



Том 4

№ 2

2024

ISSN 2782-3806

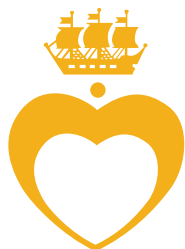
ISSN 2782-3814 (Online)

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович





Том 4

№ 2

2024

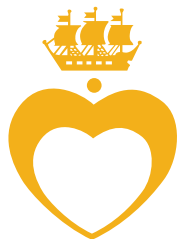
РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ (РУБРИКИ)

- Генетические риски и причины заболеваний
- Эпигенетика
- Биомаркеры болезни и здоровья
- Микробиота и антимикробная терапия
- Таргетная терапия заболеваний
- Фармакогенетика и фармакогеномика
- Генная терапия и технологии редактирования генома
- Искусственный интеллект и машинное обучение как инструмент персонализированной медицины



ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

18+

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Конради А. О.

ОТВ. СЕКРЕТАРЬ: Поспелова М. Л.

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Бабенко А. Ю. (Санкт-Петербург)
Барбараш О. Л. (Кемерово)
Бухановский А. В.
(Санкт-Петербург)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Васин А. В. (Санкт-Петербург)
Васичкина Е. С. (Санкт-Петербург)
Галагудза М. М. (Санкт-Петербург)
Глыбочко П. В. (Москва)
Дмитриев А. В. (Санкт-Петербург)
Драпкина О. М. (Москва)
Ильин И. В. (Санкт-Петербург)
Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Каприн А. Д. (Москва)
Карпов О. Э. (Москва)
Коган И. Ю. (Санкт-Петербург)
Копылов Ф. Ю. (Москва)
Куцев С. И. (Москва)
Максимов А. С. (Санкт-Петербург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Мокрышева Н. Г. (Москва)
Нифантьев Н. Э. (Москва)
Омельяновский В. В. (Москва)
Пальцев М. А. (Москва)
Пармон Е. В. (Санкт-Петербург)
Парфенова Е. В. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Румянцев А. Г. (Москва)

Самочерных К. А.
(Санкт-Петербург)
Секачева М. И. (Москва)
Созинов А. С. (Казань)
Синицын В. Е. (Москва)
Стародубова А. В. (Москва)
Суворов А. Н. (Санкт-Петербург)
Сычев Д. А. (Москва)
Танашян М. М. (Москва)
Терновой С. К. (Москва)
Филаретова Л. П. (Санкт-Петербург)
Хатьков И. Е. (Москва)
Шевцов М. А. (Санкт-Петербург)
Шелудько В. Н. (Санкт-Петербург)
Щербина А. Ю. (Москва)
Шестакова М. В. (Москва)
Jeroen J. Van (Нидерланды)
Roberto Ferrari (Италия)
Michel Komajda (Франция)
Gilbert Massard (Люксембург)
Fausto J. Pinto (Португалия)
Panos Vardas (Греция)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Alberico Catapano (Италия)
Giuseppe Faggian (Италия)
Luigi Fontana (Австралия)
Omry Koren (Израиль)
Béla Merkely (Венгрия)
Mark Pitkin (США)
Noam Shomron (Израиль)
Petr Widimský (Чешская республика)
Гринева Е. Н. (Санкт-Петербург)
Дячук В. А. (Санкт-Петербург)
Закиян С. М. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Костик М. М. (Санкт-Петербург)
Малашичева А. Б.
(Санкт-Петербург)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Моисеенко В. М. (Санкт-Петербург)
Первунина Т. М. (Санкт-Петербург)
Попова П. В. (Санкт-Петербург)
Софронов Г. А. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Ульрих Е. А. (Санкт-Петербург)
Успенский В. Е. (Санкт-Петербург)
Чехонин В. П. (Москва)
Школьников М. А. (Москва)
Янишевский С. Н. (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован
в Государственном комитете РФ
по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-
80730 от 29 марта 2021 г.

Периодичность — 6 выпусков в год.
Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка
по специалистам.

Верстка — Попова Л. П.
Корректура — Медведева А. В.

Издатель: «ФОНД АЛМАЗОВА»
Адрес: 197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2
Тел. издательства: + 7 (812) 702-37-16

Подача рукописей и переписка
с авторами, размещение рекламы
и подписка —
e-mail: pm@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства
«Роспечать»: подписной индекс
79638

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357

Все права защищены.

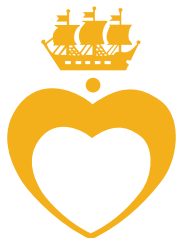
Отпечатано в ООО «Типография Принт24»
Санкт-Петербург, ул. Самойловой, 5

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного
разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

© ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им.
В. А. Алмазова» Минздрава России, 2024.

Выход в свет 14.05.2024



Federal State Budgetary Institution
“Almazov National Medical Research Centre”
of the Ministry of Health of the Russian Federation

18+

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

CHIEF EDITOR: Prof. Evgeny Shlyakhto
DEPUTY CHIEF EDITOR: Alexandra Konradi
EXECUTIVE SECRETARY: Maria Pospelova

EDITORIAL BOARD

A. Yu. Babenko (St. Petersburg)
O. L. Barbarash (Kemerovo)
A. V. Bukhanovsky (St. Petersburg)
A. V. Dmitriev (St. Petersburg)
O. M. Drapkina (Moscow)
L. P. Filaretova (St. Petersburg)
M. M. Galagudza (St. Petersburg)
P. V. Glybochko (Moscow)
I. V. Ilyin (St. Petersburg)
E. N. Imyanitov (St. Petersburg)
A. D. Kaprin (Moscow)
O. E. Karpov (Moscow)
I. E. Khatkov (Moscow)
I. Y. Kogan (Moscow)
F. Yu. Kopylov (Moscow)
S. I. Kutsev (Moscow)
A. S. Maksimov (St. Petersburg)
S. T. Matskeplishvili (Moscow)
N. G. Mokrysheva (Moscow)
N. E. Nifantsev (Moscow)
V. V. Omelyanovskiy (Moscow)
M. A. Paltsev (Moscow)
Yelena V. Parfyonova (Moscow)
E. V. Parmon (St. Petersburg)
S. V. Popov (Tomsk)
K. A. Samochernykh
(St. Petersburg)

A. G. Rumyantsev (Moscow)
M. I. Sekacheva (Moscow)
A. Y. Shcherbina (Moscow)
M. V. Shestakova (Moscow)
V. N. Sheludko (St. Petersburg)
M. A. Shevtsov (St. Petersburg)
V. E. Sinitsyn (Moscow)
A. S. Sozinov (Kazan)
A. V. Starodubova (Moscow)
A. N. Suvorov (St. Petersburg)
D. A. Sychev (Moscow)
M. M. Tanashyan (Moscow)
S. K. Ternovoy (Moscow)
E. S. Vasichkina (St. Petersburg)
A. V. Vasin (St. Petersburg)
T. M. Vavilova (St. Petersburg)
Jeroen J. Bax (Netherlands)
Roberto Ferrari (Italy)
Michel Komajda (France)
Gilbert Massard (Luxembourg)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Panos Vardas (Greece)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

Alberico Catapano (Italy)
Giuseppe Faggian (Italy)
Luigi Fontana (Austria)
Omry Koren (Israel)
Béla Merkely (Hungary)
Mark Pitkin (USA)
Noam Shomron (Israel)
Petr Widimský (Czech Republic)
V. P. Chekhonin (Moscow)
V. A. Dyachuk (St. Petersburg)
E. N. Grineva (St. Petersburg)
A. A. Kostareva (St. Petersburg)
M. M. Kostik (St. Petersburg)
A. B. Malashicheva (St. Petersburg)
O. M. Moiseeva (St. Petersburg)
V. M. Moiseenko (St. Petersburg)
T. M. Pervunina (St. Petersburg)
P. V. Popova (St. Petersburg)
M. A. Shkolnikova (Moscow)
G. A. Sofronov (St. Petersburg)
V. A. Tkachuk (Moscow)
E. A. Ulrikh (St. Petersburg)
V. E. Uspensky (St. Petersburg)
S. N. Yanishevsky (St. Petersburg)
S. M. Zakiyan (Novosibirsk)

The Journal is registered by the State Press Committee of the Russian Federation.
Registration Certificate PI No. ФС77-80730 dated March 29, 2021.

Publication frequency: 6 issues per year. Circulation: 1,100 copies.

Distribution to specialists.

Layout designer: L.P. Popova,
proofreader: A.V. Medvedeva.

Publisher: ALMAZOV FOUNDATION
Address: 2 Akkuratova street,
Saint Petersburg, 197341

Phone: + 7 (812) 702-37-16

For submission, correspondence,
advertisement and subscription,
please email your inquiry to
pm@almazovcentre.ru.

The subscription code in the
Rospechat catalogue is 79638.

Previous issues: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357

All rights reserved.

Printed by Typography Print24 LLC
5 Samoiloova street, St. Petersburg

Materials published in this Journal should not
be reproduced, in full or in part, without the
written permission of the publisher.

The editorial board bears no responsibility
whatsoever for the contents of
advertisements.

© Almazov National Medical Research Centre,
2024.

Published May 14, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

78 Федоров Е. В., Шмелева О. О.,
Степаненко А. В., Ким А. В.
**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГИДРОЦЕФАЛИИ
У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛИ
ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ В БЛИЖАЙШЕМ
И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ**

87 Савельева А. В., Жиленкова Ю. И.,
Симакова М. А., Сироткина О. В.
**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЕНОЗНЫХ
ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ
ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

96 Степаненко А. В., Денисова К. А.,
Степаненко В. В., Шаповалов А. С.,
Сысоев К. В., Ким А. В.
**СТЕНОЗ НА УРОВНЕ БОЛЬШОГО
ЗАТЫЛОЧНОГО ОТВЕРСТИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ:
ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ
ЛЕЧЕНИЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

106 Ушанов В. В., Куканов К. К.,
Пальцев А. А., Цындяйкина А. С.,
Заячковский Н. А., Пряников М. В.,
Забродская Ю. М.
**ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ
МЕНИНГИОМ**

КАРДИОЛОГИЯ

114 Характерова Е. В., Иванилова А. А.,
Фетисова С. Г., Кульпина А. Я.,
Кофейникова О. А., Вершинина Т. Л.,
Первунина Т. М., Васичкина Е. С.
**ПАЦИЕНТЫ С ГЕМОДИНАМИКОЙ ФОНТЕНА:
ОТДАЛЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И СТРАТЕГИЯ
НАБЛЮДЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

129 Трушина Л. И., Шериев С. Р.,
Филин Я. А., Труфанов Г. Е., Ефимцев А. Ю.
**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ
ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

139 Луценко Ю. Г., Абрамова Ю. Г.,
Матийцев А. Б.
**РОЛЬ КОЛЛАГЕНОВЫХ ПОВЯЗОК
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ДИАБЕТИЧЕСКИХ ЯЗВ СТОПЫ**

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

145 Кессених Е. Д., Осинцева Е. С.,
Мигунова М. А., Кривошеина М. И., Мурашко Е. А.
**ДИЗАЙН МЕТАБОЛОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ:
ПРЕАНАЛИТИЧЕСКИЙ ЭТАП**

ОНКОЛОГИЯ

156 Мулярова Н. В., Смирнова А. Ю.,
Лапаева С. И., Тошина Ю. К., Диникина Ю. В.
**БЛИНАТУМОАБ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО
ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА
У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА:
ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА**

НЕВРОЛОГИЯ

170 Дрешина С. А., Янишевский С. Н.
**РЕДКИЕ ПРИЧИНЫ КРИПТОГЕННОГО
ИНСУЛЬТА**

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

180 Котомина О. В., Погодин В. В.,
Пазгалева Ю. Л.
**РЕДКИЙ ВАРИАНТ РАЗВИТИЯ
ПРОАРИТМОГЕННОГО ЭФФЕКТА
ЭТАЦИЗИНА У РЕБЕНКА С ХРОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (КЛИНИЧЕСКИЙ
СЛУЧАЙ)**

CONTENT

NEUROSURGERY

78 Fedorov E. V., Shmeleva O. O.,
Stepanenko A. V., Kim A. V.

**FEATURES OF THE COURSE OF
HYDROCEPHALUS IN CHILDREN AFTER
REMOVAL OF A TUMOR OF THE POSTERIOR
CRANIAL FOSSA IN THE NEAR AND LONG TERM**

87 Savelyeva A. V., Zhilenkova Yu. I.,
Simakova M. A., Sirotkina O. V.
**MOLECULAR MECHANISMS OF THROMBOTIC
COMPLICATIONS IN GLIAL TUMORS**

96 Stepanenko A. V., Denisova K. A.,
Stepanenko V. V., Shapovalov A. S., Sysoev K. V.,
Kim A. V.

**FORAMEN MAGNUM STENOSIS IN PATIENTS
WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSES:
DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT.
REVIEW OF LITERATURE**

106 Ushanov V. V., Kukanov K. K., Paltsev A. A.,
Tsyndyaykina A. S., Zayachkovsky N. A.,
Pryanikov M. V., Zabrodskaya Yu. M.
**PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF
RECURRENT MENINGIOMAS**

CARDIOLOGY

114 Kharakterova E. V., Ivanilova A. A.,
Fetisova S. G., Kulpina A. Ya., Kofeynikova O. A.,
Vershinina T. L., Pervunina T. M., Vasichkina E. S.
**PATIENTS WITH FONTAN CIRCULATION:
LONG-TERM COMPLICATIONS
AND FOLLOW-UP STRATEGY**

RADIOLOGY

129 Trushina L. I., Sheriev S. R., Filin Ya. A.,
Trufanov G. E., Efimtsev A. Yu.

**MODERN METHODS OF NEUROIMAGING
IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE ISCHEMIC
STROKE**

ENDOCRINOLOGY

139 Lutsenko Yu. G., Abramova Yu. G.,
Matiytsiv A. B.
**THE ROLE OF COLLAGEN DRESSINGS
IN THE COMPLEX TREATMENT OF DIABETIC
FOOT ULCERS**

MOLECULAR BIOLOGY

145 Kessenikh E. D., Osintceva E. S.,
Migunova M. A., Krivosheina M. I., Murashko E. A.
**DESIGN OF METABOLOMIC STUDIES:
PRE-ANALYTICAL PROCESS**

ONCOLOGY

156 Muliarova N. V., Smirnova A. Yu.,
Lapaeva S. I., Toshina Yu. K., Dinikina Yu. V.
**BLINATUMOMAB IN PEDIATRIC ACUTE
LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA:
ONE CENTER EXPERIENCE**

NEUROLOGY

170 Dreshina S. A., Yanishevsky S. N.
RARE CAUSES OF CRYPTOGENIC STROKE

CLINICAL CASES

180 Kotomina O. V., Pogodin V. V.,
Pazgaleva Yu. L.
**A RARE VARIANT OF THE DEVELOPMENT
OF THE PROARRHYTHMOGENIC EFFECT
OF ETACIZINE IN A CHILD WITH CHRONIC
KIDNEY DISEASE (CLINICAL CASE)**

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 618.531:616.8-089:616-006

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГИДРОЦЕФАЛИИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛИ ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ В БЛИЖАЙШЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Федоров Е. В.¹, Шмелева О. О.¹, Степаненко А. В.², Ким А. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Федоров Евгений Вадимович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: diploe87@mail.ru

Статья поступила в редакцию 27.02.2024
и принята к печати 19.03.2024.

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования динамики развития персистирующей гидроцефалии у детей после хирургического удаления опухоли задней черепной ямки (ЗЧЯ), в раннем и позднем послеоперационном периодах. Проведен анализ встречаемости нейропсихологических синдромов: мозжечкового когнитивно-аффективного синдрома и синдрома мозжечкового мутизма у детей данной группы. В ретроспективный анализ вошли 30 пациентов до 18 лет с диагнозом «опухоль ЗЧЯ, осложнившаяся окклюзионной гидроцефалией». Все больные оперировались в условиях отделения нейрохирургии для детей № 7 НМИЦ им. В. А. Алмазова. В результате исследования выделены группы риска сохранения гидроцефалии после удаления опухоли задней черепной ямки, а также определена частота встречаемости в послеоперационном периоде нейропсихологических синдромов.

Ключевые слова: гидроцефалия, детская нейроонкология, детская нейрохирургия, мозжечковый мутизм, опухоли головного мозга у детей, опухоль задней черепной ямки.

Для цитирования: Федоров Е.В., Шмелева О.О., Степаненко А.В., Ким А.В. Особенности течения гидроцефалии у детей после удаления опухоли задней черепной ямки в ближайшем и отдаленном периоде. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(2):78-86. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-78-86. EDN: RCVZXW

FEATURES OF THE COURSE OF HYDROCEPHALUS IN CHILDREN AFTER REMOVAL OF A TUMOR OF THE POSTERIOR CRANIAL FOSSA IN THE NEAR AND LONG TERM

Fedorov E. V.¹, Shmeleva O. O.¹, Stepanenko A. V.², Kim A. V.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Fedorov Evgeniy V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: diploe87@mail.ru

Received 27 February 2024; accepted
19 March 2024.

ABSTRACT

The article presents the results of a study of the dynamics of the development of persistent hydrocephalus in children after surgical removal of a tumor of the posterior cranial fossa in the early and late postoperative period. The analysis of the incidence of neuropsychological syndromes: cerebellar cognitive-affective syndrome and cerebellar mutism syndrome in children of this group was carried out. Retrospective analysis included 30 patients under 18 years of age with a diagnosis tumor of the posterior cranial fossa complicated by occlusive hydrocephalus. All patients were operated on in the conditions of the Department of Neurosurgery for Children No. 7 of the Almazov National Medical Research Centre. As a result of the study, the risk groups for maintaining hydrocephalus after removal of the tumor of the posterior cranial fossa were determined, and the frequency of occurrence of neuropsychological syndromes in the postoperative period was determined.

Key words: brain tumors in children, cerebellar mutism, hydrocephalus, pediatric neuro-oncology, pediatric neurosurgery, tumor of the posterior cranial fossa.

For citation: Fedorov EV, Shmeleva OO, Stepanenko AV, Kim AV. Features of the course of hydrocephalus in children after removal of a tumor of the posterior cranial fossa in the near and long term. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(2):78-86. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-78-86. EDN: RCVZXW

Список сокращений: ЗЧЯ — задняя черепная ямка, МКАС — мозжечковый когнитивно-аффективный синдром, СММ — синдром мозжечкового мутизма.

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли центральной нервной системы находятся на втором месте по распространенности среди всех заболеваний онкологического профиля у детей, уступая лишь гемобластомам [1–4, 6], а в некоторых статистических отчетах, например, США 2009–2013 гг., занимают лидирующую позицию в возрастной категории пациентов до 14 лет [16]. По локализации интракраниальных новообразований у детей ведущее место занимают опухоли задней черепной ямки (ЗЧЯ), которые составляют более 60 %, с частотой встречаемости 15–20 случаев на 1 млн населения ежегодно [1, 2, 5]. Стоит учитывать, что в разных возрастных группах соотношение инфра- и супратенториальных новообразований варьируется, так, например, у детей грудного возраста опухоли ЗЧЯ составляют 16–27 % [3, 4]. В клинической картине опухолей ЗЧЯ на первый план встает гидроцефально-гипертензионный синдром, при этом для детей типичен длительный бессимптомный период роста новообразования из-за высоких компенсаторных возможностей ЦНС, в связи с чем очаговые проявления обнаруживаются значительно позднее, когда узел имеет значительные размеры [4–6]. Для опухолей ЗЧЯ характерен медиальный рост — вдоль ликворопроводящих структур с дальнейшей их обструкцией, что обуславливает развитие гидроцефалии при новообразованиях данной локализации в 40–90 % случаев [1, 2, 4–6, 12, 13, 17]. Клиническая манифестация, как правило, проявляется головной болью, рвотой, диплопией — развившаяся гидроцефалия становится фактором, обуславливающим тяжесть заболевания, и значительно влияет на прогноз [2, 4, 6]. Несмотря на достижения современных хирургических, химиотерапевтических и лучевых методов лечения опухолей головного мозга, у 1/3 больных после хирургического удаления опухоли сохраняется гидроцефалия, что побуждает заниматься дальнейшей разработкой и усовершенствованием уже имеющихся алгоритмов коррекции гидроцефалии у детей с опухолями ЗЧЯ. Помимо неврологической симптоматики в клинической картине, после удаления новообразования данной локализации, имеет место нарастание комплексных нейропсихологических дефектов, таких как: мозжечковый когнитивно-аффективный синдром (МКАС) и синдром мозжечкового мутизма (СММ).

МКАС проявляется нарушениями самоконтроля, зрительно-пространственной ориентировки, речи, которые могут возникать уже до операции и нарастают после удаления опухоли. По данным литературы, распространенность МКАС у детей составляет до 30 % случаев [11, 12]. СММ является специфическим по отношению к этой патологии и детскому возрасту и представляет собой алалию в сопровождении атаксии, мышечной гипотонии и эмоциональной неустойчивости, наступающих после манипуляций на мозжечке [12]. Частота встречаемости составляет до 40 % [11, 12]. Мутизм регрессирует, однако у пациентов надолго остаются нарушения импрессивной и экспрессивной речи, самоконтроля, зрительно-пространственных функций. При сохранившейся гидроцефалии после удаления новообразования нейропсихологические дефекты встречаются чаще, и они имеют более вычурный характер, что выводит проблему персистирующей водянки у детей после удаления опухоли ЗЧЯ на поле междисциплинарного дискурса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективный анализ вошли 30 пациентов до 18 лет с диагнозом «опухоль ЗЧЯ, осложнившаяся окклюзионной гидроцефалией», без ранее выполненных ликворошунтирующих операций. Все больные оперировались в условиях отделения нейрохирургии № 7 для детей НМИЦ им. В. А. Алмазова по стандартной хирургической методике. В процессе оперативного лечения всем пациентам выполнялось полное устранение окклюзии и восстановление ликворооттока (рис. 1). Срок наблюдения за пациентами после удаления опухоли составил не менее 3 месяцев. Показаниями к имплантации ВПШ после удаления опухоли являлись: прогрессирующая вентрикуломегалия и/или прогрессирующий гидроцефально-гипертензионный синдром.

Критерии включения: отсутствие рецидива или продолженного роста опухоли за время наблюдения.

Нами была определена частота встречаемости гидроцефалии после удаления опухоли в зависимости от следующих критериев: возраст ребенка на момент операции, локализация опухоли, степень анаплазии опухоли, гистоструктура опухоли, степень резекции. В зависимости от возраста, пациенты распределены на 5 групп: 1-я группа — до 1 года; 2-я группа — 1–3 года; 3-я группа — 4–7 лет; 4-я группа — 8–12 лет; в 5-ю группу вошли дети 13–17 лет. По локализации опухоли выделено 5 групп больных: 1-я группа — с локализацией опухолевого процесса в мозжечке; 2-ю группу со-

ставили дети с локализацией опухоли в IV желудочке; 3-я группа — пациенты с распространением опухоли на мозжечок и ствол; 4-я группа — дети с распространением бластоматозного процесса на мозжечок и IV желудочек; 5-ю группу составили дети с одновременным поражением опухолью мозжечка, IV желудочка и ствола. По степени анаплазии пациенты разделены на 4 группы в соответствии с градацией ВОЗ: 1-я группа — grade I; 2-я группа — grade II; 3-я группа — grade III; 4-я группа — grade VI. Согласно гистологической природе опухоли мы распределили пациентов на 4 группы: 1-я группа — астроцитомы; 2-я группа — медуллобластомы; 3-я группа — эпендимомы; 4-я группа — опухоли другой морфологии. По степени резекции опухоли больные разделены на 2 группы: 1-я группа — после тотального удаления опухоли, 2-ю группу составили пациенты после неполного удаления новообразования. Количественная оценка выраженности гидроцефалии после удаления опухоли в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах производилась путем подсчета индекса Эванса — наиболее распространенного планиметрического коэффициента краниовентрикулярных измерений для объективной оценки выраженности гидроцефалии по результатам методов нейровизуализации: КТ, МРТ (рис. 2).

Также произведен подсчет встречаемости нейropsychологических синдромов: мозжечкового когнитивно-аффективного синдрома и синдрома мозжечкового мутизма у детей в группе разрешившейся гидроцефалии после удаления опухоли и персистирующей, путем анализа neuropsychологических карт из историй болезни пациентов данной выборки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение по полу составило 18 мальчиков, 12 девочек. Средний возраст пациентов на момент оперативного лечения составил $5,8 \pm 3,7$ лет (5 меся-

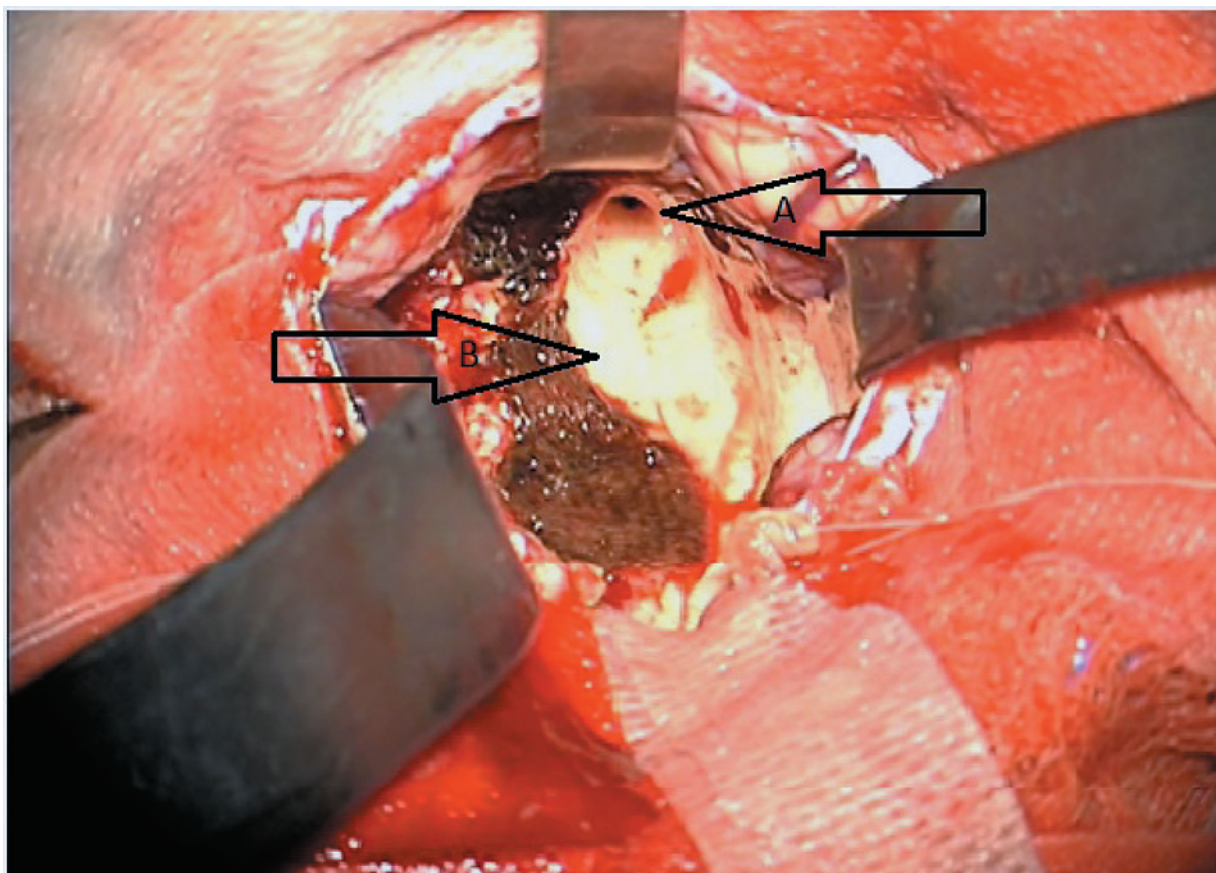


Рис. 1. Интраоперационная оценка проходимости ликворопроводящих путей. А — водопровод, В — дно IV желудочка

Figure 1. Intraoperative assessment of the patency of the liquor pathways. А — aqueduct, В — bottom of the IV ventricle

цев — 16 лет). Гидроцефалия сохранилась у 33,3 % ($n = 10$) больных после хирургического удаления опухоли ЗЧЯ. Из них в трех случаях нарушения ликворообращения проявлялись не только клинической и нейровизуализационной симптоматикой, но и местно, в виде образования ликворной подушки — подкожного скопления спинномозговой жидкости в области послеоперационной раны. Следует отметить, что в этих случаях существенного нарастания вентрикуломегалии отмечено не было. Распределение пациентов по возрастному критерию выглядит следующим образом: 13,3 % детей младше 1 года, из них у 75 % после удаления опухоли и устранения окклюзии наблюдалось сохранение гидроцефалии; 36,6 % детей в возрастной группе 1–3 года, из них у 27,3 % сохранилась водянка; 16,6 % детей возраста 4–7 лет, в этой группе гидроцефалии не наблюдалось после резекции опухоли; 26,6 % составили дети возрастной группы 8–12 лет, у 37,5 % детей данной группы гидроцефалия сохранилась после основного этапа оперативного лечения; 6,6 % детей в группе возрастного диапазона 13–17 лет, из них у 50 % гидроцефалия не разрешилась.

По локализации опухолевого процесса наша выборка пациентов распределилась следующим образом: 25 % — больные с локализацией опухолевого процесса в мозжечке, при этой локализации у 42,9 % гидроцефалия сохранилась в послеоперационном периоде; 18 % составили дети с локализацией опухоли в IV желудочке, из которых у 20 % наблюдалась водянка после удаления опухоли; 7 % — пациенты с распространением опухоли на мозжечок и ствол, в этой группе у 33,4 % отмечалось сохранение гидроцефалии; 29 % — дети с распространением процесса на мозжечок и IV желудочек, в данной группе у 37,5 % пациентов гидроцефалия персистировала; 21 % — дети с опухолью структур мозжечка, IV желудочка и ствола, при таком распространении опухолевого процесса водянка сохранилась у 50 % детей. С учетом степени анаплазии бластоматозного процесса: 20 % нашей выборки составили пациенты с grade I, из которых у 33,4 % отмечалось сохранение водянки после резекции опухоли; 13 % — дети с grade II, в данной группе больных у 25 % гидроцефалия не разрешилась после основного этапа хирургического лечения; больные

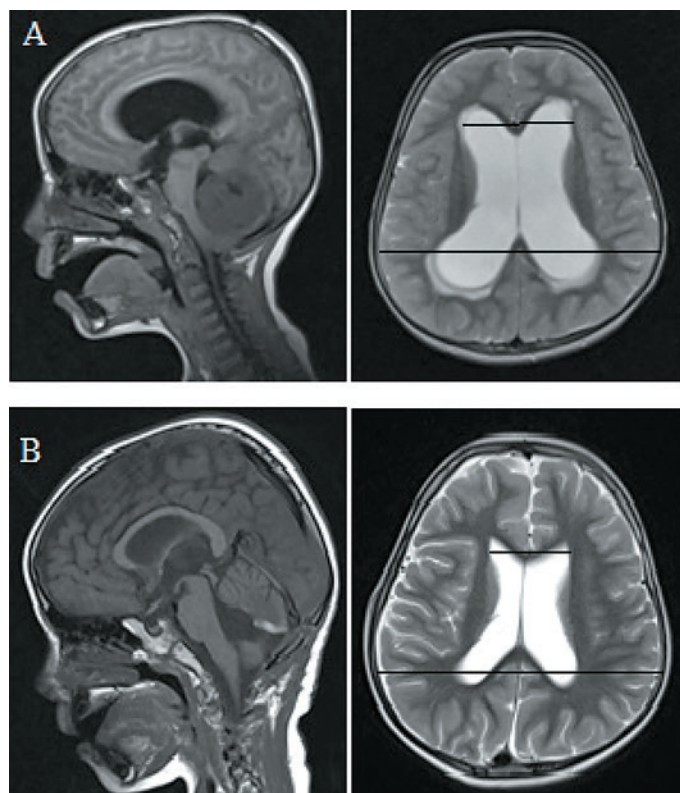


Рис. 2. Оценка динамики гидроцефалии до и после удаления опухоли ЗЧЯ по данным МРТ. А — до удаления опухоли, В — после удаления опухоли

Figure 2. Assessment of the dynamics of hydrocephalus before and after removal of the PCF tumor according to MRI data. A — before tumor removal, B — after tumor removal

с grade III составили 17 % от общего числа, при данной степени анаплазии гидроцефалия персистировала в 20 % случаев; 50 % — больные с grade VI, среди которых 40 % с сохранившейся водянкой после резекции опухоли. Согласно гистологической природе опухоли: дети с астроцитомами составили 30 % выборки, из них у 22,3 % после удаления опухоли гидроцефалия сохранилась; 27 % — дети с медуллобластомами, при данной гистоструктуре опухоли у 37,5 % детей водянка не разрешилась; 20 % составили дети с эпендимомами, среди них в 33,4 % случаев водянка сохранилась после резекции опухоли; и 23 % пришлось на пациентов с опухолями другой морфологии, в данной группе лиц гидроцефалия после хирургического лечения бластоматозного процесса наблюдалась у 28,5 % пациентов. По степени радикальности резекции опухоли в нашей выборке больные распределились следующим образом: дети после тотального удаления опухоли составили 46,6 %, среди них у 14,3 % наблюдалось сохранение гидроцефалии; 53,4 % — больные после неполного удаления новообразования, из них у 50 % водянка не разрешилась.

Проанализирована встречаемость нейропсихологических дефектов СММ и МКАС в зависимости от наличия гидроцефалии в послеоперационном периоде. СММ встречался у 70 % больных с персистирующей гидроцефалией, при этом в группе пациентов с разрешившейся гидроцефалией данный нейропсихологический синдром встретился у 30 %. МКАС наблюдался у 80 % больных с сохранившейся водянкой после основного этапа лечения опухоли и лишь у 20 % пациентов с регрессировавшей гидроцефалией.

Положительная динамика течения гидроцефалии в ближайшем и отдаленном периодах после хирургического лечения бластоматозного процесса отмечается по результатам подсчета индекса Эванса, так как наблюдается уменьшение квартального размаха показателей индекса, медиана показателей стремится к границе нормы для индекса в ближайшем послеоперационном периоде и достигает ее в отдаленном, а также снижается показатель экстремальных значений индекса Эванса (рис. 3). Всем пациентам с персистирующей/прогрессирующей гидроцефалией следующим этапом выполнена ликворошун-

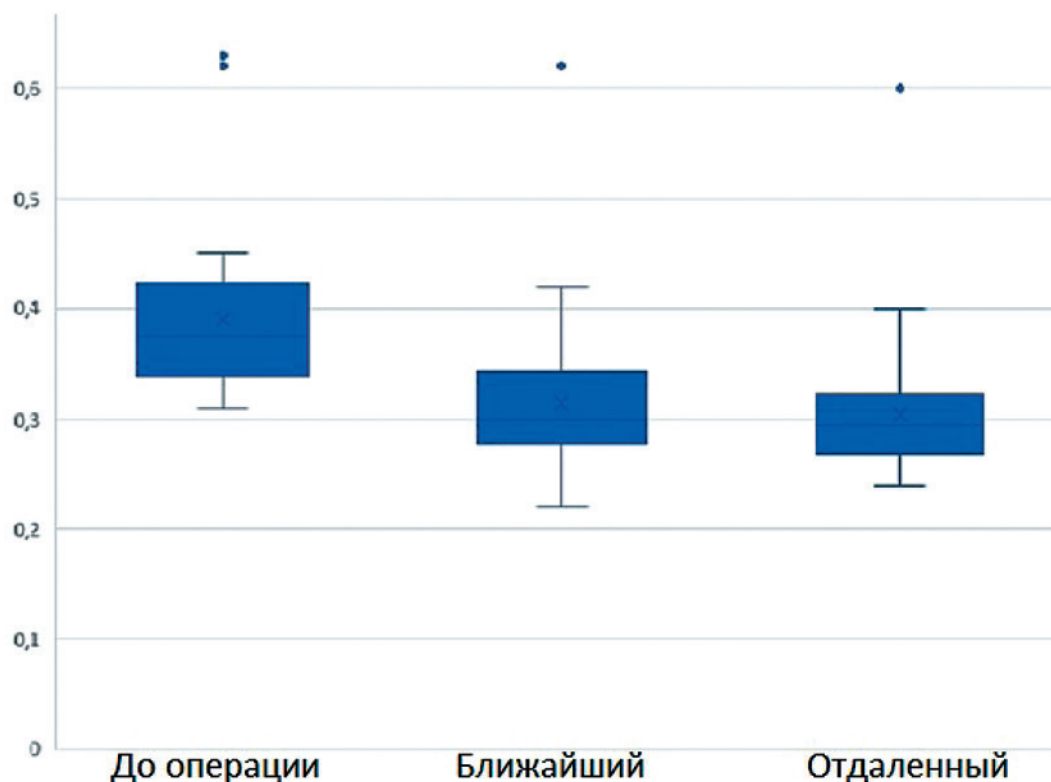


Рис. 3. Динамика течения гидроцефалии в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах (индекс Эванса)

Figure 3. Dynamics of the course of hydrocephalus in the immediate and long term postoperative periods (Evans index)

тирующая операция. Несмотря на наличие шунта, у 3 пациентов (10 %) в отдаленном послеоперационном периоде не произошло полного разрешения вентрикуломегалии ($ИЭ > 0,30$), при этом клинические проявления внутричерепной гипертензии регрессировали. Важно, однако, отметить, что в этой группе пациентов нейропсихологическая дисфункция существенно не регрессировала.

ОБСУЖДЕНИЕ

Существующая проблема гидроцефалии при опухолях задней черепной ямки довольно широко изучена нейрохирургическим сообществом, выделены причины ее развития. Так, основной остается полная или частичная окклюзия ликворопроводящих путей. Однако примерно у трети пациентов отмечается сохранение водянки после снятия ликворного блока путем резекции опухоли, что соответствует результатам нашего исследования (33,3 %) [2, 5–8]. По данным ряда авторов, помимо обструкции ликворопроводящих путей важную роль в развитии гидроцефалии при инфратенториально расположенных опухолях играет нарушение резорбции ликвора — ее снижение, за счет ряда патогенетических механизмов, запущенных бластоматозным процессом: нарушение краниовертебрального ликворооттока, сдавление базальных синусов и увеличение венозного давления, облитерация субарахноидальных щелей [2, 3]. Взаимосвязь сохранения гидроцефалии с рассматриваемыми нами критериями (возраст, локализация опухоли, степень анаплазии опухоли, гистоструктура опухоли, радикальность резекции) находится в поле внимания большого количества авторов [2, 4–6, 8, 13, 14]. Полученные нами данные подтверждают уже имеющиеся в литературе, например, гидроцефалия после удаления опухоли ЗЧЯ чаще сохраняется у детей грудного возраста в связи с незрелостью системы ликвороциркуляции [2, 4–6, 8]. Также авторы отмечают, что в группе больных с гистологически верифицированными астроцитомами частота сохранения гидроцефалии после резекции опухоли ЗЧЯ ниже, чем у пациентов с опухолями иной морфологической природы [2, 6, 14]. Доказана положительная динамика течения гидроцефалии после устранения блока ликворопроводящей системы. Уменьшение выраженности водянки отмечается даже в тех случаях, когда все же не происходит полного ее разрешения, что также подтверждается полученными данными [8]. На сегодняшний день безальтернативным методом лечения неокклюзионных форм гидроцефалии являются ликворошунтирующие операции, однако

ряд авторов отмечает, что примерно в 5 % случаев они оказываются неэффективны, по нашим данным этот показатель составил 10 %. В ряде случаев целесообразно проведение ликворошунтирующих операций для коррекции гидроцефалии до удаления опухоли: экстренная мера стабилизации состояния пациента при декомпенсированном гидроцефально-гипертензионном синдроме; с целью смягчения течения предоперационного периода, особенно в тех случаях, когда планируется транспортировка пациента для проведения основного этапа хирургического лечения (удаления опухоли). Данный подход, однако, не лишен серьезных недостатков, так как выполнение ликворошунтирующей операции до краниотомии и удаления опухоли приводит к развитию дренажезависимого состояния по данным литературы в 2,5 раза чаще, чем в случаях, когда предварительно шунтирующая система не устанавливалась [7, 9, 10]. Известны также случаи развития фатального кровоизлияния в опухоль вследствие возникновения гипердренажного состояния на фоне неадекватной работы шунта [7, 9]. С другой стороны, данные литературы и полученные нами результаты указывают, что сохранение/прогрессирование водянки у детей после удаления опухоли такой локализации способствует разрыву мозжечково-аффективного синдрома и синдрома мозжечкового мутизма. Таким образом, по-прежнему остается нерешенным вопрос рациональной тактики коррекции гидроцефалии в периоперационном периоде у детей с опухолями ЗЧЯ.

ВЫВОДЫ

Чаще развитие персистирующей гидроцефалии после удаления опухоли задней черепной ямки встречалось в группах пациентов возрастной категории до 1 года — 75 %; при распространенном характере роста опухоли с одновременным вовлечением мозжечка, IV желудочка, ствола — 50 %; с медуллобластомами — 37,5 %; после неполной резекции опухоли — 50 %. Пациенты, соответствующие перечисленным выше критериям, могут быть отнесены к группе высокого риска сохранения гидроцефалии после хирургического лечения опухоли задней черепной ямки.

Наименьшая частота встречаемости развития персистирующей гидроцефалии после удаления опухоли в группах пациентов возрастной категории 4–7 лет — 0; с локализацией бластоматозного процесса в пределах IV желудочка — 20 %; со степенью анаплазии grade III — 20 %; с гистоструктурой астроцитом — 22,3 %; после тотальной резекции — 14,3 %. Пациенты, соответствующие данным крите-

риям, могут быть отнесены к группе низкого риска сохранения гидроцефалии после удаления опухоли задней черепной ямки.

Стойкая гидроцефалия выделена как значимый фактор проявления в послеоперационном периоде таких нейропсихологических синдромов: мозжечковый когнитивно-аффективный синдром и синдром мозжечкового мутизма. В данном случае наличие водянки определяет неблагоприятный прогноз психоневрологического развития ребенка в дальнейшем, нарушение когнитивной и эмоционально-волевой сфер, задержку психического развития, трудности в обучении, социализации, ухудшая качество его жизни, что в свою очередь требует привлечения специалистов нейропсихологического профиля с целью психологического сопровождения, коррекции и реабилитации пациента.

Несмотря на то, что во всех случаях окклюзия ликворопроводящих путей была устранена (интраоперационная визуализация, данные МРТ), у 1/3 пациентов гидроцефалия сохранялась, что свидетельствовало о гипорезорбтивном патогенезе патологического процесса и требовало дальнейшей хирургической коррекции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Берснев В.П. Опухоли мозжечка и IV желудочка головного мозга у детей. СПб: Изд-во «Фарос ПЛЮС», 2004. 166 с.
2. Гогорян С.Ф., Берснев В.П., Ким А.В. и др. Злокачественные опухоли головного мозга, сочетающиеся с гидроцефалией. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2008. № 4. С. 39–43.
3. Гринберг М.С. Нейрохирургия / пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 1008 с.
4. Ким А.В., Коммунаров В.В., Самочерных К.А., Харлампиев А.А. Диагностика и лечение гидроцефально-гипертензионного синдрома у детей с опухолями задней черепной ямки. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2005. № 1. С. 55–67.
5. Ким А.В., Космачев М.В., Еликбаев Г.М. и др. Особенности патогенеза, диагностики и хирургического лечения гидроцефалии у детей с опухолями спинного мозга. Нейрохирургия. 2010. № 1. С. 40–45.
6. Ким А.В., Самочерных К.А., Солтан П.С. и др. Особенности опухолей головного мозга и их хирургического лечения у детей первых 2 лет жизни. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2011. С. 68–72.
7. Самочерных К.А., Абрамов К.Б., Николаенко М.С. и др. Лечение больных с постгеморрагической гидроцефалией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т. 66. № 5. С. 97–104.
8. Хачатрян В.А., Ким Вон Ги, Ким А.В., Гогорян С.В. Гидроцефалии при опухолях головного и спинного мозга. Изд-во «Десятка», 2008. 256 с.
9. Хачатрян В.А., Самочерных К.А., Улитин А.Ю. Медуллобластома у детей (обзор литературы). Ч. 2. Комплексное лечение. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2014. № 2(40). С. 68–80.
10. Хачатрян В.А., Орлов Ю.А., Ким А.В. Осложнения клапанных ликворошунтирующих операций. СПб: ФБГУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» Минздрава России. 2013. 440 с.
11. Шмелева О.О., Хачатрян В.А., Ким А.В. Синдром мозжечкового мутизма после удаления опухоли ствола (описание клинического случая). Нейрохирургия и неврология детского возраста. № 1. 2013. С. 57–64.
12. Забродская Ю.М., Сидорин В.С., Николаенко М.С., Самочерных К.А. Опухолевая прогрессия диффузной срединной глиомы с альтерацией H3 K27 от пилоцитарной астроцитомы до глиобластомы. Архив патологии. 2022. Т. 84. № 6. С. 40–46.
13. Culley DJ, Berger MS, Shaw D, Geyer R. An analysis of factors determining the need for ventriculoperitoneal shunts after posterior fossa tumor surgery in children. Neurosurgery. 1994; 34:402–408.
14. Due-Tønnessen BJ, Helseth E. Management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumors: role of tumor surgery. Pediatr Neurosurg. 2007; 43:92–96.
15. Lin CT, Riva-Cambrin J.K. Management of posterior fossa tumors and hydrocephalus in children: a review. Childs Nerv Syst. 2015; 31:1781–1789. DOI 10.1007/s00381-015-2781-8.
16. Ostrom QT, Gittleman H., Xu J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. Neuro Oncol. 2016 Oct 1;18(suppl_5):v1–v75.
17. Santos de Oliveira R, Barros Jucá CE, Valera ET, Machado HR. Hydrocephalus in posterior fossa tumors in children. Are there factors that determine a need for permanent cerebrospinal fluid diversion? Childs Nerv Syst. 2008 Dec;24(12):1397–403.

Информация об авторах:

Федоров Евгений Вадимович, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии для детей № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шмелева Ольга Олеговна, клинический психолог отделения нейрохирургии для детей № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Степаненко Александр Витальевич, студент 6 курса ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Ким Александр Вонгиевич, к.м.н., заведующий отделением нейрохирургии для детей № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Fedorov Evgeniy V., neurosurgeon of the Department of Neurosurgery for Children No. 7, Almazov National Medical Research Centre;

Shmeleva Olga O., medical psychologist of the Department of Neurosurgery for Children No. 7, Almazov National Medical Research Centre;

Stepanenko Aleksandr V., 6th year student of Military Medical Academy named after S. M. Kirov;

Kim Aleksandr V., head of the Department of Neurosurgery for Children No. 7, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.14-002:616-006.04

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Савельева А. В., Жиленкова Ю. И., Симакова М. А., Сироткина О. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Савельева Анна Витальевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: aivanchikhina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 27.02.2024
и принята к печати 19.03.2024.

РЕЗЮМЕ

Онкологические больные подвержены повышенному риску венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), которые являются частой причиной смерти у данных пациентов. При этом максимальная частота ВТЭО приходится на опухоли центральной нервной системы, среди которых лидирующие позиции занимают опухоли глиального происхождения [1]. Исследования по выявлению лабораторных биомаркеров повышенного риска ВТЭО проводятся, но на сегодняшний день данные об их роли неоднозначны. Показано, что пациенты с мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы (IDH) подвержены меньшему риску ВТЭО, а сама мутация IDH связана с подавлением производства тканевого фактора (ТФ) и подопланина — наиболее изучаемых молекул, ответственных за возникновение тромбоэмболических осложнений в этой группе пациентов [2]. Основные специфические маркеры ВТЭО основаны на иммуногистохимических методах, выполнение которых возможно только при гистологическом исследовании опухолевого материала. Представляется актуальным поиск неинвазивных биомаркеров для оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений. В настоящем обзоре освещены имеющиеся сегодня в литературе данные по этой теме.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, глиобластома, изоцитратдегидрогеназа, подопланин, тканевый фактор.

Для цитирования: Савельева А.В., Жиленкова Ю.И., Симакова М.А., Сироткина О.В. Молекулярные механизмы венозных тромбоэмболических осложнений при глиальных опухолях центральной нервной системы. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(2):87-95. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-87-95. EDN: QWWNLG

MOLECULAR MECHANISMS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN GLIAL TUMORS

Savelyeva A. V., Zhilenkova Yu. I., Simakova M. A., Sirotkina O. V.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Savelyeva Anna V.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: aivanchikhina@mail.ru

Received 27 February 2024; accepted
19 March 2024.

ABSTRACT

Cancer patients are at increased risk of venous thromboembolic complications (VTE), which are the second leading cause of death in these patients. Moreover, the maximum incidence of VTE occurs in tumors of the central nervous system [1]. Research is being conducted to identify laboratory biomarkers of increased risk of VTE, but to date data on their role are ambiguous. Patients with a mutation in the isocitrate dehydrogenase (IDH) gene are at lower risk of VTE, and the IDH mutation is associated with suppression of the production of tissue factor (TF) and podoplanin, the most studied molecules responsible for the occurrence of thromboembolic complications [2]. The main specific markers of VTE are based on immuno-histochemical methods, which are possible only with histological examination of the tumor material. Therefore, it is important to find noninvasive biomarkers that could be used to assess the risk of venous thromboembolic complications. In this review, we will focus on highlighting the accumulated knowledge on this theme.

Key words: glioblastoma, isocitrate dehydrogenase, podoplanin, tissue factor, venous thromboembolic complications.

For citation: Savelyeva AV, Zhilenkova YuI, Simakova MA, Sirotkina OV. Molecular mechanisms of thrombotic complications in glial tumors. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(2):87-95. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-87-95. EDN: QWWNLG

Список сокращений: ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения; ТФ — тканевой фактор; ЦОК — циркулирующие опухолевые клетки; CLEC-2 — рецептор семейства лектиновых типа С; К; IDH1 — изоцитратдегидрогеназа 1.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования и тромбоз имеют общие патогенетические механизмы возникновения, что было показано еще в 1865 году Арманом Труссо. При онкологии взаимодействие опухолевых клеток с сосудистым эндотелием и компонентами коагуляционного каскада приводит к изменению внутрисосудистой среды на протромботическую и провоспалительную [3]. Гиперкоагуляция при раке увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, которые фактически возникают с большей частотой по сравнению с общей популяцией. К настоящему времени установлено, что до 20 % онкологических пациентов переносят венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) [4].

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) у онкологического пациента — собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен, венозную гангрену и тромбоэмболию легочной артерии. Ассоциированные с раком тромбозы увеличивают летальность и часто являются причиной отказа от хирургического вмешательства или химиотерапии, что неблагоприятно влияет на прогноз [4].

Механизмы развития ВТЭО у онкологических больных представляют собой многофакторный процесс, связанный как с самим пациентом (возраст, длительная иммобилизация, анамнез венозных тромбоэмболических событий, ожирение), так и с опухолью и лечением [5]. Частота развития ВТЭО в том числе зависит от локализации первичного очага и заметно увеличивается при метастазировании опухоли [6]. Наиболее тромбогенными являются злокачественные образования поджелудочной железы, почек, яичников, легких, органов желудочно-кишечного тракта и головного мозга [7]. Поскольку разные типы опухолей характеризуются разной частотой тромбоэмболических осложнений, это наталкивает на мысль о существовании специфических для разных опухолей механизмов тромбозов, при этом максимальная частота ВТЭО приходится на опухоли центральной нервной системы [1].

Прогнозирование ВТЭО является активно изучаемой областью, существуют шкалы оценки риска Khorana, Vienna, PROTECHT и CONKO, которые могут служить основой для принятия клинических

решений и доступны для предикции ВТЭО. Однако эти модели имеют неоднозначную эффективность и требуют дальнейшей доработки для улучшения выявления пациентов с высоким риском ВТЭО. Так, в одном проспективном когортном исследовании на группе онкологических пациентов сравнивались прогностические свойства шкал Khorana, Vienna, PROTECHT и CONKO [8]. Авторы заключили, что результаты прогнозирования не соответствовали истинной частоте развития ВТЭО. Таким образом, неоднозначность данных указывает на необходимость дальнейшего изучения явных механизмов и поиска биомаркеров, которые могут быть использованы для разработки более уточненных и, возможно, даже специфических для типа рака моделей прогнозирования риска.

ФАКТОРЫ ВТЭО ПРИ ГЛИОБЛАСТОМАХ

Глиобластомы (Grade IV по классификации ВОЗ) являются наиболее агрессивными глиальными опухолями ЦНС, характеризующимися самым низким процентом выживаемости за счет как рецидивирования заболевания, так и большого числа ВТЭО [9, 10]. В связи с этим имеющиеся в настоящий момент подходы к стратификации риска ВТЭО у пациентов с глиобластомами и другими опухолями ЦНС предлагают помимо факторов риска, связанных с пациентом, выделять факторы, ассоциированные с опухолью и лечением.

К факторам, непосредственно связанным со опухолью, относят степень ее злокачественности, большой размер, наличие тромбоза прорастающих опухоль сосудов по данным визуализирующих методик, а также отсутствие мутации в гене изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1), выявляемое при морфологическом исследовании интраоперационного образца. Установлено, что IDH1-мутированные раковые клетки экспрессируют высокие уровни D-2-гидроксиглутарата — молекулы, ингибирующей агрегацию тромбоцитов [11]. Среди факторов, ассоциированных с лечением, выделяют биопсию опухоли, ее субтотальную резекцию, использование кортикостероидов, лучевой и химиотерапии. Среди лабораторных данных предлагается обращать внимание на уровень D-димера, тромбоцитов и лейкоцитов [12].

Несмотря на выделенные факторы риска ВТЭО, валидированные шкалы расчета общего риска для пациентов с глиальными опухолями пока отсутствуют, а сложности профилактики также связаны с высокой вероятностью геморрагических осложнений вследствие нейрохирургического лечения.

В связи с этим поиск информативных лабораторных маркеров, которые могли бы с высокой чувствительностью и специфичностью предсказать риск ВТЭО и которые можно было бы использовать для мониторинга терапии антикоагулянтами, продолжается.

Так, в одном крупном проспективном исследовании Thaler J. и соавторы (2014) анализировали биомаркеры для прогнозирования венозной тромбоэмболии у пациентов с глиомами [13]. Изучали тромбоэмболические исходы у 141 пациента с глиомой высокой степени злокачественности, и у 24 (17 %) больных произошел эпизод ВТЭО в 12-месячный период наблюдения. При этом связь с риском развития ВТЭО была обнаружена для следующих параметров: количества лейкоцитов, количества тромбоцитов, Р-селектина, активности фактора VIII и D-димера. В результате лучшая модель оценки риска включала растворимый Р-селектин и низкое количество тромбоцитов. Авторы предположили, что активация глиомой тромбоцитарного гемостаза привела к увеличению растворимого Р-селектина и снижению количества тромбоцитов.

В другом исследовании авторы сделали вывод о том, что скрининг для раннего выявления бессимптомной ВТЭО у нейрохирургических пациентов может быть осуществлен при помощи определения D-димера в плазме крови [14]. A Posch с соавторами (2020) продемонстрировали, что динамическое исследование D-димера может способствовать персонализированной оценке риска ВТЭО у онкологических пациентов (в том числе с глиобластомой): удвоение уровня D-димера в динамике относительно исходного значения было связано с увеличением риска ВТЭО в 2,8 раза (отношение рисков = 2,78, 95 % ДИ, 1,69–4,58, $P < 0,0001$), в то время как у пациентов без ВТЭО уровень D-димера оставался постоянным (167 пациентов, D-димер измерялся исходно и во время 602 последующих посещений). Этот результат не зависел от установленных факторов риска ВТЭО [15].

Кроме того, активно изучается роль тромбоцитов и их влияние на микроокружение глиомы. Многогранное взаимодействие с иммунными клетками говорит об интересной перспективе для тромбоцитов с точки зрения иммунотерапевтических подходов к злокачественной глиоме. Помимо измерения количества тромбоцитов, в последнее десятилетие стало популярным оценивать функцию тромбоцитов в контексте злокачественных заболеваний [16]. Так, было продемонстрировано, что высвобождение содержимого гранул хранения тромбоцитов оказывает мощный ангиогенный эффект на эндотелиальные клетки. Кроме того, стимуляция тромбоцитов АДФ и тромбином (одними из главных

активаторов тромбоцитов) приводит к значительно более высокому уровню фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) — важного проонкогенного сигнального белка, у пациентов с глиобластомой по сравнению со здоровыми людьми [17]. Хотя полученные результаты являются предварительными, они побуждают к дальнейшим исследованиям для выяснения биологической значимости тромбоцитов для скрининга пациентов с глиомами и проспективных исследований с использованием анти-VEGF терапии для оптимизации лечения.

ПОДОПЛАНИН И ВТЭО

В экспериментальных работах показана роль в канцерогенезе гликопротеина подопланина при глиобластомах. Подопланин является трансмембранным сиаломуциноподобным гликопротеином I типа, который при взаимодействии с рецептором CLEC-2 (рецептор семейства лектиновых, англ. C-type lectin-like receptor) на тромбоцитах активирует их. Данный гликопротеин в норме экспрессируется во многих клетках, таких как гломерулярные подоциты, альвеолоциты I типа, мезотелиальные клетки, клетки глии, фибробластные ретикулярные клетки, но не в эндотелии кровеносных сосудов [18]. Однако при патологическом состоянии индуцируется эктопическая экспрессия подопланина, что приводит к адгезии тромбоцитов с последующим тромбозом и воспалением [19]. Так, в одном исследовании на мышах авторы показали, что во время венозного тромбоза в стенке сосуда повышается экспрессия подопланина [20]. Таким образом, взаимодействие подопланин–CLEC-2 может играть главную роль в тромбовоспалении и лишь минимальную роль — в нормальном гемостазе.

Исследование на мышинных моделях также показало, что клетки глиобластомы высвобождают подопланин в виде микровезикул, и повышенный уровень подопланина в плазме был измерен при помощи иммуноферментного анализа [21]. В этом же исследовании помимо экспрессии подопланина в плазме мышей наблюдали повышенный уровень маркера активации тромбоцитов PF4 и снижение количества тромбоцитов. Другие авторы показали, что мыши, несущие опухоль меланомы человека, экспрессирующую подопланин, имели повышенную частоту развития венозного тромбоза, которая могла быть уменьшена с помощью антител, блокирующих подопланин [22]. В совокупности данные исследования демонстрируют, что один из основных путей, по которому опухоли головного мозга увеличивают риск ВТЭО, заключается в экспрес-

сии подопланина с последующей активацией тромбоцитов через CLEC-2.

В исследованиях на людях показано, что экспрессия подопланина опухолью коррелирует с плохим прогнозом в отношении ВТЭО [23]. Авторы статьи методом иммуногистохимии окрасили 213 образцов опухоли головного мозга пациентов, которые наблюдались в течение двух лет. Оказалось, что больные без экспрессии подопланина имели 5 % риск ВТЭО, в то время как у лиц с экспрессией подопланина риск возрастал до 25 %. Кроме того, у пациентов с опухолями, экспрессирующими подоплантин, наблюдалось более низкое количество тромбоцитов, что связывают с тромбоцитопенией потребления и внутриопухолевыми тромбозами, и повышенный уровень D-димера в плазме крови. В литературе можно также найти данные об экспрессии подопланина в глиомах высокой степени злокачественности и ее связи со злокачественным прогрессированием, включая эпителиально-мезенхимальный переход, метастазирование и инвазию [24].

Возможно, подоплантин действительно является тем самым недостающим звеном между опухолью и риском тромбообразования у пациентов с первичными опухолями головного мозга. Однако остается неясным, как экспрессия подопланина в опухолевой ткани головного мозга вызывает тромбоз в отдаленных участках, в системе глубоких вен ног и легочную эмболию. Учитывая нынешний уровень знаний, мы предлагаем несколько возможных объяснений: у пациентов с опухолями головного мозга подоплантин может попадать в кровоток либо в растворимой функционально неактивной форме, либо в составе микровезикул, выделенных опухолью.

Так, подоплантин обнаружен в микровезикулах, секретируемых опухолевыми клеточными линиями [25], а циркулирующие микровезикулы связаны с венозной тромбоземболией у онкологических больных (рис. 1) [26]. Данные, полученные при помощи проточной цитометрии, показали, что в плазме пациентов с колоректальным раком и раком поджелудочной железы подоплантин высвобождается как компонент внеклеточных везикул [27]. В то же время связь между количеством циркулирующих везикул и риском ВТЭО у онкологических больных не установлена.

Растворимая форма подопланина может выделяться в кровоток с поверхности клеток, экспрессирующих подоплантин, и к настоящему времени появился целый ряд исследований уровня растворимого подопланина в крови [28, 29]. Cueni L. N. и коллеги (2010) сообщили, что целевая экспрессия эктодомена подопланина в эпидермисе трансгенных мышей позволяет белку проникать в кровоток и индуциру-

ет микротромбы и тромбоцитопению со случайными кровоизлияниями со смертельным исходом [30]. Однако в большинстве исследований не была продемонстрирована связь между уровнем растворимого подопланина и его экспрессией в опухоли или риском развития ВТЭО, что, по всей видимости, может быть связано с экспрессией подопланина различными тканями, а не только опухолью.

Помимо этого, в крови пациентов с глиобластомой часто обнаруживаются циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) и, таким образом, ЦОК, экспрессирующие подоплантин, могут отделяться от первичной опухоли и попадать в кровоток [31]. Так, в исследовании Gi T. и соавторов (2023) сравнивались гистопатологические особенности тромбов у пациентов с венозными тромботическими осложнениями при онкологии и без нее. Было показано, что клеточные кластеры раковых клеток в тромбах наблюдались в 27,5 % случаев тромбоза глубоких вен и 29,5 % случаев легочной эмболии. При этом в 44 % тромбов иммуногистохимически определялась экспрессия подопланина [32].

В связи с вышеизложенными фактами, изучение роли подопланина в патогенезе ВТЭО при глиальных опухолях представляется перспективным направлением. Однако вопрос: влияет ли подоплантин на развитие тромбозов напрямую или косвенно — за счет участия в канцерогенезе, и может ли его определение в крови (в растворимой форме или на внеклеточных везикулах) или в опухоли быть маркером риска ВТЭО, остается открытым.

ТФ и ВТЭО

Следующей молекулой, которая активно изучается при ВТЭО у пациентов с глиомами, является тканевой фактор (ТФ). Опухолевые клетки непосредственно активируют гемостаз, экспрессируя большое количество ТФ, способствуя генерации тромбина и облегчая отложение фибрина, создавая микросреду в твердых опухолях, которая защищает раковые клетки от атаки иммунной системы [3].

Высвобождение ТФ не только активирует гемостаз, но и приводит к событиям, имеющим решающее значение для прогрессирования рака, таким как выживание и инвазия клеток, а также процессы ангиогенеза. Данные процессы происходят через активацию рецепторов, активируемых протеазами (англ. *Protease-activated receptors, PARs*), экспрессируемых опухолевыми и эндотелиальными клетками [33]. Цитоплазматический домен тканевого фактора, по сути, участвует в распространении внутриклеточной сигнализации, влияя на поведение раковых клеток. В частности, комплекс ТФ/

фактор VII протеолитически активирует PAR-2, а сформированный комплекс ТФ-фактор VII-PAR-2 направляет экспрессию метастазов опухоли. Данный комплекс регулирует выживание и миграцию клеток, вызывая в то же время высвобождение про-онкогенов, таких как VEGF, а также ИЛ-8 [34].

Сообщается, что транспорт ТФ осуществляется при помощи микровезикул, приводя к активации коагуляционного каскада (рис. 1) [35]. Более высокие уровни микровезикул с ТФ ассоциированы с более высоким риском ВТЭО у онкологических больных и коррелируют с уровнями D-димера и другими биомаркерами активации коагуляции [36]. Был также исследован уровень активности циркулирующих микровезикул с ТФ у пациентов с опухолью головного мозга. Как и ожидалось, более высокий уровень активности микровезикул с ТФ наблюдался у лиц с глиобластомой дикого

типа IDH1 по сравнению с пациентами с мутантной формой IDH1 [11].

С другой стороны, в проспективном когортном исследовании Thaler J. с соавторами (2012) не обнаружили никакой связи между активностью микровезикул, экспрессирующих ТФ, и ВТЭО у больных с различными типами опухолей, в том числе у 119 пациентов с глиобластомой [37]. Тем не менее, данное исследование имело гораздо более длительное время наблюдения (2 года) по сравнению с другими.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ ГЛИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ИХ СВЯЗЬ С ВТЭО

Как было сказано выше, больные с глиомами с мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы имеют более низкий риск ВТЭО, чем пациенты без данной

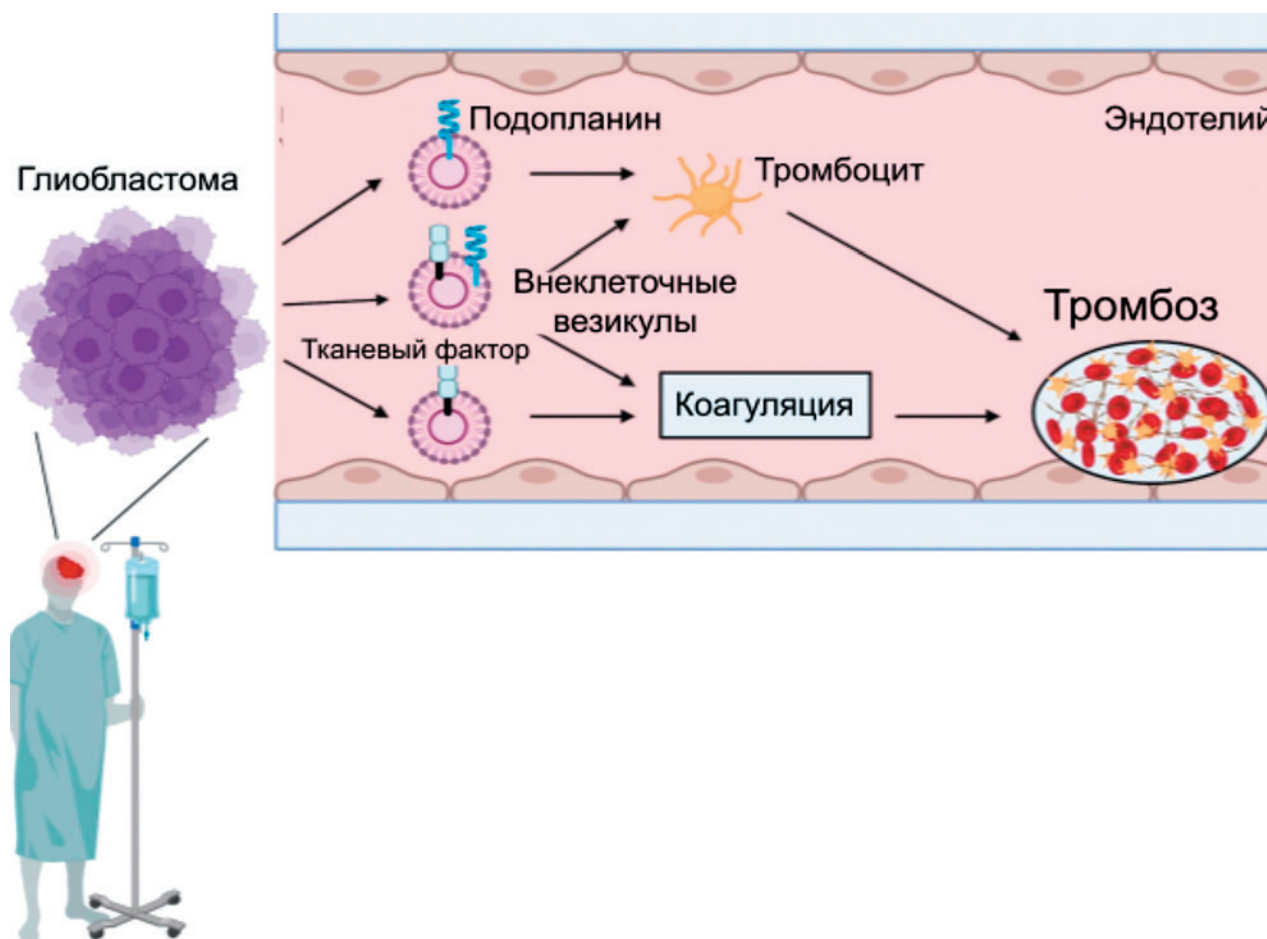


Рис. 1. Основные механизмы ВТЭО у пациентов с глиобластомой (адаптировано из Jasmin J, et al. Epidemiology, biology, and management of venous thromboembolism in gliomas: An interdisciplinary review, 2023)

Figure 1. The main mechanisms of venous thromboembolic complications in patients with glioblastoma

мутации [38]. Исследования предлагают объяснение этому факту. В норме данный фермент в цикле трикарбоновых кислот катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата с образованием α -кетоглутарата. В глиомах, мутантных по IDH, вместо α -кетоглутарата синтезируется D-2-гидроксиглутарат (D2HG) и потребляется NADPH вместо его синтеза [39]. D2HG ингибирует ферменты, которым обычно необходим α -кетоглутарат в качестве кофактора, такие как диоксигеназы, которые деметилируют ДНК и гистоны [40]. Таким образом, опухоли с мутацией IDH имеют больше ДНК и метилирования гистонов по сравнению с их аналогами дикого типа [41]. Важно отметить, что экспрессия ТФ и подопланина выше в опухолях с диким типом IDH по сравнению с теми, которые содержат мутированный IDH1 [42]. Высокие уровни циркулирующих ТФ и подопланина, как было показано выше, могут увеличить риск ВТЭО. Было также показано, что снижение экспрессии ТФ из-за метилирования генов, опосредованного мутантной формой IDH, может способствовать снижению риска ВТЭО при глиомах. Так, Unruh D. с соавторами (2016) продемонстрировали, что мутации *IDH1/2* связаны со снижением мРНК тканевого фактора и экспрессии белка в глиоме из-за гиперметиличивания гена *F3* (обозначение гена, кодирующего ТФ) [11]. Опухолевые клетки непосредственно активируют гемостаз, экспрессируя ТФ, который способствует генерации тромбина и образованию фибрина [3].

Несмотря на данные о сильной клинической связи между экспрессией подопланина и риском венозных тромбоэмболических осложнений, относительная важность влияния тканевого фактора против подопланина в контексте глиом еще не установлена, и не может быть исключен их синергизм [42]. В одном исследовании, которое непосредственно сравнивало циркулирующие предоперационные уровни ТФ и подопланина с послеоперационными ВТЭО, повышенный уровень ТФ, но не подопланина, был ассоциирован с повышенным риском тромботических осложнений [43]. В то же время было показано, что уровни растворимого рецептора CLEC-2 в плазме у пациентов с глиомами IDH дикого типа были значительно выше, чем в группе с низкой экспрессией подопланина или без нее у лиц с мутантным IDH [44]. Кроме того, у пациентов с глиомами IDH дикого типа индекс C2PAC (отношение уровня растворимого рецептора CLEC-2 к количеству тромбоцитов) у пациентов с ВТЭО был значимо выше, чем у больных без ВТЭО. Таким образом, авторы предполагают, что индекс C2PAC является потенциальным маркером для выявления риска ВТЭО у пациентов с глиобластомой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, опухоли глиального происхождения характеризуются гиперкоагуляционным состоянием крови, ассоциированным с молекулярным типом опухоли, процессами прогрессирования и метастазирования. Помимо таких известных лабораторных маркеров венозных тромбозов, как D-димер и тканевой фактор, на сегодняшний день получены данные о роли подопланина в реализации ВТЭО. В этой связи дальнейшее изучение его роли в патогенезе тромбообразования является перспективным направлением наравне с поиском простых лабораторных маркеров риска ВТЭО при глиальных опухолях центральной нервной системы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Khorana AA, et al. Cancer-associated venous thromboembolism //Nature Reviews Disease Primers. 2022. Vol. 8. No. 1. P. 11.
2. Jo J, et al. Epidemiology, biology, and management of venous thromboembolism in gliomas: An interdisciplinary review //Neuro-oncology. 2023. P. noad059.
3. Falanga A, Marchetti M, Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis // Thrombosis research. 2015. Vol. 135. P. S8–S11.
4. Сомонова О.В. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных // Злокачественные опухоли. 2021. Vol. 11. No. 3S2–2. P. 145–155.
5. ESC Scientific Document Group et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) //European heart journal cardiovascular Imaging. 2022. Vol. 23. No. 10. P. E333–E465.
6. Lyman GH, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer //Blood advances. 2021. Vol. 5. No. 4. P. 927–974.
7. Khorana AA, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients //Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2007. Vol. 110. No. 10. P. 2339–2346.

8. van Es N, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study // *haematologica*. 2017. Vol. 102. No. 9. P. 1494.
9. Lyman GH, Carrier M, Ay C. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer (vol 5, pg 927, 2021) // *Blood advances*. 2021. Vol. 5. No. 7. P. 1953–1953.
10. Ostrom QT, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016 // *Neuro-oncology*. 2019. Vol. 21. No. Supplement_5. P. v1–v100.
11. Unruh D, et al. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas // *Acta neuropathologica*. 2016. Vol. 132. P. 917–930.
12. Riedl J, Ay C. Venous thromboembolism in brain tumors: risk factors, molecular mechanisms, and clinical challenges // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers, 2019. Vol. 45. No. 04. P. 334–341.
13. Thaler J, et al. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas // *Neuro-oncology*. 2014. Vol. 16. No. 12. P. 1645–1651.
14. Aishima K, Yoshimoto Y. Screening strategy using sequential serum D-dimer assay for the detection and prevention of venous thromboembolism after elective brain tumor surgery // *British Journal of Neurosurgery*. 2013. Vol. 27. No. 3. P. 348–354.
15. Posch F, et al. Dynamic assessment of venous thromboembolism risk in patients with cancer by longitudinal D-Dimer analysis: A prospective study // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 18. No. 6. P. 1348–1356.
16. Marx S, et al. The role of platelets in cancer pathophysiology: focus on malignant glioma // *Cancers*. 2019. Vol. 11. No. 4. P. 569.
17. Di Vito C, et al. Platelets from glioblastoma patients promote angiogenesis of tumor endothelial cells and exhibit increased VEGF content and release // *Platelets*. 2017. Vol. 28. No. 6. P. 585–594.
18. Ugorski M, Dziegiel P, Suchanski J. Podoplanin-a small glycoprotein with many faces // *American journal of cancer research*. 2016. Vol. 6. No. 2. P. 370.
19. Suzuki-Inoue K. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin // *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2019. Vol. 2019. No. 1. P. 175–181.
20. Payne H, et al. Mice with a deficiency in CLEC-2 are protected against deep vein thrombosis // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017. Vol. 129. No. 14. P. 2013–2020.
21. Tawil N, et al. Glioblastoma cell populations with distinct oncogenic programs release podoplanin as pro-coagulant extracellular vesicles // *Blood advances*. 2021. Vol. 5. No. 6. P. 1682–1694.
22. Wang X, et al. Blocking podoplanin inhibits platelet activation and decreases cancer-associated venous thrombosis // *Thrombosis Research*. 2021. Vol. 200. P. 72–80.
23. Riedl J, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017. Vol. 129. No. 13. P. 1831–1839.
24. Mir Seyed Nazari P, et al. Combination of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH 1) mutation and podoplanin expression in brain tumors identifies patients at high or low risk of venous thromboembolism // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018. Vol. 16. No. 6. P. 1121–1127.
25. Carrasco-Ramírez P, et al. Podoplanin is a component of extracellular vesicles that reprograms cell-derived exosomal proteins and modulates lymphatic vessel formation. *Oncotarget*. 2016; 7:16070.
26. Falanga A, et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017; 118:79–83.
27. Mege D, et al. The origin and concentration of circulating microparticles differ according to cancer type and evolution: A prospective single-center study. *International journal of cancer*. 2016; 138:939–948.
28. Zhao X, et al. Plasma soluble podoplanin is a novel marker for the diagnosis of tumor occurrence and metastasis // *Cancer science*. 2018. Vol. 109. No. 2. P. 403–411.
29. Zhu X, et al. The detection of plasma soluble podoplanin of patients with breast cancer and its clinical signification // *Cancer Management and Research*. 2020. P. 13207–13214.
30. Cueni LN, et al. Podoplanin-Fc reduces lymphatic vessel formation in vitro and in vivo and causes disseminated intravascular coagulation when transgenically expressed in the skin // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010. Vol. 116. No. 20. P. 4376–4384.
31. Chistiakov DA, Chekhonin VP. Circulating tumor cells and their advances to promote cancer metastasis and relapse, with focus on glioblastoma multiforme // *Experimental and molecular pathology*. 2018. Vol. 105. No. 2. P. 166–174.
32. Gi T, et al. Histopathological features of cancer-associated venous thromboembolism: presence of intrathrombus cancer cells and prothrombotic factors // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2023. Vol. 43. No. 1. P. 146–159.

33. Ruf W, et al. Tissue factor and cell signalling in cancer progression and thrombosis //Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011. Vol. 9. P. 306–315.

34. Lima LG, Monteiro RQ. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progression //Bioscience reports. 2013. Vol. 33. No. 5. P. e00064.

35. Nomura S, et al. Microparticles as biomarkers of blood coagulation in cancer //Biomarkers in cancer. 2015. Vol. 7. P. BIC. S30347.

36. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor–positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2013. Vol. 122. No. 11. P. 1873–1880.

37. THALER J, et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients //Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012. Vol. 10. No. 7. P. 1363–1370.

38. Burdett KB, et al. Determining venous thromboembolism risk in patients with adult-type diffuse glioma //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2023. Vol. 141. No. 11. P. 1322–1336.

39. Dang L, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate //Nature. 2009. Vol. 462. No. 7274. P. 739–744.

40. Xu W, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases //Cancer cell. 2011. Vol. 19. No. 1. P. 17–30.

41. Wang P, et al. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas //Oncogene. 2013. Vol. 32. No. 25. P. 3091–3100.

42. Tawil N, et al. Glioblastoma cell populations with distinct oncogenic programs release podoplanin as pro-coagulant extracellular vesicles //Blood advances. 2021. Vol. 5. No. 6. P. 1682–1694.

43. Burdett KB, et al. Determining venous thromboembolism risk in patients with adult-type diffuse glioma //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2023. Vol. 141. No. 11. P. 1322–1336.

44. Ando K, et al. Elevated ratio of C-type lectin-like receptor 2 level and platelet count (C2PAC) aids in the diagnosis of post-operative venous thromboembolism in IDH-wildtype gliomas //Thrombosis Research. 2023. Vol. 223. P. 36–43.

Информация об авторах:

Савельева Анна Витальевна, младший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Жиленкова Юлия Исмаиловна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Симакова Мария Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник-руководитель НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Savelyeva Anna V., Junior Researcher, Research Group of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Zhilenkova Yuliya I., PhD, Associate Professor of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Simakova Maria A., Candidate of Medicine, Head, Senior Researcher at the National Research Institute of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Sirotkina Olga V., D.Sc., professor of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616-07.271:616-008.9:616-089

СТЕНОЗ НА УРОВНЕ БОЛЬШОГО ЗАТЫЛОЧНОГО ОТВЕРСТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ: ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Степаненко А. В.¹, Денисова К. А.¹, Степаненко В. В.²,
Шаповалов А. С.³, Сысоев К. В.³, Ким А. В.³

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Corresponding author:

Степаненко Александр Витальевич,
Военно-медицинская академия имени
С. М. Кирова,
ул. Академика Лебедева, д. 6ж,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: av.step@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.2024

и принята к печати 21.03.2024.

ABSTRACT

Синдромы цервико-медуллярной компрессии и атлантоаксиальной дислокации являются доминирующими клиническими проявлениями мукополисахаридозов на краниовертебральном уровне. В обзоре приводится анализ зарубежных и российских литературных источников, касающийся современных аспектов диагностики, нейрохирургической коррекции стеноза на краниовертебральном уровне у пациентов с разными типами мукополисахаридозов. Представлены существующие хирургические подходы к определению показаний и выбору метода хирургического лечения, а также некоторые аспекты применения заместительной ферментной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Продемонстрировано многообразие вариантов хирургической коррекции поражений позвоночника на краниовертебральном уровне у пациентов с разными типами мукополисахаридозов, однако описанные рекомендации можно рассматривать с точки зрения традиций клиник или личного опыта хирургов, но не как признанные стандарты лечения. Требуется дальнейшее накопление отдельных наблюдений или клинических серий для проведения сравнительного анализа эффективности различных подходов на достаточно большом и однородном материале для определения стандартов диагностики и лечения краниовертебральной патологии у пациентов с мукополисахаридозами.

Ключевые слова: атлантоаксиальная нестабильность, атлантоаксиальная фиксация, краниовертебральная область, мукополисахаридоз, стеноз большого затылочного отверстия, цервико-медуллярная декомпрессия.

Для цитирования: Степаненко А.В., Денисова К.А., Степаненко В.В. и др. Стеноз на уровне большого затылочного отверстия у пациентов с мукополисахаридозом: диагностика и хирургическое лечение. Обзор литературы. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(2):96-105. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-96-105. EDN: QNXFZC

FORAMEN MAGNUM STENOSIS IN PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSES: DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT. REVIEW OF LITERATURE

Stepanenko A. V.¹, Denisova K. A.¹, Stepanenko V. V.²,
Shapovalov A. S.³, Sysoev K. V.³, Kim A. V.³

¹ Military medical academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² City Multifield Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Контактная информация:

Stepanenko Aleksandr V.,
Military medical academy named after
S. M. Kirov,
Akademika Lebedeva str., 6G, Saint
Petersburg, Russia, 194044.
E-mail: av.step@mail.ru

Received 20 February 2024; accepted
21 March 2024.

РЕЗЮМЕ

Cervico-medullary compression and atlantoaxial dislocation syndromes are the dominant clinical manifestations of mucopolysaccharidoses at the craniovertebral level. The review provides an analysis of international literary sources concerning modern aspects of diagnosis and neurosurgical correction of the foramen magnum stenosis in patients with different types of mucopolysaccharidoses. The existing surgical approaches to determining the indications and choosing the method of surgical treatment and some aspects of the use of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation are presented. A variety of options for surgical correction of pathology at the craniovertebral level have been demonstrated in patients with different types of mucopolysaccharidosis, however the described recommendations can be considered from the point of view of traditions of the hospitals or personal experience of surgeons, but not as recognized standards of treatment this pathology. Further accumulation of individual observations or clinical series is required to conduct a comparative analysis of the effectiveness of various approaches on a sufficiently large and homogeneous material to

determine standards for the diagnosis and treatment of craniovertebral junction pathology in patients with mucopolysaccharidoses.

Key words: atlantoaxial fixation, atlantoaxial instability, cervico-medullary decompression, craniovertebral level, foramen magnum stenosis, mucopolysaccharidosis.

For citation: Stepanenko AV, Denisova KA, Stepanenko VV, et al. Foramen magnum stenosis in patients with mucopolysaccharidoses: diagnosis and surgical treatment. Review of literature. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(2):96-105. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-96-105. EDN: QNXFZC

Список сокращений: ГАГ — гликозаминогликаны, ЗФТ — заместительная ферментная терапия, КТ — компьютерная томография, МВП — моторные вызванные потенциалы, МПС — мукополисахаридоз, МРТ — магнитно-резонансная томография, СМ — спинной мозг.

ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) относятся к лизосомальным болезням накопления, которые в свою очередь объединяют общую группу орфанных наследственных метаболических нарушений. Среди довольно большого числа заболеваний данной группы МПС встречаются несколько чаще, чем другие редкие патологии [1].

Заболеваемость различными типами МПС колеблется в зависимости от географического и этнического происхождения. По некоторым оценкам, она составляет от 1/25 000 до 1/30 000 новорожденных. Наиболее распространенным является МПС I типа и встречается с частотой от 0,69 до 1,66 на 100 000 новорожденных [2, 3]. К клиническим проявлениям МПС, помимо прочих, относят синдром цервико-медуллярной компрессии и атлантоаксиальную дислокацию. В своей работе мы приводим анализ литературы, касающийся некоторых аспектов диагностики и лечения данных синдромов у пациентов с МПС разного возраста, в частности, существующие подходы к определению показаний и выбору метода хирургического лечения [4, 5].

Поражение позвоночника встречается при большинстве МПС, хотя и с большой вариабельностью по частоте [6]. Аномалии позвоночника и основания черепа, а также отложение гликозаминогликанов (ГАГ) в мозговых оболочках и поддерживаю-

щих связках часто вызывают атлантоаксиальную нестабильность и/или дислокацию, которые могут привести к сдавлению нижних отделов ствола и верхних отделов спинного мозга (СМ) с развитием компрессионной миелопатии. Переходные анатомические зоны: краниовертебральная область и груднопоясничный отдел позвоночника, являются двумя основными анатомическими зонами, где встречается сдавление СМ [7–9].

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗНОВИДНОСТЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ

В зависимости от характера ферментативного дефекта выделяют несколько основных типов МПС:

МПС I типа вызывается дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы, включающего ген IDUA, расположенный на хромосоме 4p16. Это заболевание подразделяется на три гетерогенных фенотипа, называемых синдромами G. Hurler, G. Hurler–H. G. Scheie и H. G. Scheie. Дефицит фермента альфа-L-идуронидазы приводит к накоплению ГАГ в различных тканях организма, вызывая широко распространенную полиорганную дисфункцию [10]. Основные клинические проявления данного типа МПС: низкий рост, грубые черты лица, макроцефалия, макроглоссия, полные губы, густые сросшиеся брови, помутнение роговицы, глаукома, сообщающаяся гидроцефалия, сдавление СМ, туннельный синдром запястья, тугоухость различной степени выраженности, гепатоспленомегалия, обструкция дыхательных путей с последующим апноэ, заболевания сердечно-сосудистой системы, пупочные и паховые грыжи, контрактуры крупных и мелких суставов [7, 11].

К МПС II типа относится синдром С. Hunter, возникающий из-за снижения активности лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы, что связано с мутацией гена IDS в хромосоме Xq28 [10]. В результате прогрессирующего лизосомального накопления ГАГ в тканях и органах (печень, селезенка, сердце, кости, дыхательные пути) происходит нарушение функции клетки, включая изменение внутриклеточного гомеостаза кальция, нарушение аутофагии и воспаление. Данные процессы приводят к мультисистемным проявлениям заболевания с вовлечением опорно-двигательной, дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем [7, 12].

К МПС III типа относится синдром S. Sanfilippo, характеризующийся множественной ферментативной недостаточностью, которая включает гепаран-N-сульфатазу (IIIA), альфа-N-ацетилглюкозаминидазу (IIIB), альфа-глюкозаминидацетилтрансферазу (IIIC) и N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазу (IIID), вызывающей накопление гепарансульфата [10, 13]. По своим клиническим проявлениям варианты весьма схожи, но могут варьироваться в зависимости от фенотипа. Дети обычно достигают нормального роста, а внешние изменения не так явно выражены, как при других типах МПС. Кроме того, развивается макроглоссия и долихоцефалия, наблюдается увеличение волосистого покрова по всему телу [11].

МПС IV типа, или синдром L. Morquio бывает двух типов: тип IVA возникает из-за дефицита N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (мутация в гене GALNS, расположенном на 16q24 хромосоме), тип IVB (встречается крайне редко) возникает из-за дефицита фермента β-галактозидазы (мутация в гене GLB1, расположенном на 3p21 хромосоме) и сопровождается накоплением кератансульфата [10]. Результат накопления данных ГАГ приводит к системной скелетной дисплазии, включая низкий рост, нестабильность шейного отдела позвоночника со сдавлением СМ, килевидную деформацию груди, кифосколиоз, варусную деформацию нижних конечностей, гипермобильность суставов и аномальную походку. Имеется высокая частота сужения трахеи у детей и молодых взрослых с МПС IVA типа, тяжесть которого увеличивается с возрастом. Пациенты с тяжелой обструкцией трахеи подвержены риску смерти от апноэ во сне и сопутствующих осложнений [7, 14].

К МПС VI типа относится синдром P. Maroteaux–M. E. J. Lamy, возникающий в результате накопления дерматансульфата и хондроитин-4-сульфата, связанного с дефицитом фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (мутация в гене ARSB, расположенном на 5q11 хромосоме)

[10]. Классические клинические проявления синдрома представлены поражением костно-суставной системы с множественными дизостозами, низким ростом и двигательной дисфункцией. Кроме того, довольно часто отмечаются оториноларингологические и глазные проявления (помутнение роговицы), а также ородентальные аномалии. Наконец, при МПС VI типа присутствуют и другие признаки, такие как органомегалия и сердечно-дыхательная недостаточность, типичные для мукополисахаридозов в целом [7, 15–18].

В результате дефицита β-галактозидазы, связанного с мутацией в гене GUSB (7q11 хромосома), происходит накопление хондроитин-4-сульфата, хондроитин-6-сульфата, дерматан и гепарансульфатов, что приводит к МПС VII типа, или синдрому William S. Sly [10]. Клиническая картина и начало заболевания могут значительно различаться. У пациентов с проявлениями заболевания в детском возрасте обычно наблюдаются легкие скелетные аномалии, грубые черты лица и помутнение роговицы. Если заболевание проявляет себя при рождении, обычно отмечается низкий рост, скелетная дисплазия, гепатоспленомегалия, макроцефалия, гипертрофия десен, грыжи, частые ушные инфекции и когнитивные отклонения. Более того, водянка плода, аномальное скопление жидкости организма в нескольких тканях, является отличительной особенностью МПС VII типа [7, 19].

МПС IX типа, или синдром M. R. Natowicz является чрезвычайно редким из всех типов МПС и возникает из-за дефицита фермента гиалуронидазы, приводящего к накоплению гиалуронана (мутация в гене HYAL1, расположенном на 3p21 хромосоме) [10]. Первого пациента с синдромом M. R. Natowicz описали в 1996 г., с периакулярными образованиями мягких тканей и узловой гиперплазией, низким ростом и эрозиями вертлужной впадины, что является патогномичным признаком для данного типа МПС. Скелетные и суставные проявления часто встречаются при МПС IX типа в соответствии с биологической функцией гиалуронана. Другие симптомы могут включать низкий рост, кисты, частые ушные инфекции и расщелину нёба [11, 20].

АТЛАНТОАКСИАЛЬНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ И ДИСЛОКАЦИЯ — ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Выраженность нейроортопедических нарушений коррелирует с типом МПС и связана с активностью заболевания. Атлантоаксиальная нестабильность часто наблюдается при МПС IV типа, за ней следуют МПС VI и I типов. Груднопоясничный

кифоз является хорошо известным признаком МПС I типа, но также часто встречается при МПС II, IV и VI типов. Стеноз шейного отдела позвоночника широко диагностируется при всех типах МПС, за исключением МПС III типа [7, 9, 21].

Смещение атланта относительно аксиса может происходить кпереди, кзади, латерально или в комбинации. Для верификации и уточнения характера смещения используют боковые рентгеновские снимки, выполненные с функциональными пробами (сгибание/разгибание шейного отдела позвоночника) [7, 22]. Атлантоаксиальную нестабильность оценивают на рентгенограммах, используя тест ADI (atlantodental interval — атлантодентальный интервал). Значение ADI для диагностики нестабильности составляет $> 2,5$ – 3 мм для взрослых и $> 4,5$ – 5 мм для детей, а также его отличие более чем на 2 мм в боковой проекции при сгибании и разгибании [22, 23]. У многих пациентов с атлантоаксиальной нестабильностью, страдающих МПС IVA типа, наблюдается характерная аномалия — гипоплазия зубовидного отростка, или зубовидная кость. Наличие зубовидной кости способствует формированию атлантоаксиальной нестабильности, а при прогрессировании — атлантоаксиальной дислокации, что в свою очередь приводит к сдавлению СМ на краниовертебральном уровне [7–9].

Компрессия СМ между зубом С2 позвонка и задней дугой С1 при гиперфлексии и гиперэкстензии может вызвать базилярную инвагинацию, которая часто ведет к необратимым повреждениям СМ, дыхательной недостаточности с тетрапарезом и внезапной смерти пациента. Оценка гипоплазии зубовидного отростка С2 позвонка более информативна при компьютерной томографии (КТ), чем при магнитно-резонансной томографии (МРТ) или рентгенографии, поскольку последние не позволяют выявить отсутствие окостенения [24].

У некоторых пациентов с базилярной инвагинацией и увеличенными сосцевидными отростками затылочных костей, что типично для МПС IVA типа, уровень С1–С2 на боковых рентгенограммах визуализируется нечетко, что ограничивает полезность данного исследования [8].

СИНДРОМ СДАВЛЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА — ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Сдавление СМ является частым осложнением поражения позвоночника при МПС и затрагивает несколько уровней СМ, но чаще всего встречается на краниовертебральном уровне. Авторы сообщают, что существуют два этиопатологических механизма, объясняющих формирование сдавления

в области краниовертебрального перехода: стеноз позвоночного канала, связанный с очаговым или многоуровневым утолщением соединительной ткани внутри канала, вызванным отложением ГАГ в мозговых оболочках, задней продольной и желтой связках, а также атлантоаксиальная нестабильность и дислокация, связанные с дисплазией зубовидного отростка и слабостью связок [7, 8].

У большинства пациентов первым симптомом сдавления СМ является онемение обеих рук. Тест на разгибание считается положительным, если пациент чувствует онемение обеих рук при разгибании шеи [24]. Компрессия СМ на краниовертебральном уровне также вызывает неврологические нарушения, которые могут проявляться неустойчивой походкой, частыми падениями, слабостью верхних и нижних конечностей, дизестезией, дисфункцией мочевыделительной системы, параличом и может привести к внезапной смерти [25, 26]. МРТ является методом выбора при подозрении на стеноз позвоночного канала, поскольку позволяет визуализировать структуры позвоночника и их взаимоотношения со спинным мозгом с целью определения компрессии или выявления очага измененного МР-сигнала, верификация которых является абсолютным показанием к хирургической коррекции [22]. Mackenzie W. G. с соавторами считают, что минимально достаточное МРТ сканирование включает взвешенные T1- и T2-изображения, полученные в аксиальной и сагиттальной плоскостях. При этом необходимо визуализировать весь позвоночный канал в зоне сканирования, включив в исследование область от задней черепной ямки до середины крестообразного возвышения внутренней поверхности затылочной кости [27]. Патогномичным признаком абсолютного стеноза шейного отдела позвоночника по данным МРТ является отсутствие «ликворной прослойки» вокруг СМ [26]. Объем резервных ликворных пространств позвоночного канала в аксиальной плоскости на уровне С1 позвонка, в соответствии с правилом Steele (правило «трех третей»), должен занимать 1/3. При изменении этих соотношений по данным МРТ констатируется атлантоаксиальная дислокация [28].

Динамическая МРТ (сгибание/разгибание), которую Charrow J. с соавторами рекомендуют проводить каждый год, является весьма информативным методом исследования, поскольку позволяет оценить степень и протяженность стеноза шейного отдела позвоночника. Сагиттальная и аксиальная проекции при МРТ в T2-взвешенных изображениях при сгибании/разгибании могут дать полезную информацию для проведения предопераци-

онного планирования (оценка резервного для СМ пространства), при этом целесообразно заранее проверить допустимые пределы сгибания и разгибания шейного отдела позвоночника. Необходимо помнить, что любая процедура, при которой проводят манипуляции с головой и шеей пациента под наркозом, сопряжена с риском повреждения СМ и представляет опасность для жизни [29].

При необходимости выполнения КТ в раннем возрасте используются соответствующие костные и мягкотканые фильтры визуализации, которые обеспечивают точное измерение костной части позвоночного канала, помогают оценить плотность мягкотканых компонентов зоны стеноза, а также позволяют продемонстрировать дисплазию хряща зуба С2. Данные КТ дают возможность более точно оценить участие зуба С2 в формировании стеноза шейного отдела позвоночника. Точное измерение костных структур (оценка размера и плотности ножек) должно быть выполнено на этапе предоперационного планирования. Несмотря на высокую информативность, КТ предполагает воздействие большой дозы радиации, по этой причине исследование следует проводить с осторожностью у маленьких детей [22, 26].

Перед хирургическим вмешательством рекомендуется проведение КТ-ангиографии для определения хода позвоночных артерий на уровне С1 и С2 позвонков, так как позвоночная артерия может иметь высокое расположение (*high-riding vertebral artery*) ввиду индивидуальных анатомических особенностей, что особенно важно для пациентов с пороками развития, а также для измерения ножек дуги С2 позвонка с целью оценки возможности применения транспедикулярных винтов С1/С2. Если по данным КТ-ангиографии выявляется аномалия хода позвоночной артерии или величина ножек дуги С2 не позволяет использовать транспедикулярные винты, это заранее учитывается при выборе метода фиксации [26].

ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ И МЕТОДЫ

Хирургическое лечение должно включать решение двух задач: декомпрессию СМ и стабилизацию краниовертебрального отдела. Liu H. T. и соавторы полагают, что из-за редкой встречаемости мукополисахаридозов не существует единого мнения относительно показаний и сроков хирургического вмешательства, однако на основании их личного анализа и клинического опыта они предложили выделить ряд показаний. К ним относятся: усиление компрессии СМ на шейном уровне при МРТ

с верификаций (или без нее) очага измененного МР-сигнала, признаки нестабильности шейного отдела на КТ или рентгенограммах при динамическом исследовании сгибания/разгибания в боковой проекции, прогрессирующие клинические неврологические признаки при отсутствии отрицательной динамики по данным рентгенологического исследования. Также у детей с отсутствием зубовидного отростка хирургическое вмешательство должно проводиться незамедлительно, поскольку данное состояние сопряжено с высоким риском атлантаксиального вывиха [26].

По опыту Giussani С. и соавторов, хирургическое вмешательство показано в случаях выраженного сужения позвоночного канала и полной облитерации перимедуллярных субарахноидальных пространств (САП) < 1 мм, уменьшения размеров позвоночного канала на уровне С1 и С2 позвонков более чем на 50 % и МРТ признаков нестабильности (стеноз позвоночного канала и сдавление СМ). Более того, у очень маленьких пациентов они рекомендуют отложить время операции до 3 лет, чтобы добиться достаточного созревания кости. Авторы полагают, что задняя декомпрессия на уровне краниовертебральной области может быть достаточной лишь у отдельных взрослых пациентов с полностью оссифицированным зубом и отсутствием рентгенологических признаков нестабильности. Они рекомендуют выполнение задней декомпрессии СМ и С0–С1–С2 спондилодеза в большинстве случаев, поскольку все пациенты с МПС имеют конститутивную слабость соединительной ткани даже при отсутствии подозрительной рентгенологической картины (за исключением болезни L. Morquio). При задней декомпрессии СМ на краниовертебральном уровне требуется удаление заднего полукольца С1, края затылочной кости, утолщенной желтой связки, что может усугубить нестабильность краниовертебрального перехода [25, 30].

Многие авторы рекомендуют сочетать переднюю (микрохирургическую трансоральную или эндоскопическую трансназальную) декомпрессию СМ на краниовертебральном уровне с окципито-спондилодезом (С0–С2 или С0–С3–С4–С5) пациентам с МПС IVA типа [31–33].

Goel A. представляет свою персональную серию больных, прооперированных по авторской методике, с применением distraction и межфасеточной фиксации С1–С2. В этой серии никому из пациентов не выполнялась задняя декомпрессия, а сдавление устранялось посредством фасеточной (С1–С2) distraction, что позволяло низвести зуб С2 из большого затылочного отверстия вниз и зафиксировать [34].

В тех случаях, когда необходимо выполнить протяженную заднюю декомпрессию, то методом выбора является ламинопластика шейного отдела позвоночника, чтобы в дальнейшем избежать нестабильности и фиброза по сравнению с тотальной ламинэктомией [24].

Использование различных модификаций трансартрикулярной и транспедикулярной винтовой фиксации C1–C2 активно применяется с 1970-х гг. Эти технологии обеспечивают прочную интраоперационную фиксацию оперируемых позвоночно-двигательных сегментов и способствуют формированию артродеза [26].

Goel A. и соавторы использовали конструкцию (C1 lateral mass–C2 pars), соединенную задними шейными пластинами, для достижения задней фиксации, а Harms J. и коллеги затем модифицировали методику Goel A. Harms J. использовал пары винтов для фиксации в боковые массы C1 и транспедикулярно в C2 позвонки, соединенные вертикально стержнями, для достижения жесткой фиксации. Эта технология обеспечивает надежную интраоперационную фиксацию и снижает риск интраоперационных повреждений C2 корешка и позвоночной артерии. Методика по Harms J. получила широкое признание у спинальных хирургов во всем мире и считается золотым стандартом [26, 34, 35].

Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг с использованием соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) и моторных вызванных потенциалов (МВП) является стандартом при хирургическом лечении этой категории пациентов, что обеспечивает безопасность хирургического вмешательства. Нейрофизиологические изменения во время операции могут свидетельствовать о прямом повреждении СМ или его сосудов, ишемии из-за гипотензии, потери крови, применения анестетиков или изменения положения. Раннее выявление этих изменений может предотвратить необратимые неврологические повреждения [21].

Транскраниальные МВП активируют двигательные пути и вызывают регистрируемое двигательное сокращение (мышечный МВП) и потенциал действия нерва (D-волна). При спинальной хирургии потеря мышечного МВП без изменения зубца D более чем на 50 % связана только с преходящим неврологическим дефицитом. Регистрация D-волны затруднена, и уменьшение амплитуды на 50 % и более предложено считать значительным [22].

Больные, страдающие МПС, относятся к числу наиболее сложных с анестезиологической точки зрения и требуют тщательной предоперационной подготовки, так как инфильтрация ГАГ может вызывать стеноз трахеи. Следует помнить о специфических

клинических проявлениях у таких пациентов (ограниченное открывание рта, макроглоссия, короткий и ригидный шейный отдел позвоночника, гипертрофированные миндалины и надгортанник, обильное слюноотделение), что обусловлено отложением ГАГ в мягких тканях и слизистых оболочках [7, 36–38]. Использование гибкой бронхоскопии верхних и нижних дыхательных путей во время анестезиологического обеспечения показало, что наиболее частыми (72 %) местами отложения ГАГ были верхние дыхательные пути, в 31 % выявлена ларингомаляция [39].

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ

Существующие в настоящее время методы консервативного лечения МПС включают в себя терапию гемопоэтическими стволовыми клетками, заместительную ферментную терапию (ЗФТ), таргетную генную терапию и субстрат-депривационную терапию. Хотя во всех указанных подходах был достигнут тот или иной прогресс, клинически одобренные методы лечения МПС в настоящее время ограничиваются трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ЗФТ [40].

Внутривенная заместительная ферментная терапия приводит к частичному ответу со стороны мягких тканей и улучшению повседневной активности пациентов с МПС I, II, IVA, VI и VII типов. Но поскольку истинный фермент не проникает через гематоэнцефалический барьер, то ЗФТ оказывает очень ограниченное влияние на аваскулярные поражения костей, хрящей и центральную нервную систему (ЦНС). В настоящее время проводятся клинические исследования по оценке эффективности интратекального введения через систему Ommaya при ЗФТ. ТГСК является стандартом лечения пациентов с МПС I типа в возрасте до 2 лет или без поражения ЦНС и обеспечивает терапевтический эффект у пациентов с МПС II, IVA, VI и VII типов, особенно при лечении на ранней стадии заболевания [41].

Несмотря на то, что данные методы имеют некоторые преимущества в замедлении прогрессирования заболевания, у них также есть ряд ограничений. ЗФТ сопряжена с необходимостью еженедельных инъекций, ввиду короткой циркуляции препарата в крови и ограниченного проникновения в очаги поражения костного аппарата и ЦНС. ТГСК является более эффективным методом, однако может применяться не у всех пациентов из-за ограниченной доступности подходящих доноров и риска

смертности, обусловленного реакцией «трансплантат против хозяина», инфекционными заболеваниями и рядом других осложнений [41].

Nakamura-Utsunomiya A. и коллеги показали, что у ребенка с МПС IVA типа в течение второго года ЗФТ развилась компрессия СМ на уровне С1 позвонка с последующей нестабильностью атлантоаксиального сустава. Первым этапом проведена декомпрессионная операция, и только позже была выполнена инструментальная фиксация, поскольку костные структуры изначально были слишком малы из-за возраста пациента. Авторы предлагают последовательность в сроках применения хирургического лечения и ЗФТ у таких пациентов [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование стеноза на уровне большого затылочного отверстия наиболее характерно для пациентов с мукополисахаридозами IV и VI типов. Наиболее драматичными клиническими проявлениями характеризуется цервико-медулярная компрессия на уровне большого затылочного отверстия. Это вполне объяснимо с точки зрения теории отложения ГАГ в мозговых оболочках и суставно-связочном аппарате, что приводит к формированию атлантоаксиальной дислокации, компрессионной миелопатии с возможным развитием каскада порой несовместимых с жизнью осложнений. Хирургическая коррекция при мукополисахаридозах абсