	Делеция <i>ATRX</i> Коделеция 1p/19q	Потеря 10-й хромосомы Делеция <i>CDKN2A/B</i> Делеция <i>MTAP</i>
Дупликация и амплификация участков генома	-	Дупликация и амплификация 7-й хромосомы Амплификация <i>MDM2/MDM4</i> Амплификация <i>EGFR</i> Амплификация <i>MYC</i>
Метилирование и проч.	Гиперметилирование <i>pMGMT</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>RASSF1A</i> Микросателлитная нестабильность	Гиперметилирование <i>pPARP-1</i> , <i>pSHP-1</i> , <i>pDAPK-1</i> и <i>pTIMP-3</i>
Увеличение количества внеклеточных опухолевых РНК	<i>миРНК-1-3p</i> , <i>26a-1-3p</i> , <i>487b-3p</i> , <i>342-3p</i> и др. <i>кРНК CM21D</i> , <i>circPTK2</i> , <i>circSERPINE2</i> и др. <i>днРНК CASC2</i> , <i>MEG3</i> , <i>PDCD4-AS1</i> , <i>GSCAR</i> , <i>SPRY4-IT1</i> и др.	<i>миРНК-454-3p</i> , <i>21</i> , <i>17-5p</i> , <i>125b</i> , <i>221</i> , <i>128</i> , <i>342-3p</i> и др. <i>кРНК circSKA3</i> , <i>CircXPO1</i> , <i>circENTPD7</i> и др. <i>днРНК HOTAIRM1</i> , <i>STEAP3-AS1</i> , <i>CASC2c</i> , <i>HOXA11-AS</i> , <i>ASLNC22381</i> , <i>ASLNC20819</i> , <i>CRNDE</i> и др.

Примечание. *p* — промотор гена; РНК — рибонуклеиновая кислота; *миРНК* — микроРНК; *кРНК* — кольцевая РНК; *днРНК* — длинная некодирующая РНК.

в тканях глиобластом (высокий уровень которых, соответственно, является отрицательным прогностическим признаком), а также *CASC2*, *PDCD4-AS1*, *GSCAR*, *MEG3* и др., которые препятствуют процессу туморогенеза и чьи уровни в глиомах снижены по сравнению с нормальными тканями [14, 17].

ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЕВАЯ ДНК

Внеклеточная опухолевая ДНК является компонентом общей внеклеточной ДНК, которая, как правило, состоит из фрагментов ДНК длиной 80–200 пар оснований, что соответствует примерно витку нуклеосомы. Основным её источником считаются погибшие клетки, а также клетки, активно секретирующие внеклеточные ДНК. Помимо иммунных клеток, выделяющих внеклеточные ДНК во время нетоза, к таковым относятся опухолевые клетки, по всей видимости, использующие эти молекулы в качестве межклеточных мессенджеров [18]. При физиологических условиях концентрация внеклеточных ДНК в крови не превышает 40 нг/мл, однако во время

онкологических процессов она может увеличиваться в десятки раз [19]. Увеличение концентрации ДНК связано не только с секрецией опухолевыми клетками или их некрозом, но и с гибелью окружающих опухоль клеток ввиду эффекта Варбурга [20].

При анализе внеклеточных опухолевых ДНК можно получить информацию о мутационном ландшафте и изменениях паттерна эпигенетической регуляции опухолевых клеток. Это может быть важно для неинвазивной диагностики новообразований. Стоит отметить, что внеклеточные опухолевые ДНК имеют период полураспада менее 1,5 часов, что также позволяет использовать их для динамического наблюдения за эффективностью лечения [18].

Генетические изменения внеклеточных опухолевых ДНК

Наиболее часто при проведении жидкостной биопсии глиом выявляют мутации генов *pTERT* (~65%), *TP53* (40–60%), *H3F3A* (~50%), *IDH1* (30%), *CDKN2A/B* (25%), *NF1* (~24%), *EGFR* (20–25%),

ATRX (10–20%), *MET* (~18%), *APC* (~15%), *PDGFRA* (10–14%), *FAT1* (<10%) (табл. 2, 3) [12–52]. Сообщается также о повышении общего уровня внеклеточных ДНК у пациентов с глиомами в 1,3–30 раз по сравнению с лицами из групп контроля [19, 24]. В то же время у здоровых добровольцев мутационные изменения в плазме и цереброспинальной жидкости ожидаемо не наблюдаются [22, 25]. Чувствительность цифровой капельной полимеразной цепной реакции (ПЦР) внеклеточных опухолевых ДНК из цереброспинальной жидкости в диагностике глиом достигает 87%, специфичность — 100%. Использование секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) позволяет увеличить чувствительность до 91,9% [21, 26, 27]. Однако анализ внеклеточных опухолевых ДНК из сыворотки с использованием цифровой капельной ПЦР характеризуется чувствительностью лишь 52,38% [27]. Чувствительность ПЦР в режиме реального времени при анализе внеклеточных опухолевых ДНК из сыворотки составляет всего 11,54% [28]. Результаты диагностической эффективности жидкостной биопсии представлены в табл. 2.

Уровень мутационной нагрузки ассоциирован с объёмом опухолевой ткани, уменьшаясь после проведения резекции опухоли или химиотерапии и увеличиваясь при её рецидиве [27, 29], однако корреляции между уровнем внеклеточных ДНК в плазме и рентгенографическим объёмом опухоли не наблюдается [24]. При рецидивах количество наблюдаемых нарушений в мутировавших генах или связанных с ними сигнальных путях может в 3 раза превышать таковое в исходной опухоли [22, 23]. Вероятно, увеличение генетического разнообразия опухоли обусловлено эффектом посттерапевтической эволюции, при которой под воздействием лечения происходит селекция субклонов, обладающих дисрегуляцией репаративных систем, ответственной за большую склонность к мутагенезу, что в свою очередь может объяснять

их устойчивость к терапии. Данный феномен наблюдается примерно в 78% глиом, имея худший прогноз и риск возникновения отдалённых рецидивов. Как отмечают G. Liu и соавт. [30], после проведённого лечения и последующего рецидивирования опухоли демонстрируют значительно более агрессивный мутационный фенотип.

Пациенты с глиомами высокой степени злокачественности характеризуются наличием более высоких уровней внеклеточных опухолевых ДНК [13]. Соответственно, более высокий уровень внеклеточных опухолевых ДНК (>15 нг/мл) ассоциирован с меньшей выживаемостью без прогрессии ($p < 0,0001$, коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho = -0,844$) и общей выживаемостью больных (общая выживаемость пациентов с низким уровнем внеклеточных опухолевых ДНК примерно в 2 раза превышает таковую у пациентов с высоким уровнем внеклеточных опухолевых ДНК) [19, 22–24]. Однако в некоторых случаях такая связь не обнаруживается [29]. Разнообразие мутаций, по всей видимости, не коррелирует с выживаемостью без прогрессии [23], но значимо связано с худшей общей выживаемостью (медиана общей выживаемости 15,4 месяца [95% ДИ 11,6–19,2] в группе с низким разнообразием мутаций против 8,3 [95% ДИ 2,3–14,4] в группе с высоким разнообразием мутаций) [31]. Несмотря на это, наличие у пациентов мутаций *IDH1* является положительным прогностическим признаком (в среднем пациенты с мутантным *IDH* имеют как минимум на 3 месяца большую общую выживаемость) [25, 28]. Мутация *pTERT* является отрицательным прогностическим фактором (медиана общей выживаемости 13,8 месяца для пациентов с мутантным *pTERT* против 37,6 для *pTERT* дикого типа; $p < 0,0022$), а пациенты с амплификацией *EGFR* имеют в 2 раза меньшую общую выживаемость по сравнению с пациентами без данных изменений [32]. В табл. 3 представлены результаты исследования прогностической эффективности жидкостной биопсии.

Таблица 2

Исследования, посвящённые анализу внеклеточных опухолевых ДНК и РНК в диагностике диффузных глиом взрослого типа

Иссле-дование	Участники исследования	Субстрат (анализируемый объём); метод анализа (исследуемый маркер)	Исход анализа, %		
			Se	Sp	AUC
Анализ мутаций внеклеточной опухолевой ДНК					
[21]	57, глиома	ЦСЖ (3 мл) + сыворотка (3 мл) + ткань (н/д); NGS (Панель из 68 генов)	91,9	-	-
[22]	85, глиома (46 ГБМ); 7, контроль	Сыворотка (3,5 мл) + ЦСЖ (3,5 мл); NGS (Панель из 410 генов)	49,4	-	-
[26]	34, глиома	ЦСЖ (1–3 мл); цкПЦР (<i>IDH1</i> , <i>pTERT</i> , <i>H3F3A</i>)	87	-	-

Таблица 2

Продолжение

Иссле- дование	Участники исследования	Субстрат (анализируемый объём); метод анализа (исследуемый маркер)	Исход анализа, %		
			Se	Sp	AUC
[27]	42, глиома <i>TERT-mut</i> ; 9, глиома <i>TERT-wt</i> ; 23, контроль	Сыворотка (1 мл); цкПЦР (<i>pTERT</i>)	52,38	90,91	-
[28]	45, глиома	Сыворотка (1 мл) + ткань (н/д); ПЦР _{рв} (<i>IDH1</i>)	11,54	-	-
[32]	395, ГБМ	Сыворотка (н/д) + ткань (н/д); NGS (<i>pTERT</i>)	75	-	-
[34]	4, рецидив ГБМ; 111, глиома; 111, контроль	ЦСЖ (10 мкл) + ткань (н/д); NGS (Панель из 68 генов)	-	-	94,4
Анализ изменений паттернов метилирования внеклеточной опухолевой ДНК					
[35]	149, глиома	Сыворотка (1,2–9,3 мл); бисульфитная конверсия + NGS (Панель из 100 эпигенетических особенностей)	100	97,78	-
[36]	17, глиома	Сыворотка (3 мл) + ткань (н/д); бисульфитная конверсия + ПЦР в агарозном геле (<i>pMGMT</i> , <i>pRASSF1A</i> , <i>p15INK4B</i> , <i>p14ARF</i>)	70,58	-	-
[38]	20, астроцитомы; 20, олигодендроглиомы; 10, контроль	Сыворотка (1 мл) + ткань (н/д); бисульфитная конверсия + ПЦР в агарозном геле (<i>pCDKN2A</i>)	75	-	-
[39]	41, астроцитомы; 29, олигодендроглиомы	Кровь (5 мл) + сыворотка (200 мкл) + ткань (н/д); бисульфитная конверсия + ПЦР _{рв} (<i>pPTEN</i> , <i>pMGMT</i>); ПЦР _{рв} (Потеря гетерозиготности 10q, 19q, 1p)	Астро- цитомы 59%; олигоден- дроглио- ма 58%	Астро- цитомы 100%; олигоден- дроглио- ма 94%	-
[40]	89, глиома	ЦСЖ (4–5 мл) + ткань (н/д) + сыворотка (н/д); бисульфитная конверсия + ПЦР + хроматография (<i>pMGMT</i>)	65	100	-
Анализ уровня внеклеточной опухолевой РНК					
[12]	7, ГБМ; 4, глиома II стадии	Сыворотка (200 мкл); цкПЦР (<i>миРНК-320е</i> , <i>223</i> , <i>23а</i> , <i>21</i>)	100	97,8	98
[43]	111, ГБМ; 84, контроль (неонкологические заболевания)	ЦСЖ (1 мл); ПЦР _{рв} (<i>миРНК-21</i> , <i>218</i> , <i>193b</i> , <i>331</i> , <i>374а</i> , <i>548с</i> , <i>520f</i> , <i>27b</i> , <i>130b</i>)	80	67	75
[44]	30, глиома II–IV степени; 10, аденома гипофиза; 10, менингиома; 10, контроль	Сыворотка (400 мкл); ПЦР _{рв} (<i>миРНК-21</i> , <i>128</i> , <i>342-3р</i>)	90	100	93
[47]	23, ГБМ; 5, глиома III степени; 10, контроль	Сыворотка (н/д); цкПЦР (<i>circHIPK3</i> , <i>circSMARCA5</i>)	-	-	90,1
[48]	25, ГБМ; 20, контроль	Сыворотка (н/д); ПЦР _{рв} (<i>миРНК-17-5-р</i> , <i>125b</i> , <i>221</i>)	96	95	98,8
[49]	30, EGFRvIII положительных; 10, EGFR дикого типа; 14, контроль	Сыворотка (2 мл) + ткань (н/д); цкПЦР ткани и сыворотки, ПЦР _{рв} ткани (<i>мРНК-EGFRvIII</i> , <i>мРНК-EGFR</i> дикого типа)	72,77	97,67	-

Примечание. Se — чувствительность; Sp — специфичность; AUC (area under the curve) — площадь под ROC-кривой; ГБМ — глиобластома; ЦСЖ — спинномозговая жидкость; NGS (next generation sequencing) — секвенирование нового поколения; ПЦР_{рв} — полимеразная цепная реакция в реальном времени; цкПЦР — цифровая капельная полимеразная цепная реакция; РНК — рибонуклеиновая кислота; мРНК — матричная РНК; миРНК — микроРНК; *p* — промотор гена; н/д — указывается в случаях, когда из текста исследования не удаётся установить деталь методологии.

Таблица 3

**Исследования по изучению связи уровней внеклеточных опухолевых ДНК и РНК
с течением диффузной глиомы взрослого типа**

Иссле- дование	Участники исследования	Субстрат (анализируемый объём); метод анализа (исследуемый маркер)	Исход анализа	
			Положительный прогноз	Отрицательный прогноз
Анализ мутаций внеклеточной опухолевой ДНК				
[13]	370, глиома (222 ГБМ)	Сыворотка (н/д); NGS (панель из >54 генов)	-	TP53 ↑ NF1 ↑ EGFR ↑ PIK3CA ↑
[19]	122, ГБМ; 55, аденокарцинома; 130, контроль	Сыворотка (н/д); флуориметрия (вкДНК)	-	вкДНК ↑
[23]	30, глиома (TISF); 14, глиома (ЦСЖ)	TISF (н/д) + ЦСЖ (н/д) + сыворотка (н/д); NGS (Панель из 68 генов)	-	воДНК ↑
[24]	42, ГБМ; 42, контроль	Сыворотка (1 мл); ПЦРрв (вкДНК)	-	воДНК ↑
[25]	240, глиома; 25, контроль	Сыворотка (н/д) + ткань (н/д); ПЦРрв (IDH1)	IDH1 ↑	-
[28]	45, глиома	Сыворотка (1 мл) + ткань (н/д); ПЦРрв (IDH1)	IDH1 ↑	-
[29]	49, ГБМ	Сыворотка (1–5 мл); цкПЦР (pTERT)	Уровень маркера не является прогностическим признаком	
[31]	60, ГБМ	Сыворотка (н/д) + ЦСЖ (н/д) + ткань (н/д); цкПЦР (pTERT)	-	pTERT ↑
[32]	395, ГБМ	Сыворотка (н/д) + ткань (н/д); NGS (pTERT)	-	pTERT ↑
Анализ изменений паттернов метилирования внеклеточной опухолевой ДНК				
[25]	240, глиома; 25, контроль	Сыворотка (н/д) + ткань (н/д); бисульфитная конверсия + ПЦРрв (pPARP-1, pSHP-1, pDAPK-1, pTIMP-3, pMGMT)	pMGMT ↑	pPARP ↑ pSHP ↑ pTIMP ↑
[33]	124, глиома; 58, контроль	Сыворотка (н/д); бисульфитная конверсия + секвенирование по Сэнгеру (Alu, pMGMT, pRASSF1A, pCDKN2A)	-	Alu ↑ pMGMT ↑
[35]	149, глиома	Сыворотка (1,2–9,3 мл); бисульфитная конверсия + NGS (Панель из 100 эпигенетических особенностей)	-	Высокий уровень шкалы оценки метилования опухоли
[34]	4, рецидив ГБМ; 111, глиома; 111, контроль	ЦСЖ (10 мкл) + ткань (н/д); NGS (Панель из 68 генов)	pFLRT2 ↑ pETV1 ↑ pNTRK3 ↑ pC1orf226 ↑	NKD1 ↑ GNB5 ↑ COMMD1 ↑ CHI3L2 ↑
[37]	66, глиома; 20, контроль	ЦСЖ (н/д) + сыворотка (н/д) + ткань (н/д); иммунопреципитация метилованной ДНК + ПЦРрв (pMGMT, pTIMP-3, pP16INK4a, pTHBS1)	-	pMGMT ↑ pTIMP-3 ↑ pP16INK4a ↑ pTHBS1 ↑

Таблица 3

Продолжение

Иссле- дование	Участники исследования	Субстрат (анализируемый объём); метод анализа (исследуемый маркер)	Исход анализа	
			Положительный прогноз	Отрицательный прогноз
[40]	89, глиома	ЦСЖ (4–5 мл) + ткань (н/д) + сыворотка (н/д); бисульфитная конверсия + ПЦР + хроматография (<i>pMGMT</i>)	-	<i>pMGMT</i> ↑
[41]	58, глиома	Сыворотка (н/д) + ткань (3–5 образцов толщиной 10 мкм); бисульфитная конверсия + ПЦР _{рв} (<i>pMGMT</i>)	<i>pMGMT</i> ↑	-
Анализ уровня внеклеточной опухолевой РНК				
[12]	7, ГБМ; 4, глиома II стадии	Сыворотка (200 мкл); цкПЦР (<i>миРНК-320е</i> , 223, 23а, 21)	-	<i>миРНК-320е</i> ↑ <i>миРНК-223</i> ↑ <i>миРНК-21</i> ↑
[43]	111, ГБМ; 84, контроль (неонкологические заболевания)	ЦСЖ (1 мл); ПЦР _{рв} (<i>миРНК-21</i> , 218, 193b, 331, 374а, 548с, 520f, 27b, 130b)	-	<i>миРНК-21</i> ↑
[44]	30, глиома II–IV стадии; 10, аденома гипофиза; 10, менингиома; 10, контроль	Сыворотка (400 мкл); ПЦР _{рв} (<i>миРНК-21</i> , 128, 342-3р)	<i>миРНК-128</i> ↑ <i>миРНК-342-3р</i> ↑	<i>миРНК-21</i> ↑
[45]	15, ГБМ; 4, глиома низкой степени; 7, контроль	Сыворотка (н/д); ПЦР _{рв} (Панель 84 мРНК)	-	<i>мРНК-GZMB</i> <i>мРНК-HLA-A</i>
[46]	25, глиома; 25, контроль	Сыворотка (н/д) + ткань (н/д); ПЦР _{рв} (<i>circMMP1</i> , <i>миРНК-433</i> , <i>HMGB3</i>)	-	<i>circMMP1</i> ↑ <i>миРНК-433</i> ↑ <i>HMGB3</i> ↑
[47]	23, ГБМ; 5, глиома III степени; 10, контроль	Сыворотка (н/д); цкПЦР (<i>circHIPK3</i> , <i>circSMARCA5</i>)	-	<i>circSMARCA5</i> ↓ <i>circHIPK3</i> ↓
[48]	25, ГБМ; 20, контроль	Сыворотка (н/д); ПЦР _{рв} (<i>миРНК-17-5-р</i> , 125b, 221)	-	<i>миРНК-17-5-р</i> ↑ <i>миРНК-125b</i> ↑ <i>миРНК-221</i> ↑
[49]	30, EGFRvIII положительных; 10, EGFR дикого типа; 14, контроль	Сыворотка (2 мл) + ткань (н/д); цкПЦР ткани и сыворотки, ПЦР _{рв} ткани (<i>мРНК-EGFRvIII</i> , <i>мРНК-EGFR</i> дикого типа)	-	<i>мРНК-EGFRvIII</i> ↑
[50]	50, астроцитомы; 60, контроль	Сыворотка (100 мкл); ПЦР _{рв} (9 <i>миРНК</i>)	-	<i>миРНК-19а-3р</i> ↑ <i>миРНК-106а-5р</i> ↑ <i>миРНК-181b-5р</i> ↑
[51]	15, глиома (8 IDH-wt и 7 IDH-mut); 15, контроль	Сыворотка (200 мкл); цкПЦР (10 <i>миРНК</i>)	-	<i>миРНК-1-3р</i> ↓ <i>миРНК-26а-1-3р</i> ↓ <i>миРНК-487b-3р</i> ↓
[52]	106, ГБМ	Сыворотка (н/д); ПЦР _{рв} (<i>миРНК-222-3р</i> , 20а-5р, 106а-5р, 182, 145-5р)	<i>миРНК-182</i> ↑ <i>миРНК-145-5р</i> ↑	<i>миРНК-222-3р</i> ↑ <i>миРНК-20а-5р</i> ↑ <i>миРНК-106а-5р</i> ↑

Примечание. ГБМ — глиобластома; ЦСЖ — спинномозговая жидкость; NGS (next generation sequencing) — секвенирование нового поколения; ПЦР_{рв} — полимеразная цепная реакция в реальном времени; цкПЦР — цифровая капельная полимеразная цепная реакция; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота; мРНК — матричная РНК; миРНК — микроРНК; р — промотор гена; н/д — указывается в случаях, когда из текста исследования не удаётся установить деталь методологии, ↑ или ↓ — отображение повышенного или пониженного содержания маркера в группах пациентов по сравнению с контрольными группами.

Эпигенетические изменения внеклеточных опухолевых ДНК

При оценке эпигенетических изменений наиболее часто с помощью ПЦР в режиме реального времени и цифровой капельной ПЦР изучается изменение метилирования Alu-повторов, а также промоторов генов *MGMT*, *RASSF1A*, *pPARP-1*, *pSHP-1*, *pDAPK-1*, *CDKN2A* и *TIMP-3* (см. табл. 2, 3). М. Gong и соавт. [33] использовали секвенирование по Сэнгеру для оценки метилирования Alu-повторов, *pMGMT*, *pRASSF1A* и *pCDKN2A*. L. Dai и соавт. [34] исследовали метилирование внеклеточных опухолевых ДНК цереброспинальной жидкости с помощью NGS, а затем с помощью базы данных UCSC RefSeq определяли дифференциально метилированные области генома у пациентов с глиомой и здоровых людей. Эти области затем анализировались для поиска наиболее дифференциально экспрессируемых генов и построения диагностической и прогностической моделей. Т. Sabedot и соавт. [35] предложили с помощью NGS исследовать метилирование внеклеточных опухолевых ДНК сыворотки и ткани глиомы. После бисульфитной конверсии и проведения секвенирования с использованием массива Illumina Human EPIC для сыворотки и Illumina Human 450K (HM450K) для ткани опухоли авторы выделили 476 сайтов генома, дифференциально метилированных у пациентов с глиомой и здоровых людей. С помощью данной информации была создана шкала оценки метилирования ДНК, которая позволяла бы различать образцы, полученные от пациентов с глиомами (показатель шкалы, близкий к 100%) и здоровых лиц (близкий к 0%). Увеличение значения шкалы у каждого пациента означает, что в его плазме обнаружена внеклеточная опухолевая ДНК, метилированная схожим образом с набором 476 сайтов, использовавшихся для создания оценки. В результате оценки материала тестовой когорты с помощью машинного обучения пороговый уровень шкалы для дифференцировки лиц с глиомами и без них был выставлен на 49%.

Метилирование Alu-повторов значительно ниже у пациентов с глиобластомой (46–47%) по сравнению с группой контроля (около 60%) [33], при этом средний уровень метилирования *MGMT*, *CDKN2A*, *RASSF1A*, наоборот, значительно выше у пациентов с глиомой, чем у здоровых людей [33, 36, 37]. Частота встречаемости гиперметилирования *p16* различается среди когорт пациентов с глиомами разных гистологических типов: у 9/20 пациентов с астроцитомами и лишь у 1/20 пациентов с олигодендро-

глиомами ($p < 0,05$) [38]. L. Dai и соавт. [34] указали, что *pFLRT2*, *pETV1*, *pNTRK3* и *pC1orf226* гипометилированы в опухолевых клетках, а *pNKD1*, *pGNB5*, *pCOMMD1* и *pCHI3L2* — гиперметилированы.

Т. Sabedot и соавт. [35] отметили снижение показателя шкалы метилирования генома после успешной терапии. При первичной диагностике медиана показателя шкалы среди пациентов составила 78,41%, при ремиссии и псевдопрогрессии уровень шкалы опускался ниже 49%, в то время как при рецидивах — увеличивался (при первом рецидиве медиана составляла 61,1%, при втором — 56,1%). Вероятно также, что в ходе упомянутой ранее посттерапевтической эволюции опухоли в опухолевой массе накапливались субклоны клеток, метилирование ДНК которых отличалось от первоначального набора 476 сайтов, из-за чего уровень шкалы при рецидиве не возвращался к прежним значениям. Тем не менее для всех пациентов с рецидивом глиомы значение шкалы превышало 49%, что позволило достоверно отличить их от пациентов с псевдорецидивом. Чувствительность анализа составила 100%, специфичность — 97,78% [35].

Чувствительность дифференцировки пациентов с глиомами от здоровых добровольцев по анализу метилирования *pMGMT*, *pRASSF1A*, *p15INK4B*, *p14ARF*, *pPTEN*, *pCDKN2A* с помощью ПЦР составила 58–75%, специфичность — 94–100% (см. табл. 2). Диагностическая модель L. Dai и соавт. [34] позволила дифференцировать пациентов и здоровых добровольцев с AUC 94,4%.

Пациенты с высоким уровнем метилирования Alu, *NKD1*, *GNB5*, *COMMD1*, *CHI3L2* и *pMGMT* имеют большую общую выживаемость, чем пациенты с низким уровнем метилирования (средняя продолжительность жизни после постановки диагноза около 23 месяцев у пациентов с выраженным метилированием Alu против 11 месяцев у пациентов без метилирования; $p < 0,05$) [34, 41], в то же время высокие уровни метилирования внеклеточных опухолевых ДНК *pPARP-1*, *pSHP-1*, *pFLRT2*, *pETV1*, *pNTRK3*, *pC1orf226*, *pP16INK4a*, *pTHBS1* и *pTIMP-3* в сыворотке связаны с меньшей выживаемостью [25, 34, 37]. Кроме того, степень метилирования промоторов *pPARP-1*, *pSHP-1* и *pTIMP-3* в образцах опухоли и сыворотки в значительной степени связана со степенью злокачественности глиомы (средний уровень метилирования указанных генов от 0,18–0,30 у пациентов с глиомами I степени до 0,4–0,6 у пациентов с глиомами IV уровня злокачественности) [25]. В исследовании L. Dai и соавт. [34]

высокий уровень метилирования *pNKD1*, *pGNB5*, *pCOMMD1* и *pCHI3L2* связан с отрицательным прогнозом, а высокий уровень метилирования *pFLRT2*, *pETV1*, *pNTRK3* и *pC1orf226* является положительным прогностическим признаком. Стоит отметить, что в настоящий момент анализ метилирования *pMGMT* уже используется для прогнозирования течения заболевания, хотя исследуемый субстрат ограничен опухолевой тканью [3]. Анализ метилирования других маркеров на сегодняшний день не применяется в широкой практике. Результаты исследования прогностической эффективности жидкостной биопсии по анализу метилирования внеклеточных опухолевых ДНК изложены в табл. 3.

ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЕВАЯ РНК

Исследования показывают, что как опухолевые, так и нормальные клетки выделяют в окружающую среду большое количество РНК, при этом её выделение может происходить не только при гибели клетки, но и посредством секреторных механизмов, таких как экзосомо-опосредованная передача сигналов живыми клетками. Концентрация общей внеклеточной РНК в плазме крови онкологических больных составляет в среднем 7,9 нг/мл, что сопоставимо с выходом этого вещества у здоровых людей [42]. В то же время концентрации отдельных РНК пациентов могут отличаться от таковых у здоровых людей в десятки раз [43, 44]. Их анализ позволяет судить не только о наличии новообразования, но и о его характеристиках.

В большинстве работ, посвящённых анализу внеклеточных опухолевых РНК, оценивается уровень микроРНК, среди которых наибольшее внимание уделено микроРНК-21 и 221 (см. табл. 2, 3). В некоторых исследованиях оцениваются уровни кольцевых РНК *circHIPK3* и *circSMARCA5*, длинных некодирующих РНК *HOTAIR*, *SOX21-AS1* и *STEAP3-AS1*, а также количество экспрессируемой матричной РНК [45–47]. МикроРНК-21, 218, 198b и другие, а также длинные некодирующие РНК *HOTAIR*, *SOX21-AS1* и *STEAP3-AS1* значительно (в 100–10 000 раз; $p < 0,05$) повышены у пациентов с глиобластомой по сравнению с контролем [43, 44]. МикроРНК-17-5p, 125b, 21, 221 и 222, а также *circMMP1* повышены у пациентов с глиомами по сравнению с контролем в 2–10 раз ($p < 0,05$) [46, 48], однако уровень микроРНК-128 и 342-3p и кольцевых РНК *circSMARCA5* и *circHIPK3*, наоборот, ниже у пациентов с глиомами, чем у здоровых людей, в 2–10 раз ($p < 0,05$) [44, 47]. По результатам анализа циркулирующей матричной РНК пациенты с глио-

мой характеризуются сверхэкспрессией генов *BCL2L1*, *GZMB*, *HLA-A*, *IRF1*, *MYD88*, *TLR2* и *TP53*, в то время как *BCL2*, *CCR2*, *CXCL9*, *CXCR3*, *GBP1*, *HIF1A* и *IL23A* недостаточно экспрессированы (разница в 2–10 раз; $p < 0,05$) [45].

Чувствительность дифференцирования пациентов с глиомами и здоровых людей с помощью ПЦР в режиме реального времени по наличию таких РНК, как микроРНК-10b, 17-5p, 125b и 221, составляет 30–96%, специфичность доходит до 95% (см. табл. 2).

Уровни выявляемых микроРНК-21, 128, 342-3p и некоторых других снижаются после проведения резекции или химиотерапии, но увеличиваются при рецидиве [43, 44, 49], при этом повышение уровня микроРНК-320e связано с более высоким риском прогрессирования, чем объём опухоли по данным МРТ [12].

Уровень выявляемых микроРНК-21, 17-5p, 125b и 221 выше у пациентов с глиомами более высокой степени злокачественности и более агрессивного гистологического типа (в 2–10 раз больше у глиом высокой степени злокачественности по сравнению с глиомами низкой степени; $p < 0,05$), в то время как уровень микроРНК-128 и 342-3p в 2–3 раза уменьшается при увеличении степени патологии (см. табл. 3) [44, 48]. Высокий уровень экспрессии микроРНК-17-5p, 125b и т.д., а также длинных некодирующих РНК *HOTAIR* и *STEAP3-AS1* связан с худшей общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессии [48, 50], тогда как высокая экспрессия микроРНК-1-3p, 26a-1-3p, 487b-3p и 342-3p является положительным прогностическим фактором [44, 51, 52]. Уровни микроРНК-1-3p, 26a-1-3p и 487b-3p снижены в плазме пациентов с IDH-дикого типа, что связано с более низкой выживаемостью этих больных (отношение рисков, ОШ, 0,24; 95% ДИ 0,12–0,47; $p < 0,05$) [51].

ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ:

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕТОДА

Возможность жидкостной биопсии качественно и количественно анализировать содержание маркеров в различных биологических жидкостях позволяет не только диагностировать наличие глиомы, но и дифференцировать истинный рецидив опухоли от псевдорцидива. Кроме того, жидкостная биопсия может определять степень злокачественности опухоли и прогнозировать выживаемость пациентов после проведённой терапии (см. табл. 3). Оптимальным маркером для данного инструмента являются внеклеточные

опухолевые нуклеиновые кислоты, такие как ДНК и РНК с наиболее значимыми генетическими и эпигенетическими изменениями, такими как мутации генов *TERT*, *TP53*, *H3F3A*, *IDH1*, *CDKN2A/B* и т.д., aberrantными паттернами метилирования *MGMT*, *RASSF1A*, *pPARP-1*, *pSHP-1*, *pDAPK-1*, *CDKN2A* и *TIMP-3*, а также *микроРНК-21* и *микроРНК-221*, определяемыми в цереброспинальной жидкости с помощью цифровой капельной ПЦР. С внедрением NGS в широкую клиническую практику, скорее всего, распространение получит анализ крупных панелей генов, способных с большой точностью диагностировать онкологические заболевания при анализе сыворотки. Впрочем, данный список, вероятно, будет расширен в ходе дальнейших исследований жидкостной биопсии.

Наибольшим диагностическим потенциалом в диагностике глиом, вероятно, обладает анализ маркеров в цереброспинальной жидкости с помощью NGS и цифровой капельной ПЦР, которые характеризуются высокими (до 90–100%) чувствительностью и специфичностью [12, 21, 26, 34]. С другой стороны, анализ маркеров в сыворотке с помощью вышеуказанных методов или в цереброспинальной жидкости с помощью ПЦР в режиме реального времени обладает значительно меньшими показателями (от 50–75% до 90% соответственно) [22, 27, 39]. Во многом это обусловлено свойством гематоэнцефалического барьера затруднять проникновение маркеров в кровь из цереброспинальной жидкости и препятствовать их анализу в сыворотке [40]. Вероятно, в силу того, что внеклеточная опухолевая РНК имеет меньший размер, её способность проходить сквозь гематоэнцефалический барьер значительно выше, чем у внеклеточных опухолевых ДНК. Как следствие, анализ данного маркера в сыворотке с помощью ПЦР в режиме реального времени обладает чувствительностью и специфичностью до 90–100% в отличие от анализа внеклеточных опухолевых ДНК [44, 48]. Кроме того, низкая чувствительность и специфичность выявления могут быть обусловлены свойствами самих методов анализа. Как известно, ПЦР в режиме реального времени имеет более низкую, в сравнении с цифровой капельной ПЦР, устойчивость к ингибиторам ПЦР, а также ограничения при работе в диапазоне низких концентраций нуклеиновых кислот (характерные для внеклеточных опухолевых ДНК глиом в плазме), что может негативно отражаться на результатах исследования [53]. NGS позволяет одновременно анализировать множество геномных

локусов, выявляя точные изменения последовательности, что может обуславливать её более высокую чувствительность и специфичность [54]. Так, например, в работе Т. Sabedot и соавт. [35] исследование метилирования внеклеточных опухолевых ДНК в сыворотке с помощью NGS обладало чувствительностью 100% и специфичностью 97,78%, что значительно выше, чем у ПЦР в режиме реального времени в аналогичных условиях.

Таким образом, жидкостная биопсия обладает значительным диагностическим и прогностическим потенциалом. Несмотря на это она характеризуется рядом ограничений (одним из главных является отсутствие валидированных подходов к анализу маркеров), препятствующих её рутинному применению. Например, в большинстве работ выделение ДНК производится из 1–4 мл субстрата, а РНК — из 100–400 мкл (см. табл. 2, 3), в то время как использованные авторами наборы реагентов позволяют без потери эффективности экстракции обрабатывать до 5 мл и 900 мкл биологических жидкостей соответственно [55, 56]. В результате происходит потенциальная потеря 20–90% нуклеиновых кислот, что может оказывать негативное влияние на исход анализа. Более того, в большей части работ объём исследуемого материала не раскрывается, что ещё сильнее затрудняет оценку эффективности предложенного подхода к жидкостной биопсии. Данная проблема может быть решена путём проведения крупных многоцентровых исследований, которые позволят однозначно указать набор маркеров и подход к их анализу, которые были бы оптимальны для рутинного клинического применения жидкостной биопсии. Кроме того, анализу эпигенетической регуляции глиом препятствует использование бисульфитной конверсии, которая может приводить к деградации 50–90% нуклеиновых кислот, что снижает чувствительность этого метода. Судя по всему, большая часть фрагментов после неё составляет до 80–90 пар оснований, что порой влияет на возможность их анализа [57]. Вероятно, для выявления aberrаций метилирования генома было бы рационально использовать чувствительные к метилированию рестриктазы, которые существенно в меньшей степени могут приводить к неспецифической деградации ДНК [58]. Впрочем, ограничением данного подхода является то, что далеко не все перспективные для анализа участки ДНК с изменённым метилированием несут подходящие для доступных на сегодняшний день ферментов сайты рестрикции [59].

К перспективным методам анализа метилирования ДНК относится также ферментативная конверсия. Данная процедура, как и бисульфитная конверсия, преобразует неметилированный цитозин в урацил, однако не приводит к массивной дегградации генетического материала, что увеличивает чувствительность анализа и даёт возможность анализировать в том числе повреждённую ДНК, например, полученную из парафинированных срезов. К преимуществам ферментативной конверсии можно отнести также возможность работы с низкими уровнями ДНК (от 100 пг), что часто наблюдается в субстратах для жидкостной биопсии. Ввиду своей новизны данная технология ещё не получила широкого распространения, однако в дальнейшем, вероятно, всё больше исследовательских групп будут отдавать предпочтение этому методу, нежели бисульфитной конверсии [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жидкостная биопсия плазмы и спинномозговой жидкости с оценкой внеклеточных опухолевых нуклеиновых кислот — перспективный метод, показавший свою эффективность в диагностике и прогнозировании течения заболевания у пациентов с глиомами. Внедрение жидкостной биопсии в клиническую практику значимо расширяет возможности в диагностике, контроле эффективности лечения и выборе терапии при онкологических заболеваниях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

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

Вклад авторов. Т.И. Рахматуллин — поисково-аналитическая работа, написание текста статьи, обсуждение результатов исследования; М. Джайн, Л.М. Самоходская, А.А. Зуев — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried within the state assignment of Lomonosov Moscow State University.

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

Authors' contribution. T.I. Rakhmatullin — search and analytical work, writing the text of the article, discussion of the results of the study; M. Jain, L.M. Samokhodskaya, A.A. Zuev — 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021;23(12, Suppl. 2):III1–III105. EDN: LFHEVS doi: 10.1093/neuonc/noab200
- Claus EB, Walsh KM, Wiencke JK, et al. Survival and low grade glioma: The emergence of genetic information. *Neurosurg Focus.* 2015;38(1):E6. EDN: WOMMTF doi: 10.3171/2014.10.FOCUS12367
- Kim YZ, Kim CY, Lim DH. The overview of practical guidelines for gliomas by KSNO, NCCN, and EANO. *Brain Tumor Res Treat.* 2022;10(2):83–93. EDN: KTLYBB doi: 10.14791/btrt.2022.0001
- Schomas DA, Issa Laack NN, Rao RD, et al. Intracranial low-grade gliomas in adults: 30-year experience with long-term follow-up at Mayo Clinic. *Neuro Oncol.* 2009;11(4):437. doi: 10.1215/15228517-2008-102
- Kumar AA, Koshy AA. Regression of recurrent high-grade glioma with temozolomide, dexamethasone, and levetiracetam: Case report and review of the literature. *World Neurosurg.* 2017;108:990.e11–990.e16. EDN: YIAOAT doi: 10.1016/j.wneu.2017.08.136
- Young JS, Al-Adli N, Scotford K, et al. Pseudoprogression versus true progression in glioblastoma: What neurosurgeons need to know. *J Neurosurg.* 2023;139(3):748–759. doi: 10.3171/2022.12.JNS222173
- Van West SE, de Bruin HG, van de Langerijt B, et al. Incidence of pseudoprogression in low-grade gliomas treated with radiotherapy. *Neuro Oncol.* 2017;19(5):719–725. doi: 10.1093/neuonc/now194
- Dhawan S, Venteicher AS, Butler WE, et al. Clinical outcomes as a function of the number of samples taken during stereotactic needle biopsies: A meta-analysis. *J Neurooncol.* 2021;154(1): 1–11. EDN: IEQEAH doi: 10.1007/s11060-021-03785-9
- Climans SA, Ramos RC, Laperriere N, et al. Outcomes of presumed malignant glioma treated without pathological confirmation: A retrospective, single-center analysis. *Neurooncol Pract.* 2020;7(4):446. EDN: UTYRNS doi: 10.1093/nop/npaa009
- Stapińska-Syniec A, Rydzewski M, Aciewicz A, et al. Atypical clinical presentation of glioblastoma mimicking autoimmune meningitis in an adult. *Folia Neuropathol.* 2022;60(2):250–256. EDN: NQZOPD doi: 10.5114/fn.2022.117267
- Lazzari M, Pronello E, Covelli A, et al. Cerebral nocardiosis mimicking disseminated tumor lesions in a patient with recurrent glioblastoma. *Neurological Sciences.* 2023;44(6):2213–2215. EDN: SGOKXO doi: 10.1007/s10072-023-06678-z

12. Morokoff A, Jones J, Nguyen H, et al. Serum microRNA is a biomarker for post-operative monitoring in glioma. *J Neurooncol.* 2020;149(3):391–400. EDN: CJKNFN doi: 10.1007/s11060-020-03566-w
13. Piccioni DE, Achrol AS, Kiedrowski LA, et al. Analysis of cell-free circulating tumor DNA in 419 patients with glioblastoma and other primary brain tumors. *CNS Oncol.* 2019;8(2):CNS34. doi: 10.2217/cns-2018-0015
14. De Vleeschouwer S. *Glioblastoma*. Codon Publications; 2017. 432 p. doi: 10.15586/codon.glioblastoma.2017
15. Kim TY, Zhong S, Fields CR, et al. Epigenomic profiling reveals novel and frequent targets of aberrant DNA methylation-mediated silencing in malignant glioma. *Cancer Res.* 2006;66(15):7490–7501. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4552
16. Guo X, Piao H. Research progress of circRNAs in glioblastoma. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:791892. EDN: ONOIHG doi: 10.3389/fcell.2021.791892
17. Gareev I, de Ramirez MJ, Nurmukhametov R, et al. The role and clinical relevance of long non-coding RNAs in glioma. *Noncoding RNA Res.* 2023;8(4):562–570. EDN: UTRVKO doi: 10.1016/j.ncrna.2023.08.005
18. Pös O, Biró O, Szemes T, Nagy B. Circulating cell-free nucleic acids: Characteristics and applications. *Eur J Human Genetics.* 2018;26(7):937. doi: 10.1038/s41431-018-0132-4
19. Faria G, Silva E, Da Fonseca C, et al. Circulating cell-free DNA as a prognostic and molecular marker for patients with brain tumors under perillyl alcohol-based therapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1610. EDN: VHZWWW doi: 10.3390/ijms19061610
20. Liberti MV, Locasale JW. The warburg effect: How does it benefit cancer cells? *Trends Biochem Sci.* 2016;41(3):211. doi: 10.1016/j.tibs.2015.12.001
21. Pan C, Diplas BH, Chen X, et al. Molecular profiling of tumors of the brainstem by sequencing of CSF-derived circulating tumor DNA. *Acta Neuropathol.* 2019;137(2):297–306. EDN: LDWLGJ doi: 10.1007/s00401-018-1936-6
22. Miller AM, Shah RH, Pentsova EI, et al. Tracking tumour evolution in glioma through liquid biopsies of cerebrospinal fluid. *Nature.* 2019;565(7741):654–658. EDN: NRCYOO doi: 10.1038/s41586-019-0882-3
23. Yu J, Sheng Z, Wu S, et al. Tumor DNA from tumor in situ fluid reveals mutation landscape of minimal residual disease after glioma surgery and risk of early recurrence. *Front Oncol.* 2021;11:742037. doi: 10.3389/fonc.2021.742037
24. Bagley SJ, Nabavizadeh SA, Mays JJ, et al. Clinical utility of plasma cell-free DNA in adult patients with newly diagnosed glioblastoma: A pilot prospective study. *Clin Cancer Res.* 2020;26(2):397–407. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2533
25. Zhang L, Wang M, Wang W, Mo J. Incidence and prognostic value of multiple gene promoter methylations in gliomas. *J Neurooncol.* 2014;116(2):349–356. EDN: SRKETB doi: 10.1007/s11060-013-1301-5
26. Fujioka Y, Hata N, Akagi Y, et al. Molecular diagnosis of diffuse glioma using a chip-based digital PCR system to analyze IDH, TERT, and H3 mutations in the cerebrospinal fluid. *J Neurooncol.* 2021;152(1):47–54. EDN: EMWSRK doi: 10.1007/s11060-020-03682-7
27. Muralidharan K, Yekula A, Small JL, et al. TERT promoter mutation analysis for blood-based diagnosis and monitoring of gliomas. *Clin Cancer Res.* 2021;27(1):169–178. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3083
28. Husain A, Mishra S, Siddiqui MH, Husain N. Detection of IDH1 mutation in cfDNA and tissue of adult diffuse glioma with allele-specific qPCR. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2023;24(3):961–968. EDN: YBNCDQ doi: 10.31557/APJCP.2023.24.3.961
29. Fontanilles M, Marguet F, Beaussire L, et al. Cell-free DNA and circulating TERT promoter mutation for disease monitoring in newly-diagnosed glioblastoma. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):179. EDN: FZDHVP doi: 10.1186/s40478-020-01057-7
30. Liu G, Bu C, Guo G, et al. Molecular and clonal evolution in vivo reveal a common pathway of distant relapse gliomas. *Science.* 2023;26(9):107528. EDN: ONTVUA doi: 10.1016/j.isci.2023.107528
31. Juratli TA, Stasik S, Zolal A, et al. TERT promoter mutation detection in cell-free tumor-derived DNA in patients with IDH wild-type glioblastomas: A pilot prospective study. *Clin Cancer Res.* 2018;24(21):5282–5291. EDN: QVPXJX doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3717
32. Labussière M, Boisselier B, Mokhtari K, et al. Combined analysis of TERT, EGFR, and IDH status defines distinct prognostic glioblastoma classes. *Neurology.* 2014;83(13):1200–1206. doi: 10.1212/WNL.0000000000000814
33. Gong M, Shi W, Qi J, et al. Alu hypomethylation and MGMT hypermethylation in serum as biomarkers of glioma. *Oncotarget.* 2017;8(44):76797–76806. doi: 10.18632/oncotarget.20012
34. Dai L, Liu Z, Zhu Y, Ma L. Genome-wide methylation analysis of circulating tumor DNA: A new biomarker for recurrent glioblastoma. *Heliyon.* 2023;9(3):e14339. EDN: RHDLGH doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14339
35. Sabedot TS, Malta TM, Snyder J, et al. A serum-based DNA methylation assay provides accurate detection of glioma. *Neuro Oncol.* 2021;23(9):1494–1508. EDN: TOBMEP doi: 10.1093/neuonc/noab023
36. Majchrzak-Celińska A, Paluszczak J, Kleszcz R, et al. Detection of MGMT, RASSF1A, p15INK4B, and p14ARF promoter methylation in circulating tumor-derived DNA of central nervous system cancer patients. *J Appl Genet.* 2013;54(3):335–344. EDN: IEYYGZ doi: 10.1007/s13353-013-0149-x
37. Liu BL, Cheng JX, Zhang W, et al. Quantitative detection of multiple gene promoter hypermethylation in tumor tissue, serum, and cerebrospinal fluid predicts prognosis of malignant gliomas. *Neuro Oncol.* 2010;12(6):540–548. doi: 10.1093/neuonc/nop064
38. Wakabayashi T, Natsume A, Hatano H, et al. p16 Promoter methylation in the serum as a basis for the molecular diagnosis of gliomas. *Neurosurgery.* 2009;64(3):455–461; discussion 461–2. doi: 10.1227/01.NEU.0000340683.19920.E3
39. Lavon I, Refael M, Zelikovitch B, et al. Serum DNA can define tumor-specific genetic and epigenetic markers in gliomas of various grades. *Neuro Oncol.* 2010;12(2):173–180. EDN: NAGGRH doi: 10.1093/neuonc/nop041
40. Wang Z, Jiang W, Wang Y, et al. MGMT promoter methylation in serum and cerebrospinal fluid as a tumor-specific biomarker of glioma. *Biomed Rep.* 2015;3(4):543–548. doi: 10.3892/br.2015.462
41. Fiano V, Trevisan M, Trevisan E, et al. MGMT promoter methylation in plasma of glioma patients receiving temozolomide. *J Neurooncol.* 2014;117(2):347–357. EDN: UUSJCP doi: 10.1007/s11060-014-1395-4
42. Larson MH, Pan W, Kim HJ, et al. A comprehensive characterization of the cell-free transcriptome reveals tissue- and subtype-specific biomarkers for cancer detection. *Nature Communications.* 2021;12(1):2357. EDN: JSOHEV doi: 10.1038/s41467-021-22444-1
43. Akers JC, Hua W, Li H, et al. A cerebrospinal fluid microRNA signature as biomarker for glioblastoma. *Oncotarget.* 2017;8(40):68769. doi: 10.18632/oncotarget.18332
44. Wang Q, Li P, Li A, et al. Plasma specific miRNAs as predictive biomarkers for diagnosis and prognosis of glioma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2012;31(1):97. EDN: QZSZWG doi: 10.1186/1756-9966-31-97
45. Ita MI, Wang JH, Toulouse A, et al. The utility of plasma circulating cell-free messenger RNA as a biomarker of glioma: A pilot study. *Acta Neurochir (Wien).* 2022;164(3):723–735. doi: 10.1007/s00701-021-05014-8
46. Yin K, Liu X. CircMMP1 promotes the progression of glioma through miR-433/HMGB3 axis in vitro and in vivo. *IUBMB Life.* 2020;72(11):2508–2524. doi: 10.1002/iub.2383
47. Stella M, Falzone L, Caponnetto A, et al. Serum extracellular vesicle-derived circHIPK3 and circSMARCA5 Are two novel diagnostic biomarkers for glioblastoma multiforme. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(7):618. EDN: BEHBAW doi: 10.3390/ph14070618

48. Swellam M, Bakr NM, El Magdoub HM, et al. Emerging role of miRNAs as liquid biopsy markers for prediction of glioblastoma multiforme prognosis. *J Mol Neurosci*. 2021;71(4):836–844. EDN: CTKSSV doi: 10.1007/s12031-020-01706-5
49. Batool SM, Muralidharan K, Hsia T, et al. Highly sensitive EGFRvIII detection in circulating extracellular vesicle RNA of glioma patients. *Clin Cancer Res*. 2022;28(18):4070–4082. EDN: SSJLGI doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0444
50. Zhi F, Shao N, Wang R, et al. Identification of 9 serum microRNAs as potential noninvasive biomarkers of human astrocytoma. *Neuro Oncol*. 2015;17(3):383–391. doi: 10.1093/neuonc/nou169
51. Díaz Méndez AB, Sacconi A, Tremante E, et al. A diagnostic circulating miRNA signature as orchestrator of cell invasion via TKS4/TKS5/EFHD2 modulation in human gliomas. *J Exp Clin Cancer Res*. 2023;42(1):66. EDN: NUHLLI doi: 10.1186/s13046-023-02639-8
52. Zhao H, Shen J, Hodges TR, et al. Serum microRNA profiling in patients with glioblastoma: A survival analysis. *Mol Cancer*. 2017;16(1):59. EDN: SCWKPU doi: 10.1186/s12943-017-0628-5
53. Taylor SC, Laperriere G, Germain H. Droplet digital PCR versus qPCR for gene expression analysis with low abundant targets: From variable nonsense to publication quality data. *Scientific Reports*. 2017;7(1):2409. doi: 10.1038/s41598-017-02217-x
54. Cheng YW, Stefaniuk C, Jakubowski MA. Real-time PCR and targeted next-generation sequencing in the detection of low level EGFR mutations: Instructive case analyses. *Respir Med Case Rep*. 2019;28:100901. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.100901
55. QIAGEN [Electronic resource]. *QIAamp circulating nucleic acid handbook* [October, 2019]. Режим доступа: <https://www.qiagen.com/us/resources/resourcedetail?id=0c4b31ab-f4fb-425f-99bf-10ab9538c061&lang=en>. Дата обращения: 20.07.2024.
56. EXIQON Seek Find Verify [Electronic resource]. *miRCURY™ RNA isolation Kit-biofluids. Instruction manual v1.7 #300112 and #300113* [November, 2015]. Режим доступа: <https://labettor.com/uploads/products/protocols/411.pdf>. Дата обращения: 20.07.2024.
57. Kint S, De Spiegelaere W, De Kesel J, et al. Evaluation of bisulfite kits for DNA methylation profiling in terms of DNA fragmentation and DNA recovery using digital PCR. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199091. doi: 10.1371/journal.pone.0199091
58. Martisova A, Holcakova J, Izadi N, et al. DNA methylation in solid tumors: Functions and methods of detection. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4247. EDN: AGKKRD doi: 10.3390/ijms22084247
59. Takara Bio Inc [Electronic resource]. *Methylation-sensitive restriction enzymes (MSREs)*. Режим доступа: https://www.takarabio.com/us/products/cell_biology_and_epigenetics/epigenetics/dna_preparation/msre_overview. Дата обращения: 20.07.2024.
60. Vaisvila R, Ponnaluri VK, Sun Z, et al. Enzymatic methyl sequencing detects DNA methylation at single-base resolution from picograms of DNA. *Genome Res*. 2021;31(7):1280–1289. EDN: NJJWWN doi: 10.1101/gr.266551.120

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Рахматуллин Тагир Ирекович;

адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Ленинские горы, д. 1;

ORCID: 0000-0002-4601-3478;

eLibrary SPIN: 7068-1678;

e-mail: Tagir.rakhmatullin@internet.ru

Соавторы:

Джайн Марк, канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0002-6594-8113;

eLibrary SPIN: 3783-4441;

e-mail: jain-mark@outlook.com

Самоходская Лариса Михайловна,

канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-6734-3989;

eLibrary SPIN: 5404-6202;

e-mail: slm@fbm.msu.ru

Зуев Андрей Александрович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-2974-1462;

eLibrary SPIN: 9377-4574;

e-mail: mosbrain@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Tagir I. Rakhmatullin;

address: 1 Leninskie gory street, 119991 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0002-4601-3478;

eLibrary SPIN: 7068-1678;

e-mail: Tagir.rakhmatullin@internet.ru

Co-authors:

Mark Jain, Cand. Sci. (Biology);

ORCID: 0000-0002-6594-8113;

eLibrary SPIN: 3783-4441;

e-mail: jain-mark@outlook.com

Larisa M. Samokhodskaya, MD, PhD,

Associate Professor;

ORCID: 0000-0001-6734-3989;

eLibrary SPIN: 5404-6202;

e-mail: slm@fbm.msu.ru

Andrey A. Zuev, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0003-2974-1462;

eLibrary SPIN: 9377-4574;

e-mail: mosbrain@gmail.com

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ КЕРАТОКОНУСА

Л.С. Патеюк

Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Кератоконус — эктатическое заболевание роговицы, наблюдаемое у лиц молодого и трудоспособного возраста, приводящее к утрате зрительных функций. Диагностика этого заболевания на развитой стадии и при типичном прогрессирующем клиническом течении не представляет особых затруднений, однако в ряде случаев верификация диагноза сопряжена с некоторыми сложностями. В обзоре систематизированы современные представления о диагностике кератоконуса, последовательно изложены актуальные подходы к обследованию пациентов и интерпретации результатов исследования. Клиническая картина (жалобы, данные анамнеза, результаты визометрии и авторефрактокератометрии) на начальных этапах развития кератоконуса и при не прогрессирующем его течении идентична ординарной миопии и регулярному миопическому астигматизму, вследствие чего заподозрить наличие заболевания достаточно сложно. При прогрессирующем кератоконусе по мере развития кератэктазии клиническая картина приобретает специфические для этого заболевания особенности, представляющие собой, по сути, прогрессивные проявления иррегулярного роговичного миопического астигматизма. К актуальным патогномичным биомикроскопическим симптомам кератоконуса можно отнести пигментное кольцо Флейшера, стромальные стрии-полосы Фогта и фокальное истончение роговицы в области вершины эктазии. Золотым стандартом диагностики и скрининга кератоконуса в настоящее время считается комплексное исследование роговицы при помощи современных компьютерных оптических кератоанализаторов сканирующего типа (в том числе типа ротационной Шаймпфлюг-камеры), сочетающих в себе кератоскопию (диск Пласидо) и кератотомографию. Оригинальное программное обеспечение кератоанализаторов моделирует карты и рассчитывает индексы иррегулярности формы (кератотопография), преломляющей силы (кератометрия) и толщины (кератопахиметрия) роговицы, а также оценивает вероятность и стадию кератэктазии. Такие диагностические платформы позволяют проводить дифференциальную диагностику и верифицировать кератоконус при самых ранних проявлениях кератотопографической стадии заболевания, при этом эффективных методик, позволяющих достоверно подтвердить или исключить ультраструктурные изменения на прекератотопографической стадии кератоконуса, на сегодняшний день не существует.

Ключевые слова: кольцо Флейшера; кератотопография; биомикроскопия; классификация; субклинический кератоконус.

Для цитирования:

Патеюк Л.С. Современные подходы к диагностике кератоконуса. *Клиническая практика*. 2024;15(3):96–108. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract632902>

Поступила 27.05.2024

Принята 07.09.2024

Опубликована online 29.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Кератоконус — невоспалительное эктатическое заболевание роговицы дегенеративно-дистрофического характера, сопровождающееся деструктивными изменениями в тканях роговицы. Заболевание проявляется прогрессирующим истончением и выпячиванием (протрузией, эктазией) центральной части роговицы, в результате чего она приобретает конусовидную форму, что клинически выражается нарастающим иррегулярным роговичным миопическим астигматизмом со снижением максимально скорректированной (очковыми линзами) остроты зрения (МКОЗ). Кератоконус принято считать двусто-

ронным заболеванием, в связи с чем в случаях одностороннего выявления признаков кератоконуса парный глаз при отсутствии в нём видимых патологических изменений рассматривают как субклиническую форму-стадию кератэктазии [1–5].

Диагностика кератоконуса в развитой стадии и при типичной клинической картине не представляет особых трудностей в практике врача-офтальмолога. Однако на начальных этапах заболевания и при непрогрессирующем его течении процесс верификации диагноза может быть весьма затруднительным. За несколько десятилетий активного изучения методов диагностики, лечения и коррек-

KERATOCONUS: CURRENT DIAGNOSTIC APPROACH

L.S. Pateyuk

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Keratoconus is an ectatic corneal disease, resulting in loss of visual functions in young population. Diagnosis of the disease at a moderate stage with a typical progressive clinical course is not particularly difficult; however, the diagnosis verification in a few cases is rather troublesome. This literature review systematizes modern conceptions to the keratoconus diagnosis, outlines current approaches to patients examining and diagnostics results assessing. The clinical manifestations (complaints, anamnesis data, visometry and autorefractokeratometry results) at the early stages of keratoconus with its non-progressive course are similar to ordinary myopia and regular myopic astigmatism; as a result, it is quite difficult to suspect the disease in such cases. With progressive keratoconus course, as corneal protrusion develops, the disease acquires features specific for gradual irregular corneal myopic astigmatism growth. Currently valuable pathognomonic slit-lamp signs of keratoconus are Fleischer's ring, stromal Vogt's striae and focal thinning of the cornea in the ectasia apex. Nowadays the gold standard of keratoconus diagnosis and screening is comprehensive examination of the cornea by means of modern computer optical scanning (Scheimpflug camera in particular) keratoanalyzers, combining keratoscopy (Placido's disc) and keratotomography. The keratoanalyzers original software generates maps and calculates irregularity indices of the cornea shape (keratotopography), refractive power (keratometry) and thickness (keratopachimetry), as well as values the probability and stage of corneal protrusion. Such diagnostic platforms provide differential diagnosis and verification of keratoconus at the earliest signs of the topographic stage of the disease; to date, there are no effective methods, that can reliably confirm or exclude ultrastructural changes at the pretopographic stage of keratoconus.

Keywords: *Fleischer ring; corneal topography; slit lamp examination; classification; subclinical keratoconus.*

For citation:

Pateyuk LS. Keratoconus: current diagnostic approach. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):96–108. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract632902>

Submitted 27.05.2024

Revised 07.09.2024

Published online 29.09.2024

ции кератоконуса терминология и классификация этого заболевания претерпели ряд существенных эволюционных изменений, критерии ведения пациентов многократно пересматривались в зависимости от клинических задач и возможностей практической медицины.

ДИАГНОСТИКА КЕРАТОКОНУСА

Диагностика кератоконуса базируется на данных анамнеза, наличии некоторых специфических жалоб, выявлении определённых биомикроскопических симптомов и результатах визуализирующих методов исследования формы роговицы (кератотопографии), её преломляющей силы (кератометрии) и толщины (кератопахиметрии). На начальных стадиях кератоконуса не всегда можно заподозрить развитие кератэктазии. По мере прогрессирования заболевания можно наблюдать всё большее проявление специфических симптомов и жалоб, характерных для кератоконуса. При непрогрессирующем керато-

конусе пациенты долгое время могут наблюдаться у врачей-офтальмологов с диагнозом миопии или миопического астигматизма. В связи с широким распространением современных высокотехнологичных компьютерных анализаторов роговицы и выполняемых с целью коррекции аметропий кераторефракционных хирургических вмешательств в значительной мере возросла частота выявляемости кератоконуса в популяции условно здоровых лиц.

Пациенты при кератоконусе могут предъявлять как неспецифические, так и в достаточной мере специфические жалобы, в частности на прогрессирующее снижение зрения, частую смену очковой или контактной коррекции зрения, сложности в подборе (невозможность подбора) оптической коррекции, а также неясное, нечёткое, затуманенное зрение; ухудшение зрения (снижение чёткости, гало, блики, лучистости, засветы и прочие оптические световые эффекты) при сумеречном освещении (при расширении зрачка в сумерках);

вариабельность результатов визометрии от осмотра к осмотру; монокулярную полиопию (диплопия, многоконтурность изображения); фотофобию (светобоязнь); раздражение глаз в виде симптомов сухого глаза или астенопических явлений [1, 3–10].

На начальных этапах развития кератоконуса жалобы пациентов, как правило, идентичны жалобам пациентов с миопией или регулярным миопическим астигматизмом, вследствие чего заподозрить развитие кератоконуса достаточно сложно.

При сборе анамнеза следует обращать внимание на такие особенности развития заболевания, как возникновение приобретённого роговичного миопического астигматизма или рефракционной миопии (за счёт прогрессирующего увеличения кривизны и преломляющей способности роговицы) во взрослом возрасте (в постпубертатном периоде); прогрессирующее увеличение силы роговичного миопического астигматизма или рефракционной миопии [1, 3–10].

Результаты визометрии у пациентов с начальными этапами развития кератоконуса, как правило, идентичны таковым при ординарных аномалиях рефракции в виде миопии или регулярного миопического астигматизма. По мере прогрессирования кератоконуса и проявления иррегулярного роговичного миопического астигматизма и клинически выраженной деформации роговицы появляются следующие особенности:

- снижение МКОЗ с пробными очковыми линзами (недостижение ретинальной остроты зрения);
- повышение результатов визометрии (МКОЗ повышается вплоть до достижения ретинальной остроты зрения) в условиях диафрагмирования;
- повышение результатов визометрии (МКОЗ повышается вплоть до достижения ретинальной остроты зрения) с пробной жёсткой газопроницаемой контактной линзой;
- «плавающая» (от осмотра к осмотру, во время одного офтальмологического приёма, при подборе очковой коррекции) степень и ось роговичного астигматизма;
- попытки пациента искать удобное положение головы и глаз для рассматривания оптопиков [1, 3–10].

Результаты рефрактометрии по мере развития заболевания приобретают признаки, типичные для кератоконуса: нестабильная рефракция (при нескольких измерениях подряд, от осмотра к осмотру); аномально высокая степень астигматизма [1, 3–10].

Показатели кератометрии (офтальмометрии) в начале развития кератоконуса не выходят за

пределы среднестатистической нормы. При прогрессировании заболевания кривизна роговицы прогрессивно увеличивается: радиус кривизны роговицы и кератометрические показатели выходят за пределы нормальных референсных значений. При проведении кератометрии у пациентов с кератоконусом можно обратить внимание на следующие характерные признаки заболевания:

- иррегулярный (неправильный) роговичный астигматизм;
- дислокация (смещение и деформация) рефлекс-меток (искажение-искривление колец-миров, или асимметрия четырёх взаимно перпендикулярных точек) (рис. 1);
- аномально высокая степень преломляющей силы роговицы и роговичного астигматизма [1, 3–10].

Биомикроофтальмоскопия позволяет визуализировать специфические признаки кератоконуса, как правило, при развитых стадиях заболевания. Биомикроскопические симптомы кератоконуса определяются при осмотре под разными углами с разной интенсивностью освещения: при прямом фокальном освещении, непрямом освещении (в тёмном поле) и отражённом свете, а также при освещении оптическим срезом. У пациентов с начальными стадиями кератоконуса осмотр при помощи щелевой лампы чаще всего не позволяет верифицировать диагноз. Специфическими биомикроскопическими маркерами кератоконуса являются:

- пигментное кольцо Флейшера (Fleischer) — субэпителиальное отложение пигментированных соединений металлов халькофильной группы (меди, цинка и железа), локализуемое в основании эктазии, визуализируемое в виде замкнутого кольца или, чаще, дуги-полукольца в нижнем сегменте роговицы (рис. 2, а);
- стромальные стрии-полосы Фогта/Вогта (Vogt) — апикальные вертикальные полосы в строме роговицы, возникающие вследствие перерастяжения стромы (см. рис. 2, б), по всей вероятности, представляют собой трещины и складки в задней строме роговицы и складки десцеметовой мембраны в области вершины протрузии; исчезают при компрессии роговицы;
- симптом «гаснувшей звезды», или «фейерверка» — разрежение стромы роговицы в зоне формирующейся вершины эктазии, визуализируемое как неомогенность роговицы или сероватая опалесценция (см. рис. 2, в); является следствием нарушения архитектоники коллагеновых пластин в передней строме роговицы;

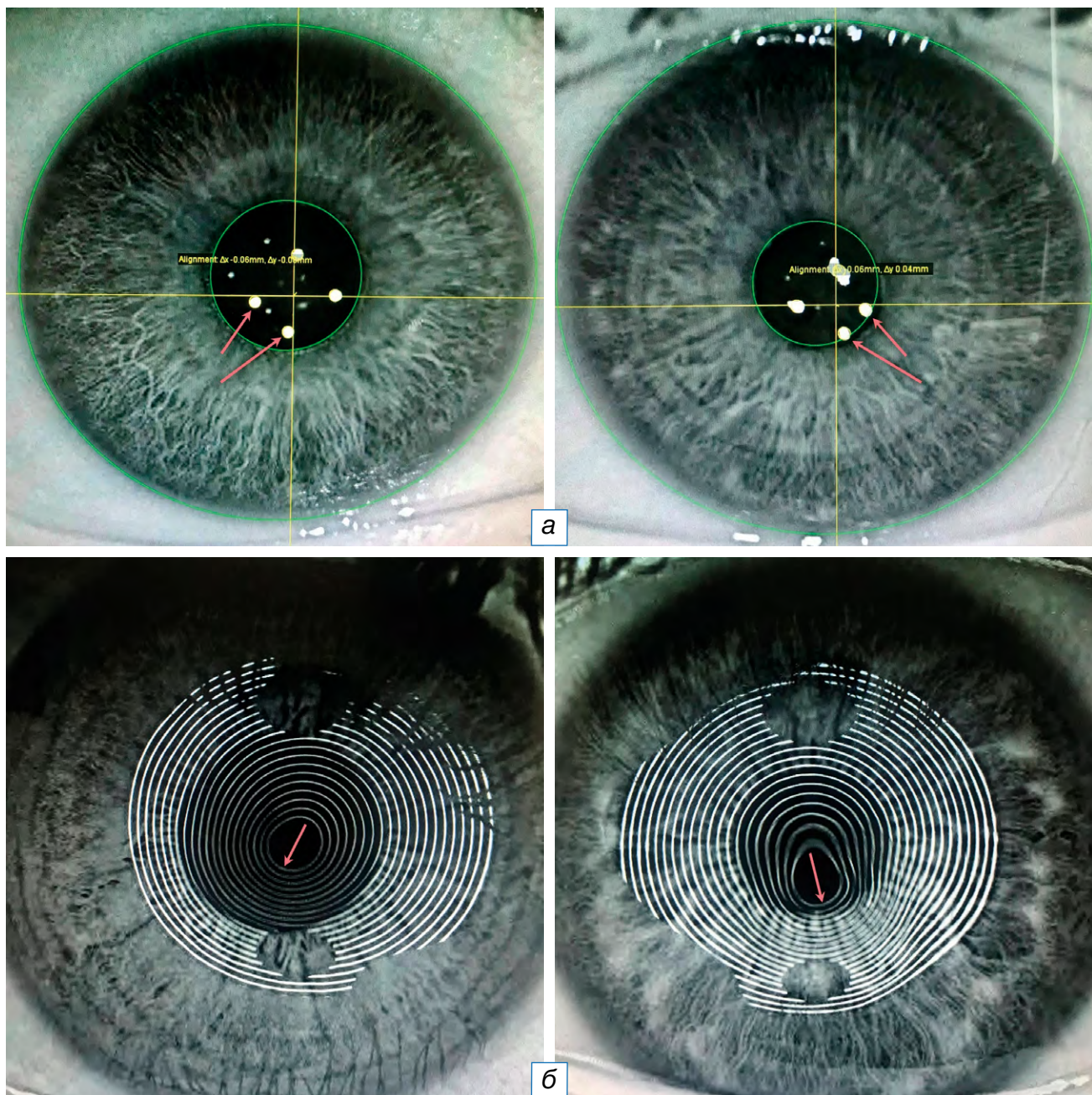


Рис. 1. Рефлексы с передней поверхности роговицы при кератоконусе: а — смещение четырёх точечных меток при авторефрактокератометрии (красными стрелками указаны смещённые в области вершины эктазии точечные световые рефлексы); б — дисторсия мир-колец диска Пласидо (красными стрелками указаны группирующиеся в области вершины эктазии concentрические световые рефлексы).

- фокальное истончение роговицы в области вершины эктазии (апикальная протрузия) в центральной или парацентральной зоне роговицы;
- проминирующие чёткообразные стромальные нервы роговицы (см. рис. 2, г);
- помутнения и рубцы роговицы в области вершины протрузии, локализующиеся на уровне эпителия роговицы, субэпителиально и в строме роговицы; возникают как результат отёка и процессов фиброза (рубцевания) в тканях

роговицы вследствие грубого нарушения архитектоники перерастянутой стромы, «трещин» (разрывов) десцеметовой мембраны (с отёком стромы и гидропсом роговицы) и пользования жёсткой газопроницаемой контактной линзой [1, 3–12].

Из специфических симптомов кератоконуса, практически утративших своё клинко-диагностическое значение ввиду высокого уровня развития офтальмологического оборудования, следует отметить:

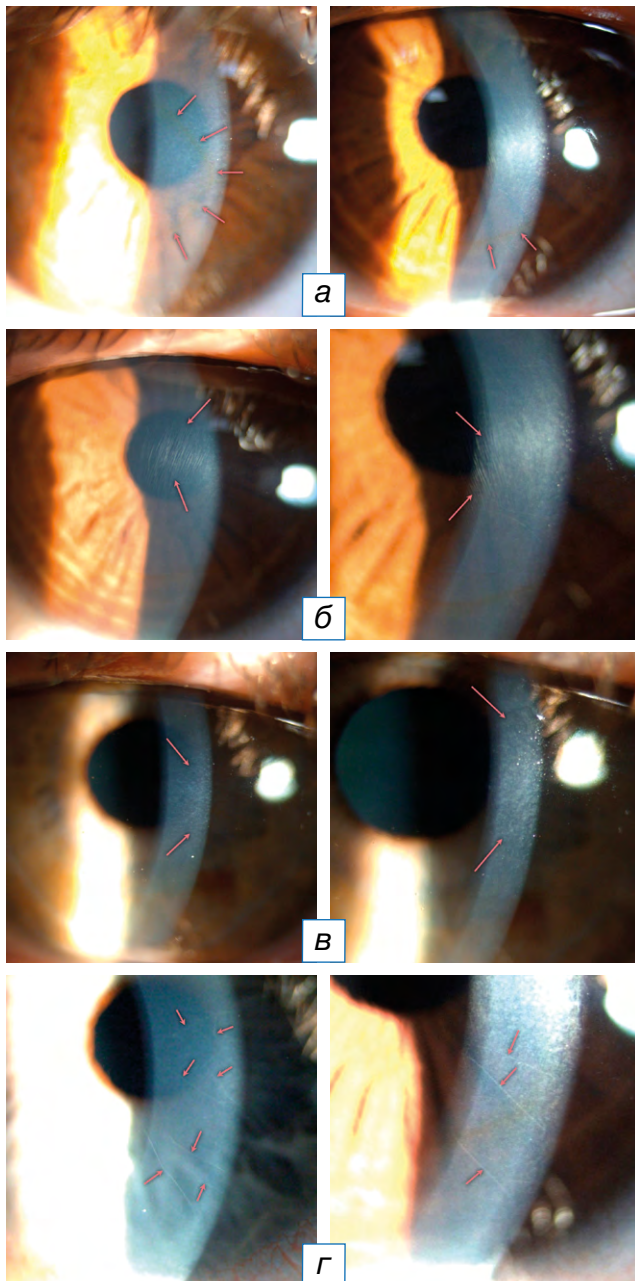


Рис. 2. Биомикроскопическая картина роговицы при кератоконусе (красными стрелками указаны признаки кератоконуса): а — кольцо Флейшера; б — стрии Фогта; в — симптом «фейерверка»; г — стромальные нервы.

- симптом Мансона (Munson) — V-образный профиль края нижнего века при взгляде пациента вниз;
- симптом Ризцутти (Rizzuti) — при освещении фокусированным светом во фронтальной плоскости глазного яблока с темпоральной стороны можно наблюдать световой рефлекс на склере с назальной стороны в результате патологического преломления лучей света к основанию роговицы как призмы из-за нарушенных оптических свойств роговицы;

- симптом «ножниц» при скиаскопии, или «кружение тени», или «створчатой тени», — своеобразное встречное движение отражённых полорефлексов и теней, проявляется как следствие иррегулярного астигматизма;

- симптом «капли масла», или «масляной/нефтяной капли», или симптом Шарло (Charleaux), — визуализация в прямом освещении контура-основания конусовидной деформации-протрузии, имеющей желтовато-оранжеватый оттенок на фоне красного рефлекса глазного дна [1, 3–12].

На сегодняшний день золотым стандартом диагностики кератоконуса является комплексное исследование роговицы при помощи современных компьютерных оптических кератоанализаторов — диагностических платформ, позволяющих визуализировать структуру и оценивать функции роговицы. Комплексное компьютерное исследование сочетает в себе кератоскопию и кератотомографию с оригинальным программным обеспечением, которое на основании полученных данных моделирует карты формы (кератотопографические/элевационные карты), преломляющей силы (кератометрические карты) и толщины (кератопахиметрические карты) роговицы, а также рассчитывает в автоматическом режиме индексы иррегулярности формы, преломляющей силы (кривизны) и толщины роговицы, вероятность наличия кератэктазии и стадию кератоконуса. В результате одна диагностическая платформа (компьютерный оптический анализатор переднего отрезка глаза) позволяет проводить комплексное исследование роговицы, как правило, сочетающее в себе такие методы диагностики, как кератоскопия, кератотомография, кератотопография, кератометрия и кератопахиметрия [1–5, 12–18].

Кератоскопия (видеокератоскопия, фотокератоскопия, кератография) — метод исследования передней поверхности роговицы, основанный на оценке и анализе отражения (рефлекса) от неё так называемого диска-кератометра Пласидо/Плацидо (Placido) — паттерна из концентрических чередующихся чёрных и белых колец-миров одинаковой ширины. Суть методики основывается на эффекте отражения колец от поверхности роговицы: в области с высокой кривизной (центральная оптическая зона) миры утоньшаются и сближаются, а в области с меньшей кривизной (периферия роговицы) миры расширяются. При кератоконусе метод позволяет визуализировать дисторсию (изменение формы и ширины) колец — их смещение, деформацию и искривление контуров. В области укручения роговицы (вершина

протрузии) миры истончаются, их контуры сближаются, кольца группируются и концентрируются книзу. В области уплощения роговицы миры расширяются и разрезаются (см. рис. 1, б) [1–5, 12–18].

Кератотомография — оптическое сканирование роговицы (в том числе ротационной Шаймпфлюг-камерой), по результатам которого программное обеспечение компьютерного кератоанализатора получает серию оптических срезов роговицы. Последующий цифровой анализ полученных в результате кератоскопии и кератотомографии данных используется аналитическим обеспечением прибора для построения визуализирующих карт, выполняющих функции следующих исследований:

- кератотопография (элевационные/кератотопографические карты формы передней и задней поверхности роговицы);

- кератометрия (карты кривизны/преломляющей силы передней и задней поверхности роговицы);
- кератопахиметрия (карты толщины роговицы) [1–5, 12–18].

При кератоконусе на кератотопографических (элевационных) картах можно визуализировать проминирование передней и/или задней поверхности роговицы вперёд (протрузия, эктазия) в виде участка локальной элевации (возвышения, выпячивания) роговицы относительно «идеальной» сферы (эллипсоида), расположенного, как правило, книзу и кнаружи (темпорально) от оптического центра (рис. 3) [1–5, 12–18].

При кератоконусе на кератометрических картах (картах преломляющей силы и кривизны роговицы) можно визуализировать типичные паттерны (рис. 4) в виде участка локального укручения

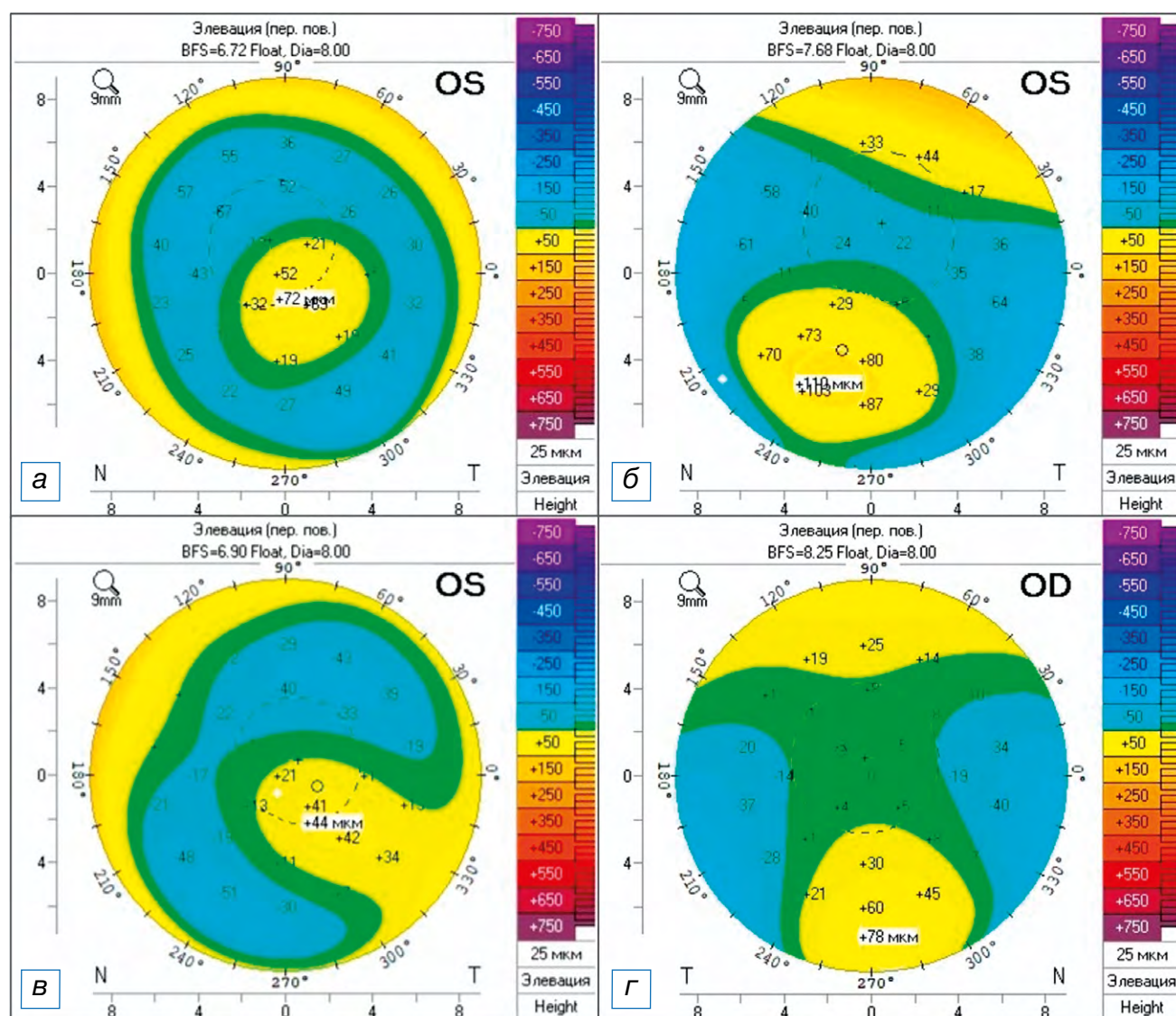


Рис. 3. Элевационные карты передней поверхности роговицы при кератоконусе: область локальной элевации передней поверхности роговицы относительно «идеальной сферы» обозначена жёлтым цветом с указанием числового значения (мкм) степени «выпячивания».

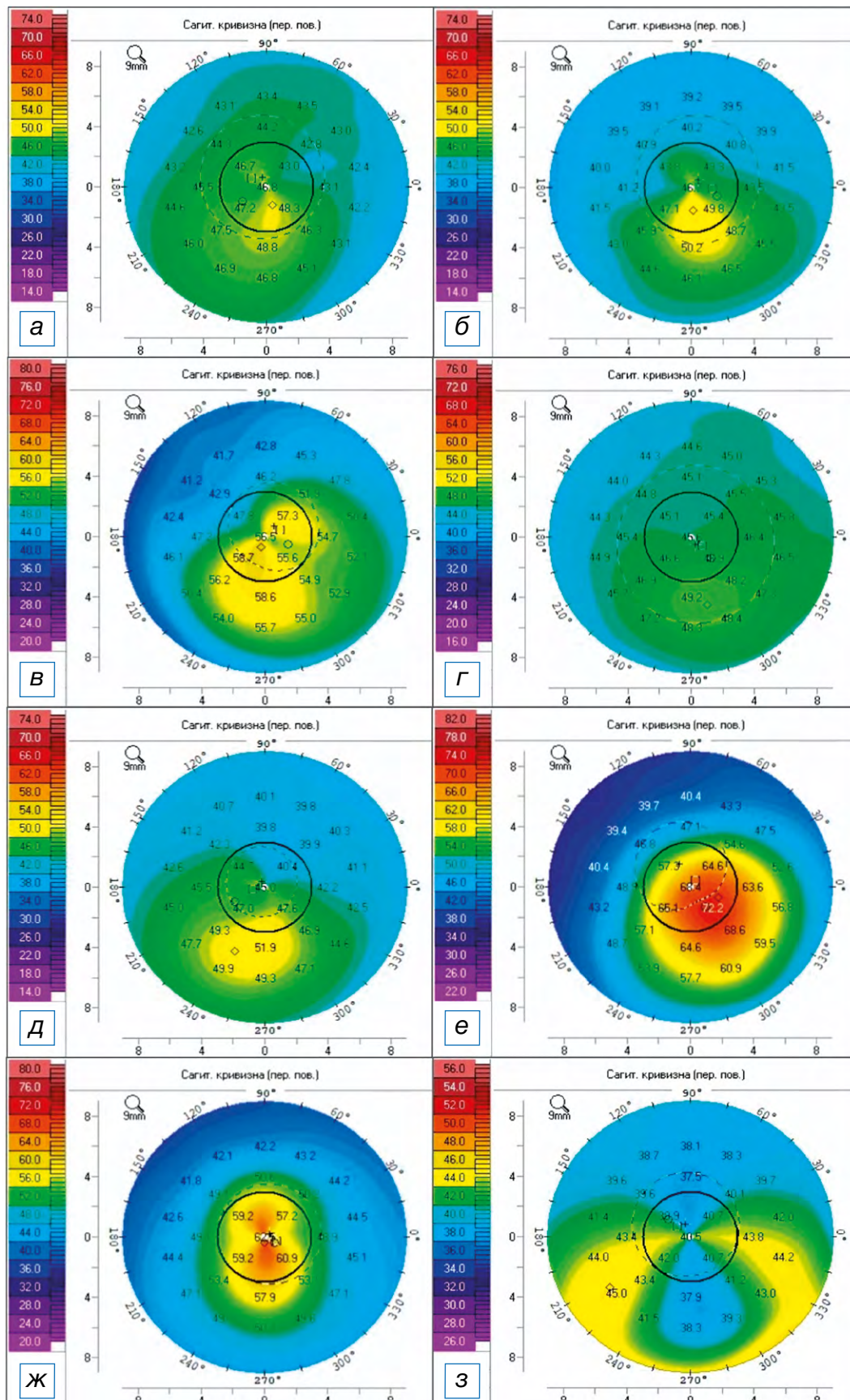


Рис. 4. Кератометрические карты передней поверхности роговицы при кератоконусе. Указаны числовые значения преломляющей силы роговицы (дптр) в каждой точке карты. Типичные для кератоконуса паттерны: а, б — асимметричный «галстук-бабочка» с укручением книзу; в — «галстук-бабочка» со скрученными осями; г-е — локальное укручение книзу; ж — локальный «галстук-бабочка»; з — «клешня краба», или «милюющие птички».

роговицы (круглый паттерн, овальный паттерн или паттерн в виде симметричного «галстука-бабочки»), расположенного, как правило, книзу и кнаружи (темпорально) от оптического центра, или в виде асимметричного астигматизма с укрупнением книзу (асимметричный «галстук-бабочка» или изогнутый «галстук-бабочка» со скрученными осями) [1–5, 12–18].

При кератоконусе на кератопахиметрических картах (картах толщины роговицы) можно определить минимальную толщину роговицы при кератоконусе и смещение тончайшей точки роговицы, как правило, книзу и кнаружи (темпорально) от оптического центра (рис. 5) [1–5, 12–18].

Дополнительно при томографической оценке эпителия роговицы можно визуализировать локальное его истончение в области вершины конуса

и его утолщение в области основания конуса, в результате чего профиль толщины эпителия роговицы приобретает кольцевидный паттерн «пончика» (от англ. doughnut). Этот эффект при кератэктазии развивается благодаря способности роговичного эпителия компенсировать иррегулярности передней поверхности роговицы в случаях её деформации [1–4, 6, 12, 19, 20].

Оптическая когерентная томография переднего отдела глазного яблока (роговицы) позволяет оценивать прозрачность (оптическую плотность) роговицы (денситометрия), визуализировать слои роговицы (кератотомография), измерять толщину роговицы (кератопахиметрия) и анализировать форму её поверхностей (кератотопография). Оптические когерентные томографы могут иметь аналогичный функционал и аналитические опции,

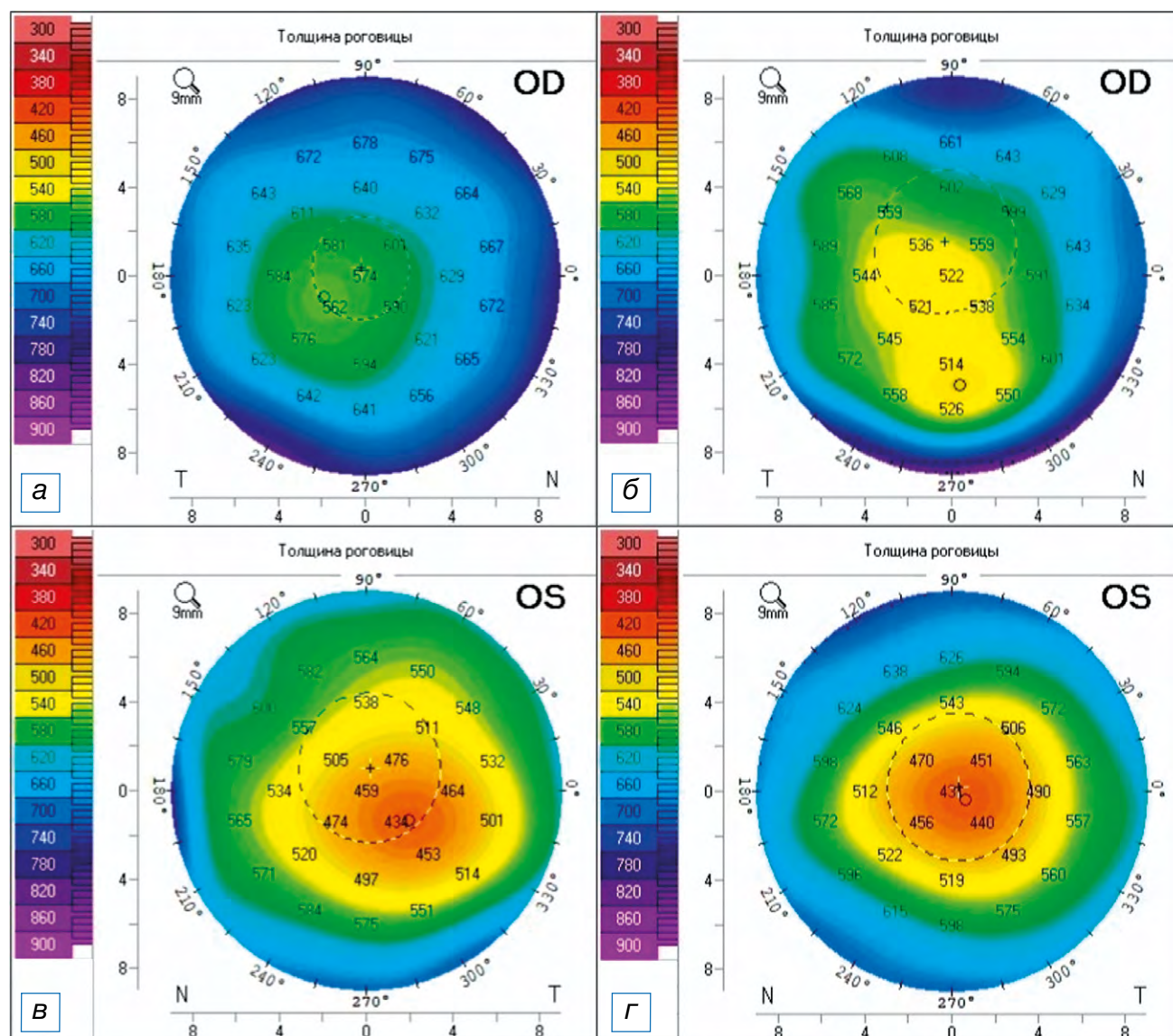


Рис. 5. Пахиметрические карты роговицы: а–в — смещение «тончайшей точки» книзу; в, г — значимое снижение минимальной толщины роговицы.

что и компьютерные оптические кератоанализаторы, принципиальные отличия заключаются только в технических особенностях приборной части [1–4, 12, 21].

Необходимость точной верификации кератоконуса на самых ранних стадиях его развития приобрело особую актуальность в офтальмологической практике при решении вопроса о возможности проведения хирургической (лазерной) коррекции аномалий рефракции. При обследовании такого характера принципиальное внимание уделяют исследованию роговицы при помощи щелевой лампы на предмет специфических биомикроскопических признаков кератоконуса (например, кольцо Флейшера даже в отсутствие кератотопографических проявлений). При помощи современных компьютерных кератоанализаторов проводят скрининг пациентов-кандидатов на эксимер-лазерную коррекцию зрения на предмет самых начальных изменений формы и самых минимальных нарушений кривизны передней и задней поверхности роговицы. По этой же причине учёными-исследователями предпринимались попытки выявления признаков дегенеративно-дистрофических процессов в тканях роговицы на этапе ультраструктурных изменений кератоконуса (ещё до проявления достоверных кератотопографических признаков кератэктазии) при помощи некоторых дополнительных специальных методов диагностики: анализ биомеханических свойств роговицы, конфокальная микроскопия роговицы, зеркальная микроскопия роговицы, ультразвуковое исследование профиля толщины эпителия роговицы, aberromетрия оптической системы глазного яблока и др. Однако при отсутствии кератотопографических проявлений кератоконуса вышеперечисленные специфические методы дополнительного обследования принципиального самостоятельного значения в диагностике этого заболевания не имеют. Они не являются в достаточной мере чувствительными и специфичными, в связи с чем широкого распространения в клинической офтальмологической практике так и не получили [13, 16–32].

КЛАССИФИКАЦИЯ КЕРАТОКОНУСА

Результаты проведённых диагностических исследований позволяют не только верифицировать диагноз, но и уточнить форму и стадию заболевания. Первые классификации кератоконуса в отсутствие высокотехнологичных методов оценки состояния роговицы основывались преимущественно на

клинической картине заболевания. Стадирование патологического процесса проводили с учётом остроты зрения, биомикроскопической картины и преломляющей силы роговицы по данным базовой кератометрии. На сегодняшний день предложен ряд авторских клинических классификаций кератоконуса, позволяющих стадировать патологический процесс в зависимости от ряда критериев и целей применения: классификации М. Амслера (M. Amsler) (1951/1961) в переводе Т.Д. Абуговой (1998), З.Д. Титаренко (1982), Ю.Б. Слонимского (1992), J.H. Krumeich (1998), M. Amsler и J.H. Krumeich (1998), M. Hom и A.S. Bruce (2006), Т.Д. Абуговой (2010), Global Keratoconus Foundation (2014), М.М. Belin «ABCD» (2020) и др. Современные классификации основываются преимущественно на результатах компьютерной (кератотопографической) кератометрии и кератопахиметрии и подразделяют кератоконус на четыре прогрессивные стадии в соответствии со степенью тяжести патологического процесса (с некоторыми терминологическими разночтениями): I — начальная (ранняя, лёгкая); II — развитая (средняя, умеренная); III — далеко зашедшая (тяжёлая, развитая); IV — терминальная (тяжёлая) [7, 12, 33–35].

Следует отметить, что зачастую на практике не представляется возможным определить стадию кератоконуса дискретно, так как даже в рамках одной классификации, согласно предложенным в ней критериям, клиническая картина заболевания соответствует смежным стадиям (например, I–II или II–III). В настоящее время в клинической работе появилась возможность пользования классификациями на базе компьютерных оптических кератоанализаторов: стадирование кератоконуса происходит автоматически при помощи программного обеспечения диагностической платформы прибора, на основании индексов иррегулярности формы, кривизны и толщины роговицы.

Зачастую категоризация по стадиям кератоконуса у пациентов лишена прикладного значения по причине индивидуальных особенностей клинической картины у каждого пациента и субъективных проявлений, разнообразия лечебных и коррекционных возможностей в клинических центрах и развития персонализированного направления в медицине. Для определения тактики ведения пациента принципиальное значение имеет клиническое течение заболевания: прогрессирующий кератоконус или стабильный (не прогрессирующий). Критериями, определяющими объём лечебных мероприятий,

являются состояние роговицы (толщина, кривизна, прозрачность) и форма протрузии. В соответствии с формой эктазии кератоконус можно классифицировать как сосцевидный (от англ. *pirrle*; локальный, диаметром до 5 мм), овальный (5–6 мм в диаметре) и круглый (шарообразный, диаметром более 6 мм). По площади основания (распространённости эктазии) кератоконус бывает куполообразный (обширный, разлитой, с широким пространством основанием) и колоколообразный (локальный, с локализованным основанием). Согласно локализации вершины протрузии можно выделить кератоконус нижний, верхний и центральный [1–4, 12].

По клиническим проявлениям кератоконус может быть клинически проявленным, или клинически выраженным (манифестная форма, манифестирующий кератоконус), и субклиническим [1–4, 12]. В отношении термина «субклинический кератоконус» в медицинском сообществе существует некоторая неопределённость. Вообще в литературе присутствует ряд терминов, семантически предполагающих случаи кератэктазии с нетипичной симптоматикой или представляющих сложности при верификации диагноза (случаи кератоконуса, когда заболевание не имеет типичных клинических проявлений). В первом варианте отсутствует явная манифестная клиническая картина кератоконуса: аметропия не прогрессирует, зрительные функции сохраняются стабильными на протяжении многих лет, а параметры роговчатого астигматизма, определяемые при рутинных методах стандартного офтальмологического обследования (авторефрактокератометрия и визометрия с максимальной очковой коррекцией), не имеют явных признаков иррегулярности. Зачастую таких пациентов врачи-офтальмологи ведут с диагнозом «миопический астигматизм»; так как подозрение на кератоконус в этих ситуациях не возникает, то и кератотопографические исследования этим пациентам не проводят. Во втором варианте имеет место кератоконус на самых ранних этапах развития заболевания, когда сложно заподозрить и верифицировать диагноз: специфические биомикроскопические признаки не всегда визуализируются и не всегда регистрируются характерные кератотопографические признаки, а ультра- и микроструктурные дегенеративные дистрофические изменения в тканях роговицы не определяются доступными методами и в принципе специфическими и патогномичными признаками кератоконуса не являются. В этих случаях наиболее часто пациентов без окончательного диагно-

за или с диагнозом «подозрение на кератоконус» оставляют под наблюдением с целью мониторинга для оценки динамики патологического процесса. Для обозначения обоих вариантов в научной литературе и клинической практике используется ряд терминов и определений: «субклинический кератоконус», «преклинический», «доклинический», «латентный», «скрытый», «непроявленный», «начальный», «ранний», «топографический», «абортный», «спящий», «стёртый», «несостоявшийся», «несвершившийся», «незавершённый», «*forme fruste*», «подозрение на кератоконус», но в различных контекстах и с разными смысловыми значениями [14, 31].

Учитывая совершенствование диагностической аппаратуры и практически повсеместное распространение компьютерных анализаторов роговицы, на сегодняшний день возможным представляется выделение двух стадий кератоконуса согласно кератотопографическим проявлениям:

- пре(керато)топографическая стадия (стадия ультраструктурных изменений, кератотопографические проявления ещё отсутствуют);
- кератотопографическая стадия (стадия эктатических изменений, кератотопографически проявленная стадия) [31].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В настоящее время под термином «кератоконус» принято понимать первичный, или истинный, кератоконус как самостоятельное идиопатическое заболевание роговицы, как вид первичной кератэктазии. В отношении вторичной протрузии роговицы (посттравматической, поствоспалительной или постхирургической/послеоперационной, ятрогенной, природы) корректнее использовать термин «вторичная кератэктазия» [1–4, 33–39].

При обследовании пациентов с кератоконусом следует проводить дифференциальную диагностику как с первичными (идиопатическими), так и со вторичными кератэктазиями (развивающимися вследствие травматических повреждений роговицы, перенесённых воспалительных заболеваний, хирургических вмешательств и некоторых самостоятельных дистрофий роговицы). К первичным относят пеллюцидную маргинальную дегенерацию (прозрачная краевая дистрофия), кератоглобус и врождённый задний кератоконус; ко вторичным — постхирургическую (посткераторефракционную, ятрогенную) кератэктазию (вторичный кератоконус); краевую дегенерацию Терриена (Terrien); язву Мурена (Mooren) и другие самосто-

ятельные (в том числе идиопатические, аутоиммунные, ревматоидные и аллергические) краевые поражения роговицы; возрастную желобовидную (от англ. furrow) дегенерацию; деформацию роговицы вследствие длительного ношения контактных линз [1, 3, 4, 12, 40–43]. Кроме того, дифференциальная диагностика требует уточнения таких терминов, как «острый кератоконус» и «задний кератоконус».

Острый кератоконус, или гидропс (водянка) роговицы, — состояние отёка стромы, внезапно развившееся в результате разрыва десцеметовой мембраны; может развиваться как острое грозное осложнение кератоконуса в его терминальной стадии или как самостоятельное заболевание в силу других причин [1, 3, 4, 17, 44].

Задний кератоконус — термин, который может быть использован как по отношению к самостоятельному, врождённому, состоянию роговицы (со множеством сопутствующих аномалий развития глазного яблока и организма в целом), так и в отношении клинических случаев, когда признаки кератэктазии определяются только со стороны задней поверхности роговицы (как правило, по результатам комплексного исследования роговицы при помощи компьютерных оптических кератоанализаторов) [1, 3, 4, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время золотым стандартом в диагностике кератоконуса является комплексное исследование роговицы при помощи современных компьютерных оптических кератоанализаторов, роль которых существенно возросла в связи с необходимостью своевременной и максимально ранней верификации этого заболевания ввиду широкого распространения кераторефракционных хирургических вмешательств. Кроме того, максимально ранняя диагностика кератоконуса на начальных стадиях его развития позволяет проводить своевременное лечение, направленное на остановку прогрессирования кератэктазии, стабилизацию патологического процесса и сохранение зрительных функций пациентов молодого трудоспособного возраста на достаточно высоком уровне. Широкое внедрение в клиническую практику компьютерных оптических кератоанализаторов привело к росту частоты выявления кератоконуса на ранних стадиях и кератоконуса без признаков прогрессирования — субклинических форм кератэктазии. Тем не менее следует иметь в виду, что рутинные офтальмологические методики позволяют в ряде случаев

достоверно верифицировать кератоконус, в том числе на самой ранней его стадии, предшествующей кератотопографическим проявлениям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang M, Swartz TS. *Keratoconus and keratoectasia: Prevention, diagnosis, and treatment*. New York: SLACK; 2010. 191 p.
2. Sinjab MM. *Quick guide to the management of keratoconus*. Berlin: Springer; 2011. 151 p.
3. Barbara A, Rabinowitz YS. *Textbook on keratoconus: New insights*. London: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Limited; 2011. 248 p.
4. Alio JL. *Keratoconus: Recent advances in diagnosis and treatment*. Berlin: Springer; 2016. 371 p.
5. Поздеева Н.А., Маслова Н.А., Зотов В.В., и др. Современные методы диагностики и хирургического лечения кератоконуса. Чебоксары: МНТК Микрохирургия глаза им. С.Н. Федорова, 2017. 143 с. [Pozdeeva NA, Maslova NA, Zotov VV, et al. *Modern methods of diagnosis and surgical treatment of keratoconus*. Cheboksary: Mikrokhirurgiya glaza imeni S.N. Fedorova; 2017. 143 p. (In Russ.)] EDN: IXHREG
6. Егорова Г.Б., Рогова А.Я. Кератоконус. Методы диагностики и мониторинга // *Вестник офтальмологии*. 2013. Т. 129, № 1. С. 61–66. [Egorova GB, Rogova AY. Keratoconus. Diagnostic and monitoring methods. *Russ Ann Ophthalmol*. 2013;129(1): 61–66]. EDN: PXZRB
7. Бобкова Д.О. Кератоконус: современные диагностические аспекты и вопросы классификации // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022. № 3. С. 13–18. [Bobkova DO. Keratoconus: Current aspects of diagnosis and classification. *Pacific Med J*. 2022;(3):13–18]. EDN: RSVFXK doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-13-18
8. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, et al. Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2022;45(3):101559. doi: 10.1016/j.clae.2021.101559
9. Niazi S, Jiménez-García M, Findl O, et al. Keratoconus diagnosis: From fundamentals to artificial intelligence. A systematic narrative review. *Diagnostics*. 2023;13(16):2715. EDN: LFKHQD doi: 10.3390/diagnostics13162715
10. Deshmukh R, Ong ZZ, Rampat R, et al. Management of keratoconus: An updated review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1212314. EDN: ABNFWQ doi: 10.3389/fmed.2023.1212314
11. Каспаров А.А., Каспарова Е.А. Принципы эксимерлазерного и хирургического лечения кератоконуса // *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2002. Т. 2, № 3. С. 52–62. [Kasparov AA, Kasparova EA. Principles of excimer laser and surgical treatment of keratoconus. *Refractive Surg Ophthalmol*. 2002;2(3):52–62. (In Russ.)] EDN: QCPLCX

12. Саркисова К.Г. Комбинированный кросслинкинг роговичного коллагена при прогрессирующем кератоконусе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 3.1.5. Место защиты: Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова. Москва, 2023. 24 с. [Sarkisova KG. *Combined corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus* [dissertation abstract]: 3.1.5. Place of defence: M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases. Moscow; 2023. 24 p. (In Russ.)]
13. Балашевич Л.И. *Рефракционная хирургия*. Санкт-Петербург: Изд. дом МАПО, 2002. 285 с. [Balashevich LI. *Refractive surgery*. Saint Petersburg: Publishing house of MAPO; 2002. 285 p. (In Russ.)]
14. Бикбов М.М., Суркова В.К., Усубов Э.Л., Титоян К.Х. Оценка значимости показателей проекционного сканирующего кератотопографа в диагностике субклинического кератоконуса // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2017. Т. 17, № 3. С. 145–149. [Bikbov MM, Surkova VK, Usubov EL, Titoyan KKh. Assessment of the significance of the keratotopography scanner in the diagnosis of subclinical keratoconus. *Russ J Clin Ophthalmol*. 2017;17(3):145–149. (In Russ.)] EDN: ZQTTDR doi: 10.21689/2311-7729-2017-3-145-149
15. Андриенко Г.В. Визуализация и оценка передней поверхности роговицы с помощью видеокератотопографии // *The EYE ГЛАЗ*. 2020. Т. 22, № 2. С. 36–43. [Andrienko GV. The visualization and assessment of the anterior surface of the cornea using video keratotopography. *The EYE GLAZ*. 2020;22(2):36–43]. EDN: BMLLPO doi: 10.33791/2222-4408-2020-2-36-43
16. Андриенко Г.В. Визуализация и оценка передней поверхности роговицы с помощью видеокератотопографии (часть II) // *The EYE ГЛАЗ*. 2020. Т. 22, № 3. С. 43–51. [Andrienko GV. Visualization and assessment of the anterior surface of the cornea by corneal topography (Part II). *The EYE GLAZ*. 2020;22(3):43–51]. EDN: MJGGOA doi: 10.33791/2222-4408-2020-3-43-51
17. Ziaei A, Lanza M. *Eyesight and Imaging*. London: IntechOpen; 2021. 112 p.
18. Аверич В.В. Современные методы диагностики и мониторинга кератоконуса // *The EYE ГЛАЗ*. 2023. Т. 25, № 4. С. 322–330. [Averich VV. Modern methods of diagnosis and monitoring of keratoconus. *The EYE GLAZ*. 2023;25(4):322–330]. EDN: QOHNAU doi: 10.33791/2222-4408-2023-4-322-330
19. Егорова Г.Б., Рогова А.Я., Митичкина Т.С. Диагностические возможности конфокальной микроскопии первичных эктазий роговицы // *Вестник офтальмологии*. 2012. Т. 128, № 6. С. 25–29. [Egorova GB, Rogova AY, Mitichkina TS. Diagnostic value of confocal microscopy in primary corneal ectasia. *Russ Ann Ophthalmol*. 2012;128(6):25–29]. EDN: PUJOWF
20. Аветисов С.А., Егорова Г.Б., Федоров А.А., Бобровских Н.В. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 2. Морфологические изменения при кератоконусе // *Вестник офтальмологии*. 2008. Т. 124, № 3. С. 6–10. [Avetisov SA, Egorova GB, Fedorov AA, Bobrovskikh NV. Confocal microscopy of the cornea. communication 2. morphological changes in keratoconus. *Bull Ophthalmol*. 2008;124(3):6–10. (In Russ.)] EDN: JSDYJG
21. Фисенко Н.В., Осипян Г.А. Оптическая когерентная томография в диагностике и лечении заболеваний роговицы // *Офтальмология*. 2021. Т. 18, № 3S. С. 703–711. [Fisenko NV, Osipyun GA. Optical coherence tomography for diagnosis and treatment of corneal diseases. *Ophthalmol*. 2021;18(3S):703–711]. EDN: DEJDPV doi: 10.18008/1816-5095-2021-3S-703-711
22. Егорова Г.В., Бобровских Н.В., Зуева Ю.С. Оптические аберрации глаза и возможности их компенсации с помощью контактных линз и хирургических вмешательств при первичных аметропиях и кератоконусе // *Вестник офтальмологии*. 2007. № 5. С. 47–51. [Egorova GV, Bobrovskikh NV, Zueva YS. Optical aberrations of the eye and feasibility of their compensation by means of contact lenses and surgical interventions in primary ametropias and keratoconus. *Russ Ann Ophthalmol*. 2007;(5):47–51]. EDN: UIZOTX
23. Еричев В.П., Еремина М.В., Якубова Л.В., Арефьева Ю.А. Анализатор биомеханических свойств глаза в оценке вязкоэластических свойств роговицы в здоровых глазах // *Глаукома*. 2007. № 1. С. 11–15. [Yerichov VP, Eremina MV, Yakubova LV, Arefyeva YuA. Ocular response analyzer in valuation of cornea's viscoelastic properties in normal eyes. *Glaucoma*. 2007;(1):11–15]. EDN: HZHKQJ
24. Нероев В.В., Ханджян А.Т., Зайцева О.В., Манукян И.В. Современные возможности прогнозирования послеоперационных осложнений и точного измерения ВГД у пациентов, оперированных методом ЛАСИК // *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2006. Т. 7, № 1. С. 5–9. [Neroev VV, Khandjyan AT, Zaitseva OV, Manukyan IV. Modern possibilities of predicting postoperative complications and accurate measurement of IOP in patients operated by LASIK. *Refractive Surg Ophthalmol*. 2006;7(1):5–9. (In Russ.)]
25. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Биомеханические свойства роговицы: клиническое значение, методы исследования, возможности систематизации подходов к изучению // *Вестник офтальмологии*. 2010. Т. 126, № 6. С. 3–7. [Avetisov SE, Bubnova IA, Antonov AA. Corneal biomechanics: clinical importance, evaluation, possibilities of sistemization of examination approaches. *Russ Ann Ophthalmol*. 2010;126(6):3–7. (In Russ.)] EDN: NCEGTP
26. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Смотрич Е.А., и др. Кератотензотопография — новые диагностические возможности изучения биомеханических свойств роговицы // *Офтальмология*. 2011. Т. 8, № 4. С. 13–17. [Anisimov SI, Anisimova SY, Smotrich EA, et al. Keratotenstotopography — new diagnostic possibilities for studying of the biomechanical cornea properties. *Ophthalmology*. 2011;8(4):13–17]. EDN: OWVNOB
27. Иомдина Е.Н., Петров С.Ю., Антонов А.А., и др. Корнеосклеральная оболочка глаза: возможности оценки биомеханических свойств в норме и при патологии // *Офтальмология*. 2016. Т. 13, № 2. С. 62–68. [Iomdina EN, Petrov SY, Antonov AA, et al. The corneoscleral shell of the eye: Potentials of assessing biomechanical parameters in normal and pathological conditions. *Ophthalmol*. 2016;13(2):62–68]. EDN: WCDCTB doi: 10.18008/1816-5095-2016-2-62-68
28. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Новиков И.А. Морфологические изменения при кератоконусе: интерпретация результатов конфокальной микроскопии роговицы // *Современные технологии в медицине*. 2018. Т. 10, № 3. С. 130–138. [Egorova GB, Fedorov AA, Novikov IA. Morphological changes in keratoconus: Interpretation of corneal confocal microscopy findings. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2018;10(3):130138. (In English.)] EDN: YLLJOH doi: 10.17691/stm2018.10.3.16
29. Аветисов С.Э., Гридин В.Н., Бубнова И.А., и др. Перспективы раннего выявления кератоконуса на основе построения систем машинной диагностики структурных изменений роговицы // *Вестник офтальмологии*. 2022. Т. 138, № 1. С. 100–106. [Avetisov SE, Gridin VN, Bubnova IA, et al. Prospects for early detection of keratoconus based on systems built for computer-assisted diagnostics of structural changes in the cornea. *Russ Ann Ophthalmol*. 2022;138(1):100–106]. EDN: UOAOZM doi: 10.17116/oftalma202213801100
30. Эргашев М.Б., Поздеева Н.А., Маслова Н.А., Пикусова С.М. Скрининг ранних признаков кератоконуса при планировании кераторефракционной хирургии // *The EYE ГЛАЗ*. 2022. Т. 24, № 4. С. 7–12. [Ergashev MB, Pozdeeva NA, Maslova NA, Pikusova SM. Screening for keratoconus early signs in planning keratorefractive surgery. *The EYE GLAZ*. 2022;24(4):7–12]. EDN: KXRHJT doi: 10.33791/2222-4408-2022-4-7-12
31. Патеюк Л.С. Кольцо Флейшера при «субклиническом» кератоконусе (клинический случай) // *Офтальмология. Восточная Европа*. 2022. Т. 12, № 4. С. 490–499. [Pateyuk LS. Fleischer ring in “subclinical” keratoconus (clinical case). *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2022;12(4):490–499]. EDN: JDCJKH doi: 10.34883/PI.2022.12.4.019

32. Солодкова Е.Г., Балалин С.В., Фокин В.П. Влияние различных факторов на биомеханические свойства роговицы в норме и при прогрессирующем кератоконусе // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023. Т. 20, № 1. С. 38–45. [Solodkova EG, Balalin SV, Fokin VP. The influence of different factors on corneal biomechanical properties in norm and in progressive keratoconus. *J Volgograd State Medical University*. 2023;20(1):38–45]. EDN: FKPDXP doi: 10.19163/1994-9480-2023-20-1-38-45
33. Подтынных Е.В., Басинская Л.А., Комаровских Е.Н. Современные представления об этиопатогенезе и методах диагностики кератоконуса (обзор литературы) // *Вестник ОГУ*. 2015. № 12. С. 188–196. [Podtynnykh EV, Basinskaya LA, Komarovskikh EN. Modern ideas about etiopathogenesis and methods of diagnosis of keratoconus (review). *Vestnik Orenburg State Univ.* 2015;(12):188–196]. EDN: VNYWUT
34. Фабрикантов О.Л., Манаенкова Г.Е. Этиология, патогенез, клиника, классификация, лечение кератоконуса (обзор литературы) // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017. Т. 37, № 4. С. 64–72. [Fabrikantov OL, Manaenkova GE. Etiology, pathogenesis, clinical picture, classification, treatment of keratoconus (review). *Siberian Scientific Med J*. 2017;37(4): 64–72]. EDN: ZFTRHV
35. Терещенко А.В., Демьянченко С.К., Тимофеев М.А. Кератоконус (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020. Т. 16, № 1. С. 293–297. [Tereshchenko AV, Demyanenko SK, Timofeev MA. Keratoconus (review). *Saratov J Med Sci*. 2020;16(1):293–297]. EDN: OCKDKA
36. Каспарова Е.А. Современные представления об этиологии и патогенезе кератоконуса // *Вестник офтальмологии*. 2002. Т. 118, № 3. С. 50–53. [Kasparova EA. Modern ideas about the etiology and pathogenesis of keratoconus. *Bull Ophthalmol*. 2002;118(3):50–53. (In Russ.)]
37. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение). Москва: Офтальмология, 2011. 168 с. [Bikbov MM, Bikbova GM. *Corneal ectasia (pathogenesis, pathomorphology, clinic, diagnosis, treatment)*. Moscow: Oftal'mologiya; 2011. 168 p. (In Russ.)]
38. Григорян А.В., Торопыгин С.Г., Чашкина Е.С. Этиология и патогенез различных форм эктазий роговицы // *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2012. Т. 12, № 4. С. 11–15. [Grigoryan AV, Toropygin SG, Chashchina ES. The etiology and pathogenesis of the main forms of corneal ectasia. *Cataract Refractive Surg*. 2012;12(4):11–15]. EDN: POOFPV
39. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Халимов А.Р., и др. *Эктазии роговицы: избранные лекции* ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней АН Республики Башкортостан». Москва: Апрель, 2018. 123 с. [Bikbov MM, Bikbova GM, Khalimov AR, et al. *Corneal ectasia: Selected lectures of the Ufa Scientific Research Institute of Eye Diseases of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan*. Moscow: Aprel'; 2018. 123 p. (In Russ.)]
40. Балашевич Л.И., Качанов А.Б., Головатенко С.П. Развитие кератэктазии после эксимерных лазерных рефракционных операций // *Офтальмохирургия*. 2009. № 6. С. 4–9. [Balashevich LI, Kachanov AB, Golovatenko SP. Development of keratectasia after excimer laser refractive surgery. *Ophthalmosurg*. 2009;(6):4–9. (In Russ.)] EDN: NBPQGN
41. Першин К.В., Пашинова Н.Ф. Осложнения LASIK: анализ 12 500 операций // *Русский медицинский журнал*. 2000. Т. 4, № 1. С. 96–100. [Pershin KB, Pashinova NF. Complications of LASIK: Analysis of 12,500 operations. *Russ Med J*. 2000;4(1): 96–100. (In Russ.)]
42. Васильева И.В., Костенев С.В., Васильев А.В. Разработка классификации пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы на основе исследования взаимосвязи функциональных и рефракционных изменений // *Офтальмологические ведомости*. 2021. Т. 14, № 4. С. 19–26. [Vasilieva IV, Kostenev SV, Vasiliev AV. Pellucid marginal degeneration classification development based on investigation of relationship between functional and refractive changes. *Ophthalmol J*. 2021; 14(4):19–26]. EDN: TAPVZV doi: 10.17816/OV79626
43. Васильева И.В., Костенев С.В., Васильев А.В. Анализ значимости кератотопографии, кератопакхиметрии и оптической когерентной томографии роговицы в дифференциальной диагностике пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы и кератоконуса // *Офтальмология*. 2022. Т. 19, № 3. С. 565–570. [Vasilieva IV, Kostenev SV, Vasiliev AV. Analysis of the significance of keratotopography, keratopachymetry and optical coherence tomography of the cornea in the differential diagnosis of pellucid marginal corneal degeneration and keratoconus. *Ophthalmol*. 2022;19(3):565–570]. EDN: DCHCHI doi: 10.18008/1816-5095-2022-3-565-570
44. Слонимский Ю.Б., Слонимский А.Ю., Корчуганова Е.А. К вопросу о рациональном ведении пациентов с острым кератоконусом // *Офтальмология*. 2014. Т. 11, № 4. С. 17–25. [Slonimskiy YuB, Slonimskiy AYU, Korchuganova EA. Rational management of acute keratoconus. *Ophthalmol*. 2014;11(4): 17–25]. EDN: TDPUST doi: 10.18008/1816-5095-2014-4-17-25

ОБ АВТОРЕ

Патеев Людмила Сергеевна, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11А;
ORCID: 0000-0002-5757-6719;
eLibrary SPIN: 9389-6307;
e-mail: sweethailtoyou@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Liudmila S. Pateyuk, MD, PhD;
address: 11A Rossolimo street, 119021 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-5757-6719;
eLibrary SPIN: 9389-6307;
e-mail: sweethailtoyou@mail.ru

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ И ТРОМБОЭМБОЛИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Д.П. Дундуа¹, А.Г. Кедрова¹, И.Н. Олейникова¹, Е.В. Плохова¹, Р.Р. Хабазов²

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболия лёгочной артерии — наиболее часто встречающиеся сердечно-сосудистые осложнения онкологического заболевания, которые могут возникать на любой стадии онкологического процесса. Эти жизнеугрожающие осложнения занимают лидирующие позиции в структуре смертности у онкобольных, уступая место только самому онкозаболеванию. Необходимо заметить, что пациенты с онкоассоциированными тромбозами — это наиболее тяжёлая группа больных, у которых возникновение тромбозов и тромбоз эмболий может не только отсрочить жизненно важное лечение основного заболевания, но и полностью исключить его ввиду невозможности проведения адекватной терапии. Это важная социальная и экономическая задача, учитывая затраты здравоохранения на лечение самого заболевания и сопутствующих осложнений. Таким образом, остро стоит вопрос не только самого лечения, но и профилактики онкоассоциированных тромбозов и тромбоз эмболий. В настоящее время в связи с распространением данных осложнений лечение и профилактика претерпевают большие изменения. Традиционно использовался варфарин, на смену которому пришёл низкомолекулярный гепарин. На данный момент всё чаще используются пероральные антикоагулянты. Анализ специальной научной литературы позволил оценить новые принципы лечения онкоассоциированных тромбозов и тромбоз эмболий в зависимости от локализации процесса, его стадии, тяжести состояния пациента, а также определить факторы риска онкоассоциированных тромбозов, целесообразность и возможные методы их профилактики в разных группах пациентов.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен; тромбоз эмболия лёгочной артерии; онкоассоциированные тромбозы.

Для цитирования:

Дундуа Д.П., Кедрова А.Г., Олейникова И.Н., Плохова Е.В., Хабазов Р.Р. Венозные тромбозы и тромбоз эмболии у онкологических больных. Клиническая практика. 2024;15(3):109–125. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract634775>

Поступила 01.08.2024

Принята 19.08.2024

Опубликована online 25.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболия лёгочной артерии — наиболее частые сердечно-сосудистые осложнения онкологического заболевания, которые могут возникать на любой стадии развития [1, 2]. Тромбозы, как венозные, так и артериальные, и связанные с ними эмболии — вторая по значимости причина смерти у онкобольных после осложнений, связанных с онкозаболеваниями. Венозная тромбоз эмболия может предшествовать онкологическому заболеванию, возникать на любой стадии его развития или даже на стадии успешного лечения [2, 3].

Тромбоз эмболия влияет на течение онкозаболевания, заставляя прерывать или откладывать жизненно важное противоопухолевое лечение [4, 5]. Частота венозной тромбоз эмболии у онкологических больных в 4–7 раз выше, чем у здоровых

лиц [6]. Улучшение выживаемости онкологических больных приводит к увеличению частоты венозной тромбоз эмболии, во-первых, из-за удлинения срока жизни онкопациентов, во-вторых, вследствие широкого применения центральных венозных катетеров/портов и связанных с ними тромбозов.

Немаловажно также, что диагностика онкоассоциированных тромбозов стала общедоступной [7]. В целом пациенты с онкоассоциированным тромбозом — более тяжёлая группа больных с онкозаболеваниями: уровень их заболеваемости значительно выше по сравнению с подобранными по возрасту и полу людьми без онкозаболеваний [8]. Примерно у 15% пациентов с онкологическими заболеваниями возникают венозные тромбоз эмболии, и, наоборот, 20% неспровоцированных венозных тромбоз эмболий могут быть первым признаком зло-

VENOUS THROMBOSES AND THROMBOEMBOLISM IN ONCOLOGY PATIENTS

D.P. Dundua¹, A.G. Kedrova¹, I.N. Oleynikova¹, E.V. Plokhova¹, R.R. Khabazov²

¹ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia;

² National Medical Research Centre of Cardiology Named After Academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

ABSTRACT

Deep vein thrombosis and pulmonary artery thromboembolism are the most commonly occurring cardio-vascular complications of oncological diseases, which may develop at any stage of the oncological process. These life-threatening complications take the leading positions within the structure of mortality among cancer patients, giving place only to the oncology disease itself. It is important to note that the patients with cancer-associated thromboses are the most difficult group of patients, in which the development of thromboses and thromboembolisms may not only delay the vitally important treatment of the main disease, but also to completely cease the treatment due to the lack of possibility for its adequate performing. This is an important social and economic task, taking into consideration the costs for the healthcare system required to treat the disease itself and its concomitant complications. Thus, there is a criticality factor of not only the treatment itself, but also of the prevention of oncology-associated thromboses and thromboembolisms. Currently, due to the wide spreading of the said complications, the therapy and the prevention of them undergo significant changes. The traditionally used warfarin is being switched to low molecular weight heparin. At the present moment, oral anticoagulants are used more and more often. The analysis of special scientific literature has allowed for evaluating the novel principles of treatment in cases of oncology-associated thromboses and thromboembolisms depending on the location of the process, on its stage, on the severity of the patient status, as well as to define the risk factors of oncology-associated thromboses, the practicability and possible methods of its prevention in various groups of patients.

Keywords: deep vein thrombosis; pulmonary embolism; cancer-associated thrombosis.

For citation:

Dundua DP, Kedrova AG, Oleynikova IN, Plokhova EV, Khabazov RR. Venous thromboses and thromboembolism in oncology patients. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):109–125.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract634775>

Submitted 01.08.2024

Revised 19.08.2024

Published online 25.09.2024

качественного новообразования [9]. Артериальные тромбозы и ишемическая болезнь сердца также более часто отмечаются у онкобольных по сравнению с сопоставимой по возрасту группой лиц без онкозаболевания [10]. Венозная тромбоземболия при раке не ограничивается тромбозом глубоких вен и тромбоземболией лёгочной артерии. Встречаются и так называемые атипичные тромбозы вен верхних конечностей и висцеральных органов [11].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОНКОАССОЦИИРОВАННЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ: НОВЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ СХЕМЫ, ПОДХОДЫ И СТРАТЕГИИ

Новые тенденции в лечении онкоассоциированных тромбозов

Антикоагулянтная терапия, в первую очередь низкомолекулярными гепаринами, была и остаётся

основой лечения венозной тромбоземболии. Однако в последние годы происходит явный сдвиг в сторону применения прямых оральных антикоагулянтов у онкобольных с венозной тромбоземболией. Крупные рандомизированные клинические исследования у онкологических пациентов с тромбозом глубоких вен, нацеленные на первичную и вторичную профилактику тромбоземболии лёгочной артерии, показали сопоставимую степень безопасности и не меньшую эффективность низкомолекулярных гепаринов или антагонистов витамина К во вторичной профилактике тромбоземболии лёгочной артерии и тромбоза глубоких вен. Руководства профессиональных сообществ на Западе, а также Российское кардиологическое общество недавно изменили подход как к первичной профилактике, так и к лечению тромбоза глубоких вен и тромбоземболии лёгочной артерии у онкобольных [12–16].

Риск-факторы венозных тромбозов и тромбозмболии лёгочной артерии у онкобольных

Ряд факторов риска венозной тромбозмболии, например возраст, курение, ожирение, малая подвижность, артериальная гипертензия и сахарный диабет, связаны с пациентом [17]. Другие риск-факторы связаны с характером и локализацией онкопроцесса. Как показано в табл. 1, некоторые виды противоопухолевого лечения также повышают вероятность тромбозобразования [18].

Возраст является фактором риска венозной тромбозмболии как у пациентов со злокачественными новообразованиями [20], так и в популяции в целом. В одном ретроспективном исследовании пациенты старше 70 лет, получавшие химиотерапию, имели повышенный риск развития венозной тромбозмболии по сравнению с более молодыми пациентами (11% против 6%) [21]. Функциональный статус пациента также важен: снижение работоспособности вследствие гиподинамии может увеличить риск венозной тромбозмболии [2].

Наследственная тромбофилия — значимый риск-фактор, увеличивающий вероятность веноз-

ной тромбозмболии у онкологических больных. Наличие редкого генетического фактора риска, такого как дефицит антитромбина, протеина С, протеина S или фактора V Лейдена, повышает риск венозной тромбозмболии в молодом возрасте [22]. Сопутствующие заболевания, такие как хронические лёгочные и почечные, анемия, инфекции, ожирение, повышают у пациентов с онкозаболеванием риск венозной тромбозмболии в 1,5 раза [20]. Наконец, онкопациенты с перенесённой в анамнезе венозной тромбозмболией имеют в 6–7 раз более высокий риск повторной венозной тромбозмболии по сравнению с больными с онкологическими заболеваниями без венозной тромбозмболии [23].

Локализация опухоли также влияет на частоту венозной тромбозмболии. Опухоли головного мозга и поджелудочной железы связаны с наивысшим риском тромбозмболии лёгочной артерии [24]. Рак желудка, рак пищевода, яичников и лёгких также ассоциированы с высоким риском тромбоза глубоких вен и тромбозмболии лёгочной артерии. Особо опасны гемобласты, неходжкинские лимфомы и множественная миелома [18]. Риск венозной тромбозмболии возрастает при региональном или

Таблица 1

Факторы риска венозной тромбозмболии у онкологических пациентов (модифицировано из [19])

Факторы риска	
Связанные с пациентом	Демографические данные: пожилой возраст, женский пол Ожирение Курение Низкий уровень физической активности Сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, атеросклероз, сердечная недостаточность, инфекционные заболевания, сепсис, болезни почек и печени, заболевания лёгких, системные заболевания, сахарный диабет) Венозная тромбозмболия в анамнезе Наследственная тромбофилия Количество тромбоцитов до терапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов до терапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$
Связанные с онкологическим заболеванием	Первичный очаг рака (лёгкие, толстая/прямая кишка, желудок, поджелудочная железа, яичники, предстательная железа, мочевого пузыря, почки, головной мозг, лимфома, миелома) Гистогенез опухоли (аденокарцинома) Стадия злокачественного новообразования: поздняя стадия опухолевого процесса, метастатический процесс Время от начала заболевания: чаще в первые 3–6 месяцев заболевания Региональное значимое увеличение лимфатических узлов со сдавлением прилежащих сосудов
Связанные с лечением	Большая хирургическая операция Госпитализация Химиотерапия и антиангиогенные препараты Гормональная терапия Гемотрансфузии Препараты, стимулирующие эритропоэз Наличие центрального венозного катетера

метастатическом распространении злокачественной опухоли [25], а количество таких больных всё время увеличивается. Примерно 50% пациентов с венозной тромбоэмболией на момент постановки диагноза имеют метастазы. Самый высокий риск тромбоза глубоких вен отмечается в первые 3 месяца после постановки диагноза аденокарциномы, вероятность тромбоза глубоких вен несколько снижается со временем. Тем не менее, если сравнивать популяцию онкобольных с сопоставимой группой населения без онкозаболевания, риск венозного тромбоза у онкобольных остаётся всё время повышенным (от момента постановки диагноза до 15 лет наблюдения) [26].

Факторы тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии лёгочной артерии, связанные с лечением

К сожалению, вероятность венозной тромбоэмболии повышается и на фоне успешного лечения злокачественного заболевания. Хирургическое вмешательство, некоторые виды противоопухолевой терапии и другие лечебные процедуры могут приводить к венозным и артериальным тромбоэмболиям. Хирургия в области малого таза и брюшной полости у онкопациентов повышает риск послеоперационного тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии лёгочной артерии в 2–3 раза по сравнению с пациентами без онкологического заболевания и с аналогичным вмешательством [27–30]. Системная химиотерапия увеличивает риск венозной тромбоэмболии в 2–6 раз [31]. Установлено, что лечение цисплатином двукратно повышает риск тромбоэмболических осложнений по сравнению с оксалиплатином у больных раком желудка и пищевода [32]. Иммуномодулирующие препараты, применяемые при множественной миеломе (талидомид, леналидомид), увеличивают риск венозной и артериальной тромбоэмболии [33], а препараты, подавляющие ангиогенез, такие как бевацизумаб, моноклональные антитела против рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), увеличивают риск развития артериальной тромбоэмболии [34, 35]. Таргетные препараты сорафениб и сунитиниб повышают риск тромбоза [36]. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа повышают риск как венозной, так и артериальной тромбоэмболии из-за клеточного иммунного ответа, экспрессии воспалительных цитокинов и опосредованного комплементом воспаления [37]. Поддерживающая терапия эритропоэтинами, пе-

реливанием крови, порой столь необходимая для онкобольных, также способствует возникновению у них венозных тромбозов [38].

Лабораторные маркеры онкоассоциированных тромбозов

Некоторые биомаркеры указывают на повышенный риск онкоассоциированных тромбозов. Выраженные лейкоцитоз и тромбоцитоз, низкий уровень гемоглобина до химиотерапии повышают риск венозной тромбоэмболии [39]. Эти доступные в практике параметры могут успешно применяться для определения вероятности венозного тромбоза [40].

D-димер, небольшой фрагмент белка, образующийся при распаде молекулы фибрина, был изучен как прогностический биомаркер для венозной тромбоэмболии при онкозаболевании. Высокие уровни D-димера связаны с повышенным риском венозной тромбоэмболии [41]. Стоит отметить, что уровни D-димера часто повышаются у онкобольных и без тромбоза: показатели вариабельны от лаборатории к лаборатории, и нет согласованного мнения о том, какое значение уровня D-димера может считаться показателем высокого риска тромбоза.

Изучались и другие молекулы, включая Р-селектин и микрочастицы, образующие тканевой фактор, и их потенциальная роль в прогнозировании венозной тромбоэмболии. Р-селектин был интегрирован в модели оценки рисков вместе с клиническими факторами [42]. На сегодняшний день исследования по оценке прогностической пользы микрочастиц тканевого фактора демонстрируют противоречивые результаты, и в клинической практике чаще пользуются шкалами риска.

Прогнозирование риска венозной тромбоэмболии с использованием шкал риска

Очень важно заранее определить, какие пациенты с онкозаболеванием подвержены наибольшему риску венозной тромбоэмболии. Для этого были разработаны модели оценки риска венозной тромбоэмболии [43]. Первая и наиболее популярная модель оценки риска для венозной тромбоэмболии у амбулаторных онкологических больных была предложена в работах под руководством A.S. Khorana [39, 44]. Шкала Хорана была разработана на основе анализа данных 2701 пациента, её польза подтверждена в ретроспективных и проспективных исследованиях с участием более 35 000 пациентов [45]. Эта шкала основана на 5 пе-

ременных, таких как тип онкологического заболевания, показатели общего анализа крови, гемоглобин, тромбоциты и лейкоциты, индекс массы тела, которые необходимо оценить до начала химиотерапии. Каждой переменной присваивается 1 балл, за исключением подкласса опухолей очень высокого риска, которым присваивается 2 балла. Шкала Хорана остаётся инструментом оценки риска, который включён практически во все рекомендации.

Новейшие исследования показывают, что использование шкалы Хорана может быть полезным для раннего выявления венозной тромбоэмболии с помощью ультразвуковой диагностики. Несмотря на то, что в настоящее время в международных руководствах этот вопрос не рассматривается, в одном многоцентровом исследовании венозная тромбоэмболия была обнаружена примерно у 9% пациентов группы высокого риска (>3 баллов по шкале Хорана) [46].

В пилотном исследовании было показано, что электронное оповещение может быть полезно для раннего выявления тромбоза глубоких вен и может предотвращать госпитализацию [47].

Оценка риска онкоассоциированных тромбозов по системе Vienna, кроме перечисленных пяти параметров, включает также концентрации D-димера и растворимого Р-селектина, что повышает прогностическую предсказывающую ценность системы, однако независимыми клиническими исследованиями это не подтверждено [42].

Что касается артериальных тромбозов и эмболий, то в настоящее время не существует проверенных инструментов для оценки риска и прогнозирования артериальной тромбоэмболии у онкологических больных.

Профилактика венозной тромбоэмболии у онкологических пациентов при хирургическом вмешательстве

Хирургическое вмешательство — хорошо известный фактор риска венозной тромбоэмболии у онкобольных по сравнению с пациентами без онкозаболевания, подвергающихся хирургическому лечению [48]. Все пациенты с активным злокачественным новообразованием, перенёвшие большие хирургические вмешательства, должны получать медикаментозную профилактику венозной тромбоэмболии. Послеоперационная профилактика тромбоза в стационаре — общепринятый стандарт. Но у онкобольных риск тромбоза повышен и после выписки из стационара, и продление тромбопро-

филактики у этих больных на амбулаторном этапе было бы логично. В нескольких исследованиях оценивали эффективность продлённой антикоагулянтной терапии (до 4 недель) в сравнении с внутрибольничной профилактикой венозной тромбоэмболии (от 7 до 10 дней) у онкобольных после хирургической операции. Результаты показали значительное — с 12 до 4,8% (на 60%) — снижение частоты венозной тромбоэмболии при продлённой профилактике, при том что риск больших кровотечений и смертность не увеличивалась [49]. Исходя из этого, текущие стандарты лечения Американского общества клинической онкологии (ASCO) рекомендуют всем пациентам со злокачественными заболеваниями, которым предстоит большое хирургическое вмешательство, фармакологическую профилактику тромбоза либо нефракционированным гепарином в дозе 5000 ЕД от 2 до 4 часов до операции и каждые 8 часов после этого, либо низкомолекулярным гепарином в дозе 40 мг от 10 до 12 часов до операции и по 40 мг один раз в сутки после операции при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение, риск большого кровотечения или другие противопоказания).

Профилактику венозной тромбоэмболии следует продолжать от 7 до 10 дней. У пациентов высокого риска, например с ограниченной подвижностью, ожирением, перенесённой венозной тромбоэмболией в анамнезе или при наличии других дополнительных факторов риска, следует продолжать профилактику венозной тромбоэмболии до 4 недель после операции. Для пациентов с низким уровнем риска решение о продолжительности профилактики венозной тромбоэмболии следует принимать в индивидуальном порядке [12].

В некоторых других рекомендациях также одобрена продлённая профилактика венозной тромбоэмболии после выписки из стационара до 4 недель для онкологических больных, перенёвших большую хирургическую операцию в брюшной полости или малом тазу [14, 16]. Практически во всех рекомендациях продлённая профилактика, как и внутрибольничная профилактика, предполагает применение низкомолекулярных гепаринов.

Профилактика венозных тромбозов у госпитализированных онкологических пациентов

У госпитализированных терапевтических больных со злокачественными новообразованиями в вопросах первичной профилактики тромбоза

остаётся много неясного, несмотря на то, что связь между онкозаболеванием и венозным тромбозом давно известна. Согласно регистру тромбоза глубоких вен США, госпитализированные пациенты со злокачественными новообразованиями реже получают профилактическое лечение венозной тромбоэмболии, чем другие пациенты без онкозаболевания (28% против 35%). Основные причины — активное кровотечение, опасения по поводу возможного кровотечения либо тромбоцитопения [50].

На сегодняшний день нет идеальных препаратов и оптимальных схем для предотвращения венозной тромбоэмболии у госпитализированных онкологических больных. J.I. Zwicker и соавт. [51] подтвердили высокую эффективность фиксированных доз эноксапарина для профилактики тромбоза глубоких вен и показали, что тромбопрофилактика низкомолекулярными гепаринами с учётом веса пациента эффективна и безопасна.

Для оптимальной профилактики венозного тромбоза используют шкалы, одной из которых является шкала Падуа (Padua). В этой шкале максимальные 3 балла присваиваются при наличии активного онкозаболевания и предшествующей венозной тромбоэмболии. При сниженной подвижности и наличии известной тромбофилии по этой шкале риск равняется 2 баллам. Один балл присваивается при наличии недавней травмы и/или операции (в пределах 1 месяца), пациентам в возрасте 70 лет и старше, при имеющемся сердечно-сосудистом заболевании и инфекционном/ревматологическом заболевании, ожирении (индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$), сопутствующей гормональной терапии [52].

К сожалению, несмотря на то, что все вышеперечисленные системы подсчёта включают диагноз онкозаболевания, они не учитывают вероятности риска в зависимости от конкретных видов опухолей. Кроме того, изучение литературных источников свидетельствует о том, что профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов, которыми мы пользуемся повсеместно (эноксапарин 40 мг; далтепарин 5000 МЕ; фондапаринукс 2,5 мг), могут быть недостаточными для снижения общей частоты венозной тромбоэмболии и неоптимальными для пациентов группы высокого риска [53]. Возможности шкалы Хорана прогнозировать венозную тромбоэмболию у госпитализированных пациентов были продемонстрированы в ретроспективном исследовании [54], где было показано, что большая польза от профилактики венозной тромбоэмболии наблюдается у пациентов с высокими значениями

индекса Хорана. Однако совершенно очевидно, что существующие шкалы не всеобъемлющи, и нужны дальнейшие исследования по внедрению систем оценки риска в клиническую практику для госпитализированных и амбулаторных онкобольных.

Продолжительность профилактики венозной тромбоэмболии у онкобольных после госпитализации также окончательно не определена. Как следует из исследования EXCLAIM (расширенная профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов с острыми заболеваниями и иммобилизацией), продление антитромботической профилактики до 28 дней (по сравнению со стандартными 10 днями) приводит к статистически значимому увеличению риска кровотечений без дополнительного снижения частоты венозной тромбоэмболии [55].

Несмотря на отсутствие конкретных данных, а также признавая высокий риск венозной тромбоэмболии у госпитализированных онкологических больных, действующие рекомендации профессиональных обществ, таких как Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Американское общество гематологов (ASH), экстраполируя знания, полученные в исследованиях профилактики тромбозов у больных с соматическими заболеваниями, рекомендуют следующее:

- при отсутствии противопоказаний у госпитализированных пациентов с активным злокачественным новообразованием и острым заболеванием (сердечная недостаточность, острое респираторное заболевание при хроническом заболевании лёгких, острая инфекция, острое ревматическое заболевание и воспалительное заболевание кишечника), или в случае их пониженной мобильности следует назначать фармакологическую профилактику венозной тромбоэмболии;
- рутинная фармакологическая профилактика венозной тромбоэмболии не показана пациентам, поступившим для проведения малых процедур или химиотерапии, а также пациентам, которым вводят стволовые клетки или проводят трансплантацию костного мозга [12, 16].

Профилактика тромбоза у амбулаторных пациентов с онкозаболеваниями

До 74% всех связанных с раком венозных тромбозов происходят именно в амбулаторном периоде [56]. Ретроспективный анализ отчётов медицинских страхований IMPACT (США), выполненный G.H. Lyman и соавт. [57], свидетельствует, что совокупная частота венозной тромбоэмболии че-

рез 3,5 месяца от начала химиотерапии составляет 7,3%, а спустя 12 месяцев достигает 13,5%. Частота венозной тромбоэмболии значительно варьирует в зависимости от локализации онкопроцесса и стадии заболевания [57].

В 1990-е годы впервые были опубликованы результаты тромбопрофилактики у онкологических больных, и было показано, что применение низких доз варфарина у женщин с метастатическим раком груди приводит к снижению относительного риска венозной тромбоэмболии на 85%, при этом не отмечается увеличения частоты кровотечений по сравнению с контрольной группой пациентов [58]. Совсем недавно было проведено несколько исследований, посвящённых тромбопрофилактике в амбулаторных условиях у пациентов со злокачественными новообразованиями (рак поджелудочной железы, множественная миелома), в том числе у пациентов с высоким риском венозной тромбоэмболии. В исследовании PROTECT (профилактика тромбоэмболических событий при химиотерапии) [59] были включены пациенты с раком лёгких, молочной железы, желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, яичников. Больным по случайной выборке назначали надропарин (3800 ЕД) подкожно или плацебо: венозная тромбоэмболия у пациентов групп высокого риска отмечалась в 4,5% и 11,1% случаев соответственно. По частоте кровотечений группы не различались. Подобные результаты наблюдались и в исследовании SAVE-ONCO (семулопарин для тромбопрофилактики у пациентов, получающих химиотерапию по поводу рака), в котором пациенты с любой метастатической или местно-распространённой солидной опухолью, получающие химиотерапевтические препараты, были случайным образом разделены на две группы, одна из которых получала низкомолекулярный гепарин семулопарин, а другая — плацебо. Исследование продемонстрировало значительное снижение частоты венозной тромбоэмболии у пациентов в группе семулопарина без увеличения частоты серьёзных кровотечений [60]. Субанализ этого исследования показал, что для предотвращения одного случая тромбоза достаточно пролечить 25 пациентов из группы высокого риска.

В недавно обновлённом Кохрановском обзоре [61] отмечено, что первичная тромбопрофилактика с помощью низкомолекулярных гепаринов позволяет значительно снизить частоту симптоматических венозных тромбоэмболий у амбулаторных больных с онкозаболеванием, получающих химиотерапию. Если предполагаемый риск венозной

тромбоэмболии составляет 7,1 на 100 пациентов, то необходимо пролечить 30 пациентов, чтобы предотвратить единичное тромботическое событие. Эти результаты ещё раз подтверждают необходимость стратификации риска тромбоэмболии у онкопациентов для выявления группы больных, у которых польза значительно превышает риски кровотечения.

Преимущества антикоагулянтной терапии доказаны в исследованиях групп больных с опухолью высокого тромбоэмболического риска [62, 63]. Польза от тромбопрофилактики отмечается и у больных со множественной миеломой. В одном из исследований сравнивали эффективность и безопасность тромбопрофилактики низкими дозами аспирина или низкомолекулярными гепаринами у пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы, получавших лечение леналидомидом. Было показано снижение частоты венозной тромбоэмболии без серьёзных геморрагических осложнений при применении как низкомолекулярных гепаринов, так и аспирина [5]. Множественная миелома — это единственная группа злокачественных новообразований, при которых оправдано применение аспирина для профилактики венозной тромбоэмболии.

Прямые оральные антикоагулянты, особенно ингибиторы фактора Ха, такие как апиксабан, ривароксабан и эдоксабан, хорошо изучены у больных с онкозаболеваниями. В настоящее время три ингибитора фактора Ха одобрены регулирующими органами в Европе и США для лечения онкоассоциированных тромбозов (в России — только апиксабан и ривароксабан). Но ингибиторы фактора Ха, или ксабаны (от английского Ха), не лицензированы для первичной профилактики венозной тромбоэмболии, за исключением ортопедической хирургии или некоторых клинических ситуаций. Режимы дозирования ингибиторов фактора Ха для профилактики и лечения венозной тромбоэмболии приведены в табл. 2.

Данные об эффективности и безопасности ксабанов для первичной профилактики венозной тромбоэмболии у онкологических больных появились в начале 2019 года, когда стали доступны результаты двух крупных рандомизированных контролируемых исследований CASSINI (ривароксабан для тромбопрофилактики у амбулаторных больных раком из группы высокого риска) и AVERT (апиксабан для профилактики венозной тромбоэмболии у больных раком), где оценивались эффективность и безопасность ксабанов для тромбопрофилактики у амбулаторных больных с активным

Таблица 2

Лечебные и профилактические дозы прямых оральных антикоагулянтов [19]

Препарат	Дозировка	
	Профилактическая	Лечебная
Апиксабан	2,5 мг 2 раза/сут	Начальная доза 10 мг 2 раза/сут, 7 дней, затем по 5 мг 2 раза/сут
Ривароксабан	10 мг 1 раз/сут	Начальная доза 15 мг 2 раза/сут, 21 день, затем по 20 мг 1 раз/сут
Эдоксабан	Не применяется	60 мг/сут по крайней мере спустя 5 сут лечения низкомолекулярным гепарином

онкозаболеванием и высоким риском венозной тромбоэмболии. В целом в обоих исследованиях показана польза применения прямых оральных антикоагулянтов у онкобольных с целью первичной профилактики, которая, однако, нивелируется повышенным риском кровотечений. Для определения места прямых оральных антикоагулянтов в первичной профилактике тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии лёгочной артерии у онкологических больных требуются дальнейшие исследования. Важно подчеркнуть, что назначение антикоагулянтов только на основании повышения уровня D-димера недостаточно обосновано.

Обобщая накопленный опыт и доступные в настоящее время международные рекомендации, можно резюмировать следующее:

- рутинная фармакологическая профилактика не показана всем пациентам с онкозаболеваниями;
- амбулаторным онкобольным группы высокого риска (≥ 2 балла по шкале Хорана до начала химиотерапии) может быть оправдана тромбопрофилактика апиксабаном, ривароксабаном или низкомолекулярными гепаринами: решение о применении антикоагулянтов должно быть согласовано с пациентом с учётом пользы и вреда, стоимости препаратов и продолжительности лечения;
- пациенты с множественной миеломой, получающие талидомид или леналидомид (в комбинации с дексаметазоном), должны получать тромбопрофилактику аспирином или низкомолекулярным гепарином при низком риске и низкомолекулярным гепарином в ситуациях высокого риска [12, 16].

Лечение и вторичная профилактика венозного тромбоза и тромбоэмболии лёгочной артерии: выбор и продолжительность лечения

Правильное лечение венозной тромбоэмболии у онкологических больных критически важно, по-

скольку и рецидивирующая венозная тромбоэмболия, и кровотечения отрицательно влияют на выживаемость [5]. В настоящее время возможны различные варианты антитромботического лечения онкопациентов с тромбозами. Традиционно для лечения онкоассоциированной венозной тромбоэмболии применялись антагонисты витамина К. Низкомолекулярные гепарины превосходят антагонисты витамина К по эффективности и безопасности, и они остаются основным средством лечения тромбоэмболических событий у онкобольных в течение двух последних десятилетий. Основопологающее исследование CLOT (сравнение низкомолекулярных гепаринов и варфарина при венозной тромбоэмболии) было проведено у пациентов с онкологическими заболеваниями и острой симптоматической венозной тромбоэмболией, в котором убедительно доказана превосходящая эффективность низкомолекулярных гепаринов над антагонистами витамина К при длительном (6 месяцев) лечении [64]. За 6 месяцев лечения 8,0% пациентов в группе далтепарина имели рецидивы венозной тромбоэмболии, в то время как в группе антагонистов витамина К рецидивы венозной тромбоэмболии отмечались в 15,8% случаев ($p=0,002$). Существенной разницы между двумя группами по частоте любых кровотечений выявлено не было.

В более позднем исследовании SATCH (сравнение методов лечения гемостаза у больных раком) сравнивали результаты лечения низкомолекулярным гепарином тинзапаринном в дозе 175 МЕ/кг 1 раз в день в течение 6 месяцев и лечения тинзапаринном первоначально от 5 до 10 дней с последующим переходом на варфарин с достижением целевых уровней МНО (международное нормализованное отношение) от 2 до 3. Как и в исследовании CLOT, частота венозной тромбоэмболии снизилась с 10% в группе варфарина до 6,9% в группе тинзапарина, хотя результаты не были статистически значимыми ($p=0,07$). Частота серьёзных кровоте-

ний была аналогичной в обеих группах, в то время как частота малых кровотечений была значительно ниже в группе тинзапарина (11% и 16%; $p < 0,03$) [65].

На основании исследования CLOT [64] и Кохрановского обзора [66] международные сообщества рекомендуют низкомолекулярные гепарины как терапию первой линии для краткосрочного и долгосрочного лечения онкоассоциированных венозных тромбозов и тромбоэмболии лёгочной артерии [12, 14]. Однако подобное лечение не всегда выполнимо: частые подкожные инъекции являются очевидным препятствием для соблюдения правильного режима лечения. Кроме того, почечная недостаточность и стоимость низкомолекулярных гепаринов ограничивают возможности их широкого использования. В реальной клинической практике антагонисты витамина К по-прежнему часто используются у онкобольных с венозными тромбозами, учитывая лёгкость перорального приёма и относительно невысокую их стоимость, несмотря на то, что они не рекомендованы в качестве предпочтительного лечения онкоассоциированных венозных тромбоэмболий [67].

В настоящее время прямые оральные антикоагулянты рекомендуют в качестве терапии первой линии у пациентов с тромбозом глубоких вен и тромбоэмболией лёгочной артерии без онкологических заболеваний. До недавнего времени их применение при онкоассоциированных тромбозах не рекомендовалось, однако после публикации трёх исследований результаты прямого сравнения прямых оральных антикоагулянтов и низкомолекулярных гепаринов стали общедоступными. В исследовании HOKUSAI-VTE (эдоксабан для лечения венозной тромбоэмболии, ассоциированной с раком) было рандомизировано 1050 пациентов с онкозаболеванием и острыми симптомами или случайно обнаруженной венозной тромбоэмболией. Одна группа получала эдоксабан (по 60 мг ежедневно) после инициации терапии низкомолекулярным гепарином — далтепаринном, а группа сравнения продолжала лечение далтепаринном в течение от 6 до 12 месяцев. Срок наблюдения составил 9 месяцев [6]. Основная конечная точка (случаи первого повторения венозной тромбоэмболии или большого кровотечения в течение 12 месяцев) отмечалась у 12,8% пациентов в группе эдоксабана и у 13,5% в группе далтепарина ($OR=0,97$; $p=0,006$). Эдоксабан не уступал далтепарину по антитромботической эффективности независимо от продолжительности лечения ($OR=0,97$; $p=0,006$ для не меньшей эффективности). По частоте реци-

вов венозной тромбоэмболии группы эдоксабана и далтепарина не различались (7,9% против 11,3%; $p=0,09$), тогда как частота крупных кровотечений была выше при приёме эдоксабана по сравнению с далтепаринном (6,9% против 4,0% соответственно; $p=0,04$). Кровотечения особенно часто отмечались у пациентов с раком желудочно-кишечного тракта (12,5% против 3,6%; $p=0,005$).

Доказательства эффективности прямых оральных антикоагулянтов были получены и в рандомизированном исследовании SELECT-D [68], в котором 406 пациентов с симптоматической или бессимптомной венозной тромбоэмболией были рандомизированы на группы приёма ривароксабана (по 15 мг 2 раза в день в течение 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг 1 раз в день) или далтепарина (по 200 МЕ/кг в день в течение 1 месяца, затем 150 МЕ/кг ежедневно в течение 6 месяцев). При полугодовом наблюдении кумулятивная частота рецидивов венозной тромбоэмболии была значительно ниже в группе ривароксабана по сравнению с группой далтепарина (4% против 11%; $OR=0,43$). По частоте серьёзных кровотечений группы не различались (6% против 4% соответственно; $OR=1,83$), а частота клинически значимых небольших кровотечений была значительно выше у пациентов, которые получали лечение ривароксабаном (13% против 4% соответственно; $OR=3,76$). Подобно исследованию HOKUSAI, наиболее серьёзные кровотечения в группе ривароксабана (у 7 из 11) отмечались у пациентов с опухлями желудочно-кишечного тракта, клинически значимые небольшие кровотечения также возникли в желудочно-кишечном тракте (у 9 из 25) или мочеполовых путях (у 11 из 25). При приёме ривароксабана кровотечение отмечалось в 3 раза чаще (36% против 11%), чем при лечении далтепаринном. Более половины пациентов в этих исследованиях имели метастазы (53% и 58% соответственно), из них примерно 70% получали активное противоопухолевое лечение. Более того, частота венозной тромбоэмболии в группе низкомолекулярных гепаринов в исследованиях HOKUSAI-VTE и SELECT-D (11,3% и 11,0% соответственно) совпадала с данными, полученными в знаковых исследованиях CLOT и CATCH (9% и 7,2% соответственно), частота больших кровотечений также была схожей (4% для HOKUSAI-VTE и SELECT-D против 6% и 3% для CLOT и CATCH соответственно).

В исследовании с апиксабаном CARAVAGGIO было рандомизировано 1155 онкологических боль-

ных с симптоматическим или бессимптомным острым проксимальным тромбозом глубоких вен или тромбоэмболией лёгочной артерии [69]. Пациенты получали либо апиксабан (в дозе 10 мг дважды в сутки в течение первых 7 дней, затем по 5 мг дважды в сутки), либо далтепарин подкожно (в дозе 200 МЕ/кг в сутки 1 раз в день в течение первого месяца, затем по 150 МЕ/кг 1 раз в день). Группы были сопоставимы по всем основным клиническим характеристикам: примерно 60% пациентов одновременно получали активное противоопухолевое лечение; 40% от общего числа больных в обеих группах страдали колоректальным раком и раком лёгкого. Рецидив венозной тромбоэмболии произошёл в 5,6% случаев в группе апиксабана и в 7,9% в группе далтепарина (OR=0,63; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности). Большие кровотечения, основная клиническая точка безопасности, отмечались в 3,8% случаев в группе апиксабана и 4,0% в группе далтепарина (HR=0,82; $p=0,60$). Этим исследование CARAVAGGIO отличается от предыдущих аналогичных исследований, где частота кровотечений в группе прямых оральных антикоагулянтов была выше. Особо следует выделить кровотечения из желудочно-кишечного тракта, частота которых в исследовании CARAVAGGIO была одинаковой в группах апиксабана и далтепарина.

В небольшом пилотном исследовании ADAM-VTE (апиксабан и далтепарин при активной венозной тромбоэмболии, ассоциированной со злокачественными новообразованиями) также было продемонстрировано снижение частоты рецидивов венозной тромбоэмболии в группе апиксабана без увеличения частоты кровотечений [6].

Исходя из накопленных данных, в последних рекомендациях ASCO указано, что для длительной антикоагулянтной терапии (не менее 6 месяцев) онкоассоциированных венозных тромбоэмболий предпочтительнее использовать низкомолекулярные гепарины или прямые оральные антикоагулянты, которые эффективнее, чем антагонисты витамина К. Антагонисты витамина К могут использоваться, если низкомолекулярные гепарины или прямые оральные антикоагулянты недоступны. При использовании прямых оральных антикоагулянтов (кроме апиксабана) риск серьёзного желудочно-кишечного кровотечения повышен, как и риск гематурии при опухолях уrogenитального тракта. Осторожность с прямыми оральными антикоагулянтами оправдана и в других условиях с высоким риском поражения слизистых оболочек. При выборе прямых оральных

антикоагулянтов следует учитывать лекарственные взаимодействия. Так, не следует использовать ингибиторы фактора Ха одновременно с мощными ингибиторами или индукторами Р-гликопротеина или цитохрома P450 3A4 [12].

На сегодняшний день нет исследований, которые могли бы оценить оптимальную длительность антикоагулянтной терапии при онкоассоциированных венозных тромбоэмболиях. Для лечения венозной тромбоэмболии у онкобольных текущие руководства рекомендуют использование антикоагулянтов в течение как минимум 6 месяцев. Пациентам с активным онкозаболеванием предлагается увеличить продолжительность антикоагулянтной терапии. Пока онкопроцесс активен, риск рецидива венозной тромбоэмболии у пациентов остаётся высоким, и прекращение антикоагулянтной терапии по причинам, не связанным с серьёзным кровотечением, приводит к рецидивам венозной тромбоэмболии [70]. Всего в двух проспективных многоцентровых исследованиях — DALTECAN (лечение венозной тромбоэмболии у онкологических больных далтепарином в сроки до 12 месяцев) и TiCAT (тинзапарин при тромбозах, связанных с раком, более 6 месяцев) — доказана безопасность и эффективность такого подхода: частота рецидивов венозной тромбоэмболии снизилась с 4,5% и 5,7% примерно до 1% за 7–12 месяцев лечения [71, 72]. Эти результаты свидетельствуют о пользе продлённого лечения венозной тромбоэмболии у онкобольных. С другой стороны, независимо от препарата, лечение венозной тромбоэмболии для некоторых пациентов может оказаться пожизненным. Необходимость длительной антикоагуляции следует периодически пересматривать, оценивая дополнительные факторы риска, такие как метастазирование или прогрессирование заболевания, венозная тромбоэмболия в анамнезе, текущая системная химиотерапия или применение тромбогенных препаратов, с одной стороны, и риск кровотечения — с другой.

Современные рекомендации ASCO предлагают следующее:

- антикоагулянтную терапию можно начинать низкомолекулярными гепаринами (при нормальной почечной функции низкомолекулярные гепарины предпочтительнее нефракционированного гепарина), фондапаринуксом, апиксабаном или ривароксабаном;
- низкомолекулярные гепарины, апиксабан, эдоксабан или ривароксабан предпочтительнее

антагонистов витамина К для длительной антикоагулянтной терапии (в течение не менее 6 месяцев);

- применение прямых оральных антикоагулянтов связано с повышенным риском кровотечения, особенно при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта;
- продление антикоагулянтной терапии после первых 6 месяцев следует рассматривать для пациентов с метастатическими опухолями и/или при продолжении активного противоопухолевого лечения с периодическим пересмотром соотношения риска и пользы подобного лечения.

Бессимптомная, случайно выявленная венозная тромбоземболия

Обнаруженная при сканировании венозная тромбоземболия без каких-либо клинических проявлений на момент выявления составляет половину всех случаев венозной тромбоземболии у онкологических больных [6]. Помимо тромбоземболии лёгочной артерии и тромбоза глубоких вен, случайные находки включают также тромбоз висцеральных вен. В группе пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта тромбоз глубоких вен случайно был обнаружен в половине случаев (35% от общего числа случаев пришлось на тромбоземболию лёгочной артерии), в то время как остальные тромбозы являлись бессимптомными тромбозами центрального венозного катетера [73]. Как поступать в подобных ситуациях, не совсем ясно, однако ретроспективные исследования и регистры показывают, что показатели смертности и рецидивов тромбоза глубоких вен не отличаются при бессимптомных и симптомных венозных тромбоземболиях [74]. Исходя из этого, действующие рекомендации предполагают одинаковый подход к лечению, т.е. длительную антикоагулянтную терапию как при случайно обнаруженной тромбоземболии лёгочной артерии, так и у пациентов с симптоматической тромбоземболией лёгочной артерии.

В недавнем обзоре ASH [75] лечение случайно обнаруженных венозных тромбоземболий должно отличаться в зависимости от локации тромба. Антикоагулянтная терапия однозначно рекомендуется при проксимальном тромбозе глубоких вен, сегментарной тромбоземболии лёгочной артерии и множественной субсегментарной тромбоземболии лёгочной артерии, которые прогностически значимы. Однако при изолированной субсегментарной

тромбоземболии лёгочной артерии без ультразвуковых признаков тромбоза глубоких вен нижних конечностей может быть достаточным динамическое клиническое и рентгенологическое наблюдение.

В лечении изолированного дистального тромбоза глубоких вен также нет определённости. По крайней мере в двух исследованиях [76, 77] показано, что риск смерти, рецидива и большого кровотечения аналогичен риску при тромбозе глубоких вен в проксимальных и дистальных отделах. Данные результаты предполагают, что дистальный тромбоз глубоких вен может ухудшить прогноз у пациентов с онкозаболеванием, и лечение антикоагулянтами может быть предпочтительнее, чем наблюдательная тактика.

На современном этапе недостаточно данных в пользу антикоагулянтной терапии, а также о лечебных дозах и продолжительности лечения при дистальных тромбозах глубоких вен [76, 77]. Наконец, лечение антикоагулянтами при тромбозе висцеральных вен может быть полезным онкопациентам без высокого риска кровотечения, но научных данных на этот счёт недостаточно. Рекомендации призывают принимать индивидуальное решение в каждом конкретном случае [78]: в частности, случайно выявленные венозные тромбоземболии следует лечить так же, как и симптоматические, учитывая их аналогичные клинические исходы, за исключением изолированной субсегментарной тромбоземболии лёгочной артерии.

Повторные венозные тромбоземболии на фоне антикоагулянтной терапии

Рецидив венозной тромбоземболии на фоне антикоагулянтной терапии у онкологических больных — не редкость. Низкая комплаентность, временное прекращение терапии из-за кровотечения или хирургических процедур, неадекватное дозирование антикоагулянтов, прогрессирование рака или гепарининдуцированная тромбоцитопения, — вот неполный список возможных причин рецидивирующей венозной тромбоземболии. Доказательств в пользу определённого лечения мало, и Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) эмпирически предложило в таких случаях применять низкомолекулярные гепарины [78]. Пациенты, у которых наблюдается рецидив венозной тромбоземболии, должны быть переведены на терапевтические дозы низкомолекулярных гепаринов, если они проходят лечение нефракционированным гепарином, антагонистами витамина К (с адекватным

контролем международного нормализованного отношения) или прямыми оральными антикоагулянтами. У пациентов с онкологическим заболеванием и симптоматической рецидивирующей венозной тромбоэмболией, несмотря на оптимальную антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами, следует увеличить дозу последних на 25%. В случае если наблюдается улучшение, то увеличенная дозировка низкомолекулярных гепаринов сохраняется на весь период лечения, при отсутствии клинического эффекта дальнейшая эскалация дозы может осуществляться на основе пиковых значений анти-Ха активности [7]. С целью предотвращения повторной тромбоэмболии лёгочной артерии в определённых ситуациях можно имплантировать удаляемый кава-фильтр [12].

Таким образом, конкретные рекомендации для некоторых клинических ситуаций основаны не на доказательствах, а на мнении экспертов. Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) рекомендует следующий подход: пациентов с рецидивом венозной тромбоэмболии, несмотря на антикоагулянтную терапию, следует переводить на лечение низкомолекулярными гепаринами, если они принимают другие антикоагулянты, или им следует продолжать приём низкомолекулярных гепаринов в более высокой дозе, начиная с увеличения текущей дозы на 25%.

Случаи с высоким риском кровотечения, пациенты с тромбоцитопенией

Тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$) является частым осложнением как самого онкологического процесса, так и определённых видов химиотерапии, в частности у пациентов с гемобластомами, которым проводится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Несмотря на повышенный риск кровотечения при тромбоцитопении, тромбоэмболический риск у них не снижается. Кроме того, как показано в ретроспективном исследовании [79], продолжительная тромбоцитопения (более 30 дней) ассоциируется с четырёхкратным увеличением риска рецидива венозной тромбоэмболии. Уравновесить риск онкоассоциированного тромбоза и риск кровотечения — основная проблема в лечении пациентов с тромбоцитопенией. Не имея научно доказанных данных для подобных случаев, при оценке индивидуального риска следует учитывать бремя тромбоза (размер, расположение), время от начала события, анамнез венозной тромбоэмболии и её

этиологию. Например, тромбоз, связанный с катетером, ассоциирован с более низкой частотой рецидивов или тромбоэмболией лёгочной артерии, чем другие тромботические события. Точно так же дистальный тромбоз глубоких вен и случайная субсегментарная тромбоэмболия лёгочной артерии относятся, по-видимому, к событиям с меньшим риском массивной тромбоэмболии лёгочной артерии [80]. С другой стороны, кровотечение чаще встречается в случаях аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, при сопутствующей коагулопатии и печёночной или почечной недостаточности. Однако риск кровотечения мало изучен в ситуациях, когда количество тромбоцитов находится в диапазоне от $10 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$. Согласно последним рекомендациям Комитета по науке и стандартизации Международного общества по тромбозу и гемостазу (SSC ISTH) [81], из-за более высокого риска рецидива венозной тромбоэмболии в острой фазе (до 30 дней после события) рекомендуется применять полную дозу антикоагулянта, если количество тромбоцитов превышает $50 \times 10^9/\text{л}$. Однако, как только количество тромбоцитов падает ниже этого уровня, следует рассмотреть альтернативные стратегии.

Для пациентов с симптоматической сегментарной или более проксимальной тромбоэмболией лёгочной артерии, проксимальным тромбозом глубоких вен или рецидивом тромбоза глубоких вен в анамнезе могут быть показаны полноценная антикоагулянтная терапия и переливание тромбоцитов (порог $40 \times 10^9/\text{л}$). Наоборот, для дистального тромбоза глубоких вен, асимптомной субсегментарной тромбоэмболии лёгочной артерии и тромбозов катетеров показано снижение дозы вдвое или профилактическая доза низкомолекулярных гепаринов, если количество тромбоцитов составляет от $25 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$. Как правило, антикоагулянтная терапия прекращается при тромбоцитопении менее $25 \times 10^9/\text{л}$. В некоторых особых ситуациях профилактические дозы можно было бы использовать даже при тромбоцитопении на уровне $10 \times 10^9/\text{л}$. Стратегия модификации дозировок антикоагулянтов основана на согласительных документах экспертного сообщества и не имеет достаточную доказательную базу [82].

Риск рецидива тромбоэмболии лёгочной артерии или тромбоза глубоких вен снижается после первых 30 дней, поэтому в подостром или хроническом периоде дозировка антикоагулянтов может быть уменьшена с целью снижения риска кровотечения

и предупреждения ненужных переливаний крови. В частности, уменьшенная дозировка (50% от лечебной дозы или профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов) рекомендуется при количестве тромбоцитов от $25 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$. Следует рассмотреть возможность временного прекращения лечения при количестве тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$. У некоторых пациентов с низким риском рецидива тромбоза допустимо прекращение антикоагулянтной терапии на весь период тромбоцитопении (при количестве тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$).

Низкомолекулярные гепарины в настоящее время являются предпочтительным антикоагулянтом для пациентов с тромбоцитопенией. Данных об использовании прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с онкоассоциированными тромбозами и тяжёлой тромбоцитопенией (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) нет, хотя появляются некоторые свидетельства в пользу подобной тактики [83]. На основе имеющихся данных, установка каво-фильтра должна рассматриваться только у пациентов с абсолютным противопоказанием к антикоагулянтной терапии [84]. В соответствии с рекомендациями, пациенты с венозной тромбоземболией и тромбоцитопенией (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) должны получать полную дозу антикоагулянтов и, возможно, переливание тромбоцитов в течение первых 30 дней после постановки диагноза венозной тромбоземболии. Профилактическая доза антикоагулянта может быть эффективной и безопасной во время хронической фазы венозной тромбоземболии у пациентов с количеством тромбоцитов от $25 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$.

Онкопациенты с поражением головного мозга

Пациенты с опухолями головного мозга имеют самые высокие показатели венозной тромбоземболии среди всех пациентов с онкозаболеваниями, с такой же частотой, как и у больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы и гинекологическими опухолями. Симптомная венозная тромбоземболия развивается у 19–29% пациентов с глиомой — наиболее распространённой первичной опухолью головного мозга.

Систематических обзоров о связи внутричерепных поражений и частоты венозной тромбоземболии нет. Гораздо чаще встречаются пациенты с метастазами в головном мозге. В этом случае приблизительно у 20% развивается венозная тромбоземболия. Хотя большинство тромботических событий происходит после операции, риск венозной тромбоземболии сохраняется на про-

тяжении всего периода наблюдения. В проспективном исследовании A.A. Brandes и соавт. [85] у 77 пациентов с опухолями центральной нервной системы, которые наблюдались более 2 лет после операции, риск тромбоза глубоких вен через 24 месяца достигал 32%. В настоящее время этой группе пациентов первичная профилактика антикоагулянтами не рекомендуется. Лечение венозной тромбоземболии у этих пациентов осложняется множеством факторов, включая сопутствующие заболевания и плохую работоспособность, лекарственные взаимодействия и, в первую очередь, возможность внутричерепного кровоизлияния, которое может быть жизнеугрожающим. К сожалению, на сегодняшний день мало данных, которые могли бы помочь в принятии правильного решения, потому что пациентов с внутричерепными опухолями в большие проспективные исследования по антикоагулянтной терапии, как правило, не включают. В исследовании CLOT только 27 пациентов имели опухоли мозга, у 2 из них развились внутричерепные кровотечения. Следует соблюдать особую осторожность при назначении антикоагулянтов у больных с метастазами в головном мозге, особенно при некоторых типах опухолей, таких как мелкоклеточный рак лёгкого или почечно-клеточная карцинома [86].

В ретроспективном исследовании методом случай-контроль J. Donato и соавт. [87] пытались конкретно определить, увеличивает ли терапевтическая доза антикоагулянтов риск внутричерепного кровоизлияния. Авторы проанализировали данные 104 пациентов с венозной тромбоземболией и паренхиматозными солидными опухолями и метастазами в центральной нервной системе, получающих терапевтические дозы эноксапарина, и сравнили их с данными 189 контрольных онкопациентов без какой-либо антикоагулянтной терапии. Первичная опухоль головного мозга и гематологические злокачественные новообразования были критериями исключения из исследования. Внутричерепное кровоизлияние определялось как измеримое, когда размер очага был >1 мл в объёме, или как следовое при объёмах <1 мл. Кроме того, каждое кровотечение классифицировалось как значимое, если объём кровоизлияния превышал 10 мл, как симптомное — при наличии неврологического дефицита, головной боли или тошноты, изменений когнитивной функции, или если оно требовало хирургического вмешательства [88]. По результатам этого исследования средняя частота внутри-

черепных кровоизлияний через 1 год от начала лечения составила 19% в группе эноксапарина и 21% в группе контроля, статистически значимой разницы между группами не наблюдалось. Не обнаружено статистически достоверных различий и при рассмотрении индивидуальных злокачественных новообразований с аналогичной частотой событий в группе эноксапарина и контроле. Общая выживаемость была аналогичной в группе эноксапарина и контрольной группе (8,4 против 9,7 месяца; $p=0,65$). Данные этого исследования дают основания полагать, что низкомолекулярные гепарины могут безопасно назначаться пациентам с метастатическими опухолями головного мозга без увеличения риска внутричерепного кровоизлияния.

Действующие рекомендации ASCO не рассматривают внутричерепные поражения как абсолютное противопоказание для антикоагулянтной терапии. Рекомендуется индивидуальный подход в каждом конкретном случае, а из антикоагулянтов предпочтение следует отдавать низкомолекулярным гепаринам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подходы к профилактике и лечению онкоассоциированных венозных тромбозов стремительно меняются, появляются новые лечебные схемы. Универсальный подход, основанный на использовании исключительно низкомолекулярных гепаринов, заменяется на индивидуальный благодаря появлению новых данных об эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов. Инициация лечения с использованием прямых оральных антикоагулянтов — новая рекомендация большинства профессиональных сообществ — представляет собой сдвиг в парадигме лечения онкоассоциированных венозных тромбозов. Однако это также означает усложнение схемы лечения и появление новых проблем. Врачи обязаны более тщательно выбирать антитромботический препарат, учитывать риски рецидива венозной тромбозии и кровотечения, потенциальные лекарственные взаимодействия, предпочтения пациента и стараться определять лучшую стратегию в каждом конкретном случае.

На сегодняшний день остаётся неясной роль первичной профилактики онкоассоциированных тромбозов. Не до конца понятна длительность терапии антикоагулянтами у онкобольных с венозной тромбозией. Сложно охарактеризовать действия специалиста при бессимптомных тромбо-

зах, которые обнаруживаются у онкобольных при скрининге. Учитывая, что онкобольной относится к группе повышенного риска тромбообразования и кровотечения, стратификация риска нуждается в совершенствовании. На данном этапе проводятся активные исследования биомаркеров, включая генетические, для определения индивидуального риска. Наука сфокусирована на переводе клинических испытаний и трансляционных исследований в практику здравоохранения. Это важная социальная задача, учитывая затраты здравоохранения, связанные с лечением онкоассоциированных венозных тромбозов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Вклад авторов. *Д.П. Дундуа* — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; *А.Г. Кедрова* — сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; *И.Н. Олейникова* — поиск, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; *Е.В. Плохова*, *Р.Р. Хабазов* — сбор литературных источников, редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. *D.P. Dundua* — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; *A.G. Kedrova* — collection and analysis of literary sources, writing of the text and editing of the article; *I.N. Oleynikova* — literature search and analysis, collection and analysis of literary sources, writing of the text and editing of the article; *E.V. Plokhova*, *R.R. Khabazov* — collection of literature, editing of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: The case for an eponym. *J Thromb Haemost.* 2003;1(12):2463–2465. doi: 10.1111/j.1538-7836.2003.00501.x
2. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and venous thromboembolic disease: A review. *Oncologist.* 2017;22(2):199–207. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0214
3. Cohoon KP, Ransom JE, Leibson CL, et al. Direct medical costs attributable to cancer-associated venous thromboembolism: A population-based longitudinal study. *Am J Med.* 2016; 129(9):1000.e15–25. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.02.030
4. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3): 632–634. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
5. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484–3488. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108
6. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol.* 2018;72(2):89–93. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.02.011
7. Patel HK, Khorana AA. Anticoagulation in cancer patients: A summary of pitfalls to avoid. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(2):18. doi: 10.1007/s11912-019-0767-5
8. Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer: A cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6):1404–1413. doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.021
9. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thromb Res.* 2016;140(Suppl. 1):S12–17. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30092-5
10. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):926–938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047
11. Donadini MP, Ageno W. Unusual site thrombosis. *Semin Hematol.* 2011;48(4):264–270. doi: 10.1053/j.seminhematol.2011.08.005
12. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496–520. doi: 10.1200/JCO.19.01461
13. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):e566–581. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5
14. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22(Suppl. 6):vi85–92. doi: 10.1093/annonc/mdr392
15. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, Version 1.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(10):1181–1201. doi: 10.6004/jnccn.2021.0047
16. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии // *Российский кардиологический журнал.* 2021. Т. 26, № 9. С. 152–233. [Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russ J Cardiol.* 2021;26(9):152–233]. EDN: GZXWWW doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703
17. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2008;140(5):488–495. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06973.x
18. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4839–4847. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3271
19. Gervaso L, Dave H, Khorana A.A. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer. *JACC CardioOncology.* 2021;3(2):173–190. doi: 10.1016/j.jaccao.2021.03.001
20. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007;110(10):2339–2346. doi: 10.1002/cncr.23062
21. Vergati M, Della-Morte D, Ferroni P, et al. Increased risk of chemotherapy-associated venous thromboembolism in elderly patients with cancer. *Rejuvenation Res.* 2013;16(3):224–231. doi: 10.1089/rej.2013.1409
22. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet.* 2001;109(4):369–384. doi: 10.1007/s004390100593
23. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: Risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res.* 2010;125(Suppl. 2): S1–7. doi: 10.1016/S0049-3848(10)00227-6
24. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715–722. doi: 10.1001/jama.293.6.715
25. Dickmann B, Ahlbrecht J, Ay C, et al. Regional lymph node metastases are a strong risk factor for venous thromboembolism: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Haematologica.* 2013;98(8):1309–1314. doi: 10.3324/haematol.2012.073338
26. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013: 684–691. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.684
27. Li W, Garcia D, Cornell RF, et al. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: A review. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):980–988. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3350
28. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: A population-based study. *Blood.* 2010;115(24):4991–4998. doi: 10.1182/blood-2009-11-252072
29. Roopkumar J, Poudel SK, Gervaso L, et al. Risk of thromboembolism in patients with ALK and EGFR-mutant lung cancer: A cohort study. *J Thromb Haemost.* 2021;19(3): 822–829. doi: 10.1111/jth.15215
30. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: The @RISTOS project. *Ann Surg.* 2006;243(1):89–95. doi: 10.1097/01.sla.0000193959.44677.48
31. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer.* 2013;119(3):648–655. doi: 10.1002/cncr.27772
32. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(1):36–46. doi: 10.1056/NEJMoa073149
33. Cavo M, Zamagni E, Cellini C, et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood.* 2002;100(6):2272–2273. doi: 10.1182/blood-2002-06-1674
34. Tamborini Permunian E, Gervaso L, Gerdes V, et al. Direct-acting antiviral drugs for chronic hepatitis C and risk of major vascular events: A systematic review. *Intern Emerg Med.* 2018;13(5): 775–790. doi: 10.1007/s11739-018-1828-8
35. Schutz FA, Je Y, Azzi GR, et al. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: A large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol.* 2011;22(6): 1404–1412. doi: 10.1093/annonc/mdq587
36. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28(13): 2280–2285. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2757
37. Roopkumar J, Swaidani S, Kim AS, et al. Increased incidence of venous thromboembolism with cancer immunotherapy. *Med.* 2012;2(4):423–434. doi: 10.1016/j.medj.2021.02.002

38. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2008;168(21):2377–2381. doi: 10.1001/archinte.168.21.2377
39. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer.* 2005;104(12):2822–2829. doi: 10.1002/cncr.21496
40. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: Updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:626–630. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.626
41. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 p 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4124–4129. doi: 10.1200/JCO.2008.21.7752
42. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116(24):5377–5382. doi: 10.1182/blood-2010-02-270116
43. Van Es N, di Nisio M, Cesarman G, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: A prospective cohort study. *Haematologica.* 2017;102(9):1494–1501. doi: 10.3324/haematol.2017.169060
44. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902–4907. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327
45. Mulder FL, Candeloro M, Kamphuisen PW, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2019;104(6):1277–1287. doi: 10.3324/haematol.2018.209114
46. Khorana AA, Francis CW, Kuderer NM, et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: A randomized trial. *Thromb Res.* 2017;151:89–95. doi: 10.1016/j.thromres.2017.01.009
47. Kunapareddy G, Switzer B, Jain P, et al. Implementation of an electronic medical record tool for early detection of deep vein thrombosis in the ambulatory oncology setting. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(2):226–233. doi: 10.1002/rth2.12176
48. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003;90(3):446–455. doi: 10.1160/TH03-03-0152
49. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, et al. Role of extended thromboprophylaxis after abdominal and pelvic surgery in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1422–1430. doi: 10.1245/s10434-016-5127-1
50. Burleigh E, Wang C, Foster D, et al. Thromboprophylaxis in medically ill patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63(20, Suppl. 6):S23–29. doi: 10.2146/ajhp060390
51. Zwicker JL, Roopkumar J, Puligandla M, et al. Dose-adjusted enoxaparin thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients: A randomized, double-blinded multicenter phase 2 trial. *Blood Adv.* 2020;4(10):2254–2260. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001804
52. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2450–2457. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
53. Di Nisio M, Carrier M, Lyman GH, Khorana AA. Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(10):1746–1749. doi: 10.1111/jth.12683
54. Patell R, Rybicki L, McCrae KR, Khorana AA. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: Utility of a risk assessment tool. *Am J Hematol.* 2017;92(6):501–507. doi: 10.1002/ajh.24700
55. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153(1):8–18. doi: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004
56. Spencer FA, Lessard D, Emery C, et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* 2007;167(14):1471–1475. doi: 10.1001/archinte.167.14.1471
57. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: A realworld analysis. *Oncologist.* 2013;18(12):1321–1329. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0226
58. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet.* 1994;343(8902):886–889. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90008-6
59. Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: The PROTECHT score. *Intern Emerg Med.* 2012;7(3):291–292. doi: 10.1007/s11739-012-0784-y
60. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(7):601–609. doi: 10.1056/NEJMoa1108898
61. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):CD008500. doi: 10.1002/14651858.CD008500.pub5
62. Riess H, Pelzer U, Hilbig A, et al. Rationale and design of PROSPECT-CONKO 004: A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy. *BMC Cancer.* 2008;8:361. doi: 10.1186/1471-2407-8-361
63. Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(9):1283–1292. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.017
64. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146–153. doi: 10.1056/NEJMoa025313
65. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(7):677–686. doi: 10.1001/jama.2015.9243
66. Kahale LA, Hakoum MB, Tsoikian IG, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD006650. doi: 10.1002/14651858.CD006650.pub5
67. Khorana AA, Yannicelli D, McCrae KR, et al. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res.* 2016;145:51–53. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.013
68. Van der Hulle T, den Exter PL, van den Hoven P, et al. Cohort study on the management of cancer-associated venous thromboembolism aimed at the safety of stopping anticoagulant therapy in patients cured of cancer. *Chest.* 2016;149(5):1245–1251. doi: 10.1016/j.chest.2015.10.069
69. Agnelli G, Becattini C, Meyer G., et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103
70. McBane R, Wysokinski WE, Le Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: The ADAM VTE Trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411–442. doi: 10.1111/jth.14662
71. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: The DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1028–1035. doi: 10.1111/jth.12923
72. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, EliasHernandez T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res.* 2017;157:90–96. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.004

73. Singh R, Sousou T, Mohile S, Khorana AA. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1879–1881. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03929.x
74. Chaturvedi S, Sidana S, Elson P, et al. Symptomatic and incidental venous thromboembolic disease are both associated with mortality in patients with prostate cancer. *PLoS One.* 2014;9(8):e94048. doi: 10.1371/journal.pone.0094048
75. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: Is anticoagulation indicated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):121–127. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.121
76. Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G, et al. Long-term outcomes of cancer-related isolated distal deep vein thrombosis: The OPTIMEV study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(5):907–916. doi: 10.1111/jth.13664
77. Dentali F, Pegoraro S, Barco S, et al. Clinical course of isolated distal deep vein thrombosis in patients with active cancer: A multicenter cohort study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(9):1757–1763. doi: 10.1111/jth.13761
78. Carrier M, Khorana AA, Zwicker J, et al.; Subcommittee on Haemostasis and malignancy for the SSC of the ISTH. Management of challenging cases of patients with cancer associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2013;11(9):1760–1765. doi: 10.1111/jth.12338
79. Kopolovic I, Lee AY, Wu C. Management and outcomes of cancer-associated venous thromboembolism in patients with concomitant thrombocytopenia: A retrospective cohort study. *Ann Hematol.* 2015;94(2):329–336. doi: 10.1007/s00277-014-2198-6
80. Barco S, Corti M, Trinchero A, et al. Survival and recurrent venous thromboembolism in patients with first proximal or isolated distal deep vein thrombosis and no pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1436–1442. doi: 10.1111/jth.13713
81. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(6):1246–1249. doi: 10.1111/jth.14015
82. Samuelson Bannow BR, Lee AY, Khorana AA, et al. Management of anticoagulation for cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: A systematic review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(4):664–669. doi: 10.1002/rth2.12111
83. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026
84. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(16):1627–1635. doi: 10.1001/jama.2015.3780
85. Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: A prospective study. *Eur J Cancer.* 1997;33(10):1592–1596. doi: 10.1016/s0959-8049(97)00167-6
86. Srivastava G, Rana V, Wallace S, et al. Risk of intracranial hemorrhage and cerebrovascular accidents in non-small cell lung cancer brain metastasis patients. *J Thorac Oncol.* 2009;4(3):333–337. doi: 10.1097/JTO.0b013e318194fad4
87. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: A matched cohort study. *Blood.* 2015;126(4):494–499. doi: 10.1182/blood-2015-02-626788
88. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692–694. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Хабазов Роберт Робертович;
адрес: Россия, 127562, Москва,
ул. Академика Чазова, д. 15А;
ORCID: 0000-0002-7855-6354;
eLibrary SPIN: 1523-5499;
e-mail: roba.khabazov@mail.ru

Соавторы:

Дундуа Давид Петрович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7345-0385;
e-mail: david.doundoua@gmail.com

Кедрова Анна Генриховна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1031-9376;
eLibrary SPIN: 3184-9760;
e-mail: kedrova.anna@gmail.com

Олейникова Ирина Николаевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-2595-1908;
eLibrary SPIN: 9272-9336;
e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

Плохова Екатерина Владимировна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5297-0760;
eLibrary SPIN: 3221-3627;
e-mail: evplokhova@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Robert R. Khabazov;
address: 15A Akademika Chazova street,
127562 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-7855-6354;
eLibrary SPIN: 1523-5499;
e-mail: roba.khabazov@mail.ru

Co-authors:

David P. Dundua, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0001-7345-0385;
e-mail: david.doundoua@gmail.com

Anna G. Kedrova, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0003-1031-9376;
eLibrary SPIN: 3184-9760;
e-mail: kedrova.anna@gmail.com

Irina N. Oleinikova, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-2595-1908;
eLibrary SPIN: 9272-9336;
e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

Ekaterina V. Plokhova, MD, PhD;
ORCID: 0000-0001-5297-0760;
eLibrary SPIN: 3221-3627;
e-mail: evplokhova@gmail.com

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НОВОГО СПОСОБА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕВЕРСИВНОГО ПЕРЕЛОМА ХИЛЛА–САКСА ПРИ ЗАСТАРЕЛОМ ЗАЦЕПЛЕННОМ ЗАДНЕМ ВЫВИХЕ ПЛЕЧА

С.Н. Тихоненков, А.Ю. Лебедев, Г.М. Дубровин

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Задний вывих головки плечевой кости встречается в 4,5% всех случаев вывихов плечевой кости. Низкая распространённость и трудности в диагностике данного типа повреждения часто приводят к формированию застарелых вывихов плеча. Застарелые случаи заднего вывиха головки плечевой кости, особенно с реверсивными дефектами костной ткани, сопровождаются ограничением движений в плечевом суставе и выраженным болевым синдромом. Наличие костных дефектов головки плечевой кости обуславливает необходимость замещения последних костными или мягкоткаными структурами (в хирургической практике наиболее часто применяются сухожилия подостной и подлопаточной мышц), что зачастую невозможно выполнить в застарелых случаях при рубцовом посттравматическом перерождении головки плечевой кости.

Описание клинического случая. В статье представлен новый способ хирургического лечения реверсивного перелома Хилла–Сакса при застарелом заднем вывихе плеча. Способ заключался в восполнении дефицита костной массы головки плеча (до 25%) путём перемещения гофрированного сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча в зону импрессии и фиксации его анкерными фиксаторами в зоне дефекта, что привело к стабилизации плечевого сустава.

Заключение. Исходом данного клинического случая явились восстановление функции плечевого сустава и отсутствие клинических симптомов нестабильности в нём в позднем послеоперационном периоде. С нашей точки зрения, предложенный способ хирургического лечения позволяет уменьшить риск развития послеоперационного ограничения движений в суставе, нестабильности головки плечевой кости, особенно в застарелых случаях вывиха головки плечевой кости.

Ключевые слова: реверсивный перелом Хилла–Сакса; задний вывих плеча; ремплиссаж; стабилизация плечевого сустава.

Для цитирования:

Тихоненков С.Н., Лебедев А.Ю., Дубровин Г.М. Клинический случай нового способа хирургического лечения реверсивного перелома Хилла–Сакса при застарелом зацепленном заднем вывихе плеча. *Клиническая практика*. 2024;15(3):126–132. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624041>

Поступила 29.11.2023

Принята 13.05.2024

Опубликована online 29.09.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Задний вывих плеча встречается в 2–4,5% случаев всех травматических вывихов плеча [1–3]. В 70% случаев задний вывих плеча сочетается с обратным остеохондральным дефектом головки плеча, известным как реверсивный, или обратный перелом Хилла–Сакса [1–3]. В результате приложения чрезмерной травмирующей силы при заднем вывихе плеча мягкотканые структуры, стабилизирующие плечевой сустав, подвержены повреждению, при этом из-за воздействия головки плеча на задний край суставной поверхности

лопатки при внутренней ротации плеча/приведении возникает импрессия переднемедиальных отделов головки плеча.

Согласно результатам российских исследований [3, 4], различают зацепленный и незацепленный варианты повреждения Хилла–Сакса, предложенные S. Burkhart и J. de Beer. При зацепленных повреждениях ось заднего края суставной поверхности лопатки совпадает с вектором импрессии головки плеча, и дефект как бы «зацепляется» за задненижний край суставной поверхности лопатки. И, наоборот, при незацепленных повреждениях ось

CLINICAL CASE OF A NEW METHOD FOR THE OPERATIVE TREATMENT OF A REVERSIBLE FRACTURE OF A HILL-SACHS

S.N. Tichonenkov, A.Yu. Lebedev, G.M. Dubrovin

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The posterior dislocation of the humerus head occurs up to 4.5% of all cases of dislocated humerus. Low prevalence and difficulties in diagnosing this type of injury often lead to the formation of old shoulder dislocations. Old cases of back dislocation of the humerus head, especially with reversible bone defects, are accompanied by limitations of movement in the shoulder joint, expressed by pain syndrome. The presence of bone defects in the head of the humerus makes it necessary to replace the latter with bone or soft tissue structures, in surgical practice tendons of the subcutaneous and sub-carpal muscles are most often used. In old cases, scar post-traumatic rebirth is often impossible. **CLINICAL CASE DESCRIPTION:** The article presents a new method of operative treatment of the old clutch, in the framework of which the use of a new method of operative treatment of the reversal fracture of Hill-Sachs with a long-term stuck back dislocation of the shoulder is considered. The main goal, which is the operative treatment of reversible osteochondral defect up to 25% of the area of the humerus head, due to the deficiency of bone mass of the shoulder head. By moving the corrugated tendon of the long head of the bicep to the impaction zone and fixing it with anchor clamps in the defect zone, resulting in the stabilization of the shoulder joint. **CONCLUSION:** The outcome of this clinical case is restoration of the function of the shoulder joint and absence of clinical symptoms of instability in it in the late postoperative period. The use of the proposed method of operative treatment makes it possible to reduce the risks of developing postoperative restriction of movements in the joint, instability of the head of the humerus bone, especially in the long-term cases of dislocation of the head of the humerus.

Keywords: Hill-Sachs reversal fracture; posterior shoulder dislocation; remplissage; stabilization of the shoulder joint.

For citation:

Tichonenkov SN, Lebedev AYu, Dubrovin GM. Clinical case of a new method for the operative treatment of a reversible fracture of a Hill-Sachs. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):126–132.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624041>

Submitted 29.11.2023

Revised 13.05.2024

Published online 29.09.2024

заднего края с вектором импрессии не совпадает, и дефект «не зацепляется» за край суставной поверхности лопатки [3, 4].

В отличие от истинного повреждения Хилла-Сакса, реверсивные дефекты обычно не сопровождаются большой потерей костной массы головки плеча. Поскольку эти повреждения встречаются редко, они описаны не так подробно, как истинные зацепленные повреждения Хилла-Сакса [1–4].

В первичной диагностике данного состояния имеется ряд трудностей, при этом основной является запоздалая диагностика заднего вывиха, которая достигает 80% случаев [3, 5], по причине неправильной рентгенодиагностики или недоста-

точного опыта врача травматолога-ортопеда. Неверная оценка характера повреждения плечевого сустава вводит врача травматолога-ортопеда в заблуждение и влечёт за собой возможные ошибки в дальнейшей тактике лечения [3, 5, 6].

Для стабилизации плечевого сустава, кроме реконструкции структур, обеспечивающих стабилизацию сустава, ряд авторов рекомендует восполнять дефицит костной ткани [3, 5]. На сегодняшний день существуют различные методы оперативного лечения импрессионного реверсивного перелома Хилла-Сакса, направленные на восполнение дефицита костной массы головки плеча. Выделяют три степени остеохондрального дефекта голов-

ки плечевой кости в зависимости от дефицита её костной массы: малый — менее 20%, средний — от 20 до 45%, большой — более 45% потери костной массы [6]. При малом остеохондральном дефекте головки плеча применяется операция Маклафлина (McLaughlin). Суть операции заключается в том, что головку плечевой кости открыто вправляют, а зону импрессии заполняют мышечно-сухожильной частью сухожилия подлопаточной мышцы.

Многие оперативные способы, направленные на стабилизацию плечевого сустава, не всегда достигают желаемого результата, поэтому продолжают быть предметом обсуждения и дискуссии. Поиск эффективных оперативных методов стабилизации плечевого сустава при реверсивном переломе Хилла–Сакса до сих пор сохраняет свою актуальность.

Представляем клинический случай успешного хирургического лечения пациента с застарелым задним зацепленным вывихом плеча с реверсивным переломом Хилла–Сакса (дефект головки плечевой кости составил 25% суставной поверхности головки плеча) при помощи нового метода хирургического лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мужчина В., 60 лет, поступил в клинику 14.10.2020 с жалобами на боли в левом плечевом суставе и ограничения движений в нём.



Рис. 1. Рентгенограмма плечевого сустава пациента (прямая проекция) до операции.

Из анамнеза. Травму левого плечевого сустава получил в результате падения с велосипеда на вытянутую левую руку. С жалобами на боль в левом плечевом суставе и резкое ограничение амплитуды движений в нём обратился в травматологический пункт, где после рентгенологического и клинического обследования выставлен диагноз «Ушиб левого плечевого сустава». Были проведены иммобилизация косыночной повязкой и обезболивание. В течение двух недель болевой синдром не купировался, пациент отмечал резкое ограничение функции плечевого сустава. При повторном обращении больному продолжили иммобилизацию верхней конечности. И только через 5 недель пациент обратился в клинику.

Физикальная диагностика

При клиническом осмотре левая рука висит вдоль туловища в положении внутренней ротации. Умеренная гипотрофия левой дельтовидной мышцы. Деформации сустава нет, но при пальпации определяется некоторое западение по передней поверхности. Пальпация сустава безболезненная. Пассивное отведение и сгибание плеча до 60°, болезненное. Активное отведение невозможно, сгибание до 45°. По результатам спиральной компьютерной томографии визуализирован дефект переднемедиальной поверхности головки плечевой кости; площадь импрессии (вдавнение в губчатую часть кости) составляет 25% площади головки плечевой кости, а угол инклинации (отклонение в вертикальной плоскости относительно оси тела лопатки) — 60°.

Предварительный диагноз

На основании клинико-инструментального обследования выставлен диагноз: «Застарелый “зацепленный” задний вывих головки плечевой кости, реверсивный перелом Хилла–Сакса (остеохондральное повреждение переднего сегмента головки плечевой кости с импрессионным костным дефектом 25% суставной поверхности головки)»; рис. 1.

Лечение

На этапе предоперационного планирования в результате давности вывиха головки плеча (5 недель) и малого остеохондрального дефекта головки плеча (дефект головки плечевой кости составил 25% суставной поверхности головки плеча) было запланировано оперативное вмешательство: от-

крытое вправление головки плеча с погружением в дефект сухожилия подлопаточной мышцы (операция Маклафлина).

Операция от 16.10.2020. Под эндотрахеальным (интубационным) наркозом дельтовидно-пекторальным доступом вскрыт левый плечевой сустав. Произведена мобилизация плечевого сустава путём иссечения рубцов из суставной полости, головка плеча освобождена. При ревизии головка плечевой кости находится в положении кзади, сцепленная за задний край суставной поверхности лопатки (рис. 2). Определяется костно-хрящевой дефект переднего отдела головки. Импрессия головки находится медиальнее малого бугорка площадью 0,5×1 см и глубиной до 0,5 см. Дефект головки плеча в передневерхней части представляет собой импрессионный перелом, объём которого составил 2,8 см³. С помощью элеватора вывих головки плечевой кости вправили, затем подготовили ложе для ремплиссажа (франц. *remplissage* — *заполнение дефекта*) сухожилием подлопаточной мышцы (рис. 3). Однако выполнить ремплиссаж с погружением рубцово-перерождённого сухожилия подлопаточной мышцы в дефект нам не удалось. Интраоперационно принято решение переместить сухожилие длиной головки двуглавой мышцы плеча в зону импрессии головки плеча для восполнения дефицита объёма костной массы головки плеча. Затем осуществили фиксацию сухожилия в зоне дефекта двумя анкерными винтами (рис. 4).

Для этого было перемещено сухожилие длиной головки двуглавой мышцы плеча в зону импрессии. Проксимальную часть сухожилия длиной головки двуглавой мышцы плеча, отходящую от места прикрепления, натягивали и фиксировали у верхнего полюса импрессии анкерным фиксатором. Дистальную часть сухожилия длиной головки двуглавой мышцы плеча натягивали в противоположную сторону и также фиксировали анкерным фиксатором у нижнего полюса дефекта. При этом в зоне импрессии прилежало гофрированное сухожилие, которое заполняло дефект головки (рис. 5). Вывиха и подвывиха в критических положениях головки плеча не наблюдалось.

Динамика и исходы

Послеоперационный период — без особенностей; конечность иммобилизована косыночной повязкой. На рентген-контроле расположение головки в плечевом суставе корректное, в головке плеча проецируются два анкерных фиксатора (рис. 6). Иммобилизация косыночной повязкой осуществлялась в течение 3 недель с последующей реабилитацией движений в плечевом суставе.

Анализ результата предложенной нами хирургической методики мы оценивали по таким критериям, как наличие клинических симптомов нестабильности плечевого сустава, выраженность болевого синдрома при движениях, амплитуда активных и пассивных движений в плечевом суставе.

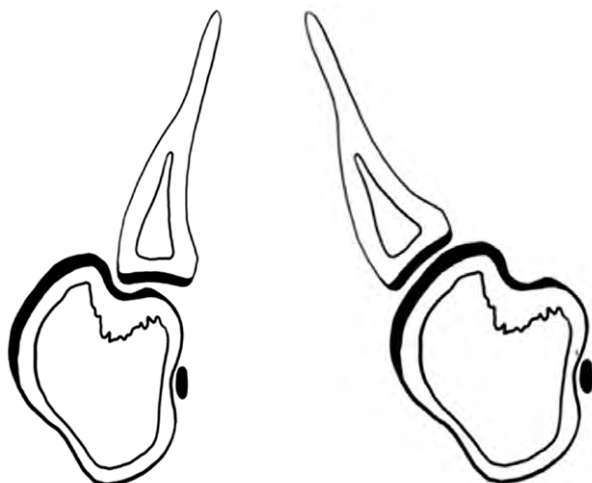


Рис. 2. Схематичное изображение горизонтального среза плечевого сустава при заднем вывихе плеча с зацепленным дефектом Хилла–Сакса за задний край гленоида.

Рис. 3. Схематичное изображение горизонтального среза плечевого сустава после вправления заднего вывиха плеча.



Рис. 4. Схематичное изображение горизонтального среза плечевого сустава после заполнения дефекта головки плечевой кости гофрированным сухожилием длинной головки бицепса.

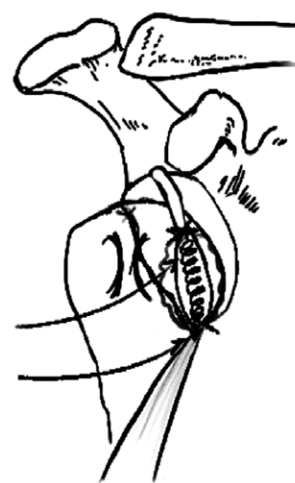


Рис. 5. Схематичное изображение вертикального среза плечевого сустава после заполнения дефекта головки плеча гофрированным сухожилием длинной головки бицепса.

ве. В результате хирургического лечения нам удалось полностью восстановить функцию плечевого сустава. Полная амплитуда активных и пассивных движений в плечевом суставе восстановилась через 5 недель.

Прогноз

Пациент отмечал хороший результат лечения и смог вернуться к прежнему уровню физической активности. Анализ полученных результатов через 3 года показал отсутствие клинических симптомов нестабильности плечевого сустава, выраженности

болевого синдрома при движениях, ограничения активных и пассивных движений в плечевом суставе, чувства нестабильности в нём (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Модифицированную операцию Маклафлина и Нира применяют при средних остеохондральных дефектах головки плечевой кости. Суть операции заключается в погружении в зону дефекта малого бугорка вместе с сухожилием подлопаточной мышцы. Преимущество данной операции перед другими оперативными методиками заключается в более массивном и полном заполнении дефекта головки плеча [7]. П.Г. Коган с соавт. [8] применяют метод пластики остеохондрального дефекта головки плеча с использованием костного цемента. Суть метода заключается в том, что для восполнения дефицита головки плеча применяют костный цемент, армированный на винтах, из которого формируют поверхность головки. Костнозамещающие операции используют при остеохондральных дефектах головки плеча площадью 30–50% [3, 4]. Методики с использованием свободного костного аутоотрасплатата или аллотрансплантата, а также реверсивное эндопротезирование плечевого сустава применяют при заполнении больших остеохондральных дефектов головки плечевой кости [4].

Хирургическая тактика лечения пациентов с реверсивным повреждением Хилла–Сакса остаётся до сих пор дискуссионной и зависит как от дефицита костной массы головки плечевой кости, так и уровня активности пациента [9].

С увеличением времени давности вывиха плеча мягкотканые структуры, стабилизирующие плечевой сустав, подвергаются дегенеративным изменениям наряду с оссификацией тканей, окружающих плечевой сустав. Это приводит к образованию плотного конгломерата, не позволяющего в большинстве случаев восстановить или использовать их в плане стабилизации плечевого сустава [10]. Сталкиваясь при застарелых зацепленных вывихах плеча с трудностями в сохранении мягкотканых структур плеча, во время иссечения рубцово-изменённых тканей из полости плечевого сустава не всегда удаётся сохранить или восстановить рубцово-изменённое сухожилие подлопаточной мышцы, поэтому заполнение им дефекта головки плеча не представляется возможным [11]. Ряд авторов считает, что толщина рубцово-изменённого сухожилия подлопаточной мышцы затрудняет перемещение



Рис. 6. Рентгенограмма плечевого сустава (прямая проекция) после операции.



Рис. 7. Оценка результатов лечения спустя три года после операции: внешний вид пациента (а); рентгенограмма плечевого сустава, прямая проекция (б).

его в протяжённый дефект головки, и заполнение сухожилием дефекта может привести к ограничению объёма движений в плечевом суставе [12].

На наш взгляд, выбор тактики оперативного лечения реверсивного перелома Хилла–Сакса заключается в размере и глубине дефекта головки плеча. При остеохондральном дефекте головки плеча (до 25% площади головки плечевой кости) может применяться ремплизсаж сухожилием длинной головки бицепса. На предложенную нами методику хирургического лечения реверсивного перелома Хилла–Сакса получена заявка на изобретение 2023132902/20(072680) от 11.01.2024.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный нами метод хирургического лечения может быть рекомендован в случаях, когда импрессия головки плечевой кости составляет до 25% площади головки плечевой кости, а угол инклинации — 60°. При реверсивном переломе Хилла–Сакса применение ремплизсажа сухожилием длинной головки бицепса может быть конкурентной методикой другим оперативным способам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. С.Н. Тихоненков — поисково-аналитическая работа, написание текста статьи, обследование пациента, лечение пациентов; А.Ю. Лебедев — поисково-аналитическая работа, лечение пациента, написание текста статьи, Г.М. Дубровин — руководство лечением, 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).

Информированное согласие. От пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) и анонимизированных изображений в медицинском журнале «Клиническая практика», включая его электронную версию (дата подписания 14.10.2020).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. S.N. Tikhonenkov — search and analytical work, writing the text of the article, examining the patient, treating patients; A.Yu. Lebedev — search and analytical, patient treatment, writing the text of the article; G.M. Dubrovin — treatment management, discussion of the study results. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Consent for publication. A written voluntary informed consent was obtained from the patient to publish a description of the clinical case in the journal “Journal of Clinical Practice”, including the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) for scientific purposes (date of signing 14.10.2020).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беляк Е.А., Призов А.П., Лазко М.Ф., и др. Опыт применения модифицированной операции Маклафлина для лечения пациентов с застарелыми задними вколоченными подвывихами головки плечевой кости // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2017. № 3. С. 46–50. [Belyak EA, Prizov AP, Lazko MF, et al. Experience in use of modified McLaughlin procedure for neglected locked posterior subluxation of the humeral head. *N.N. Priorov J Traumatol Orthopedics*. 2017;(3):46–50]. EDN: ZVZFIZ
2. Бондарев В.Б., Ваза А.Ю., Файн А.М., Титов Р.С. Вывихи плеча // *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2020. Т. 9, № 1. С. 68–84. [Bondarev VB, Vaza AY, Fine AM, Titov RS. Shoulder dislocations. *Emergency Med Care. Sklifosovsky J Emergency Med Care*. 2020;9(1):68–84]. EDN: JDJOAO doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-68-84
3. Монастырев В.В., Чимытов Б.А. Хирургическое лечение костно-хрящевых дефектов головки плечевой кости при застарелом вывихе плеча: обзор литературы // *Acta Biomedica Scientifica*. 2021. Т. 6, № 6-2. С. 103–112. [Monastirev VV, Chimytov BA. Surgical treatment of the humeral head osteochondral defects in chronic shoulder dislocation: Literature review. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(6-2): 103–112]. EDN: QCKLMU doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.11
4. Каданцев П.М., Логвинов А.Н., Ильин Д.О., и др. Нестабильность плечевого сустава: обзор современных подходов к диагностике и лечению // *Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021. № 5. С. 109–124. [Kadantsev PM, Logvinov AN, Ilyin DO, et al. Shoulder instability: Review of current concepts of diagnosis and treatment. *N.I. Pirogov J Surg*. 2021;(5):109–124]. EDN: SYTSYM doi: 10.17116/hirurgia2021051109
5. Daoudi A, Abdeljaouad N, Yacoubi H. Chronic posterior fracture-dislocation of the shoulder: Case report and a literature review. *Pan African Med J*. 2020;(36):275. doi: 10.11604/2Fpamj.2020.36.275.25046
6. Ткач А.В., Слабоспицкий М.А., Ткаченко А.Н., и др. Организационные и технологические особенности при лече-

- нии пациентов с вывихом плеча (обзор литературы) // *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. 2022. Т. 24, № 12. С. 117–125. [Tkach AV, Slabospitsky MA, Tkachenko AN, et al. Organizational and technological features in the treatment of patients with shoulder dislocation: A scientific review. *Med Pharmaceutical J Pulse*. 2022;24(12):117–125]. EDN: VFHMSS doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-12-1r7-125
7. Титов Р.С., Ваза А.Ю., Гнетецкий С.Ф. Тактика хирургического лечения застарелых задних вывихов плеча, ассоциированных с переломом McLaughlin // VI Пироговский травматологов форум ортопедов, посвященный 50-летию кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф МГМСУ имени А.И. Евдокимова: сборник материалов форума, Москва, 21–22 октября 2021 года. Казань: Практика, 2021. С. 140. [Titov RS, Vaza AY, Gnetetsky SF. *Tactics of surgical treatment of stale posterior dislocations of the shoulder associated with McLaughlin fracture*. In: VI Pirogov Traumatology Orthopaedics Forum, dedicated to the 50th anniversary of the Department of Traumatology, Orthopaedics and Disaster Medicine of A.I. Evdokimov Moscow State Medical University: Proceedings of the Forum, Moscow, 21–22 October 2021. Kazan: Praktika; 2021. P. 140. (In Russ.)] EDN: PIBAJL
 8. Патент РФ на изобретение № RU2731525 C1. Коган П.Г., Ласунский С.А., Авдеев А.И., и др. Способ восстановления сферичности головки плечевой кости в ходе оперативного лечения пациентов с застарелыми вывихами плеча. [Patent RUS № RU2731525 C1. Kogan PG, Lasunsky SA, Avdeev AI, et al. *A method of restoring the sphericity of the humeral head during surgical treatment of patients with chronic shoulder dislocations*. (In Russ.)] Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2731525C1_20200903?ysclid=m0gzkbzld8432394238. Дата обращения: 15.06.2024. EDN: JDZYGU
 9. Патент РФ на изобретение № RU2793794 C1. Монастырев В.В., Чимытов Б.А., Тишков Н.В., и др. Способ хирургического лечения костно-хрящевого дефекта головки плечевой кости при застарелом заднем вывихе плеча. [Patent RUS № RU2793794 C1. Monastirev VV, Chimytov BA, Tishkov NV, et al. *Method of surgical treatment of the bone-cartilaginous defect of the head of the humerus in chronic posterior dislocation of the shoulder*. (In Russ.)] Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2793794C1/ru>. Дата обращения: 15.06.2024. EDN: JQFURW
 10. Aydin N, Kayaalp ME, Asansu M, Karaismailoglu B. Treatment options for locked posterior shoulder dislocations and clinical outcomes. *EFORT Open Rev*. 2019;4(5):194–200. doi: 10.1302/2058-5241.4.180043
 11. Паршиков М.В., Ужахов И.М., Ярыгин Н.В. Оценка состояния мягкотканых компонентов плечевого сустава после первичного травматического вывиха плеча: динамика изменений через 1, 3, 6 и 12 месяцев на основании УЗИ, КТ и МРТ // *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. 2022. Т. 24, № 4. С. 121–130. [Parshikov MV, Uzhakhov IM, Yarygin NV. Assessment of condition of soft-tissue components of shoulder joint after primary traumatic shoulder dislocation: Dynamics of changes after 1, 3, 6 and 12 months based on ultrasound, CT and MRI. *Med Pharmaceutical J Pulse*. 2022;24(4):121–130.] EDN: ZBURVY doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-4-121-130
 12. Dimock R, Memon K, Consigliere P, et al. Posterior shoulder instability: The augmented McLaughlin procedure. *Arch Bone J Surg*. 2020;8(6):729–733. doi: 10.22038/abjs.2020.44481.2224

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Лебедев Александр Юрьевич, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3;
ORCID: 0000-0002-1805-2197;
eLibrary SPIN: 5743-7291;
e-mail: alexlebedev32@gmail.com

Соавторы:

Тихоненков Сергей Николаевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-2405-2262;
eLibrary SPIN: 2574-8174;
e-mail: dr.tihonenkov@gmail.com

Дубровин Григорий Менделевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7378-5513;
eLibrary SPIN: 5952-7427;
e-mail: grig-d31@yandex.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Aleksandr Yu. Lebedev, MD, PhD;
address: 3 K. Marksa street, 305041 Kursk, Russia;
ORCID: 0000-0002-1805-2197;
eLibrary SPIN: 5743-7291;
e-mail: alexlebedev32@gmail.com

Co-authors:

Sergey N. Tichonenkov, MD, PhD;
ORCID: 0000-0003-2405-2262;
eLibrary SPIN: 2574-8174;
e-mail: dr.tihonenkov@gmail.com

Grygory M. Dubrovin, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0001-7378-5513;
eLibrary SPIN: 5952-7427;
e-mail: grig-d31@yandex.ru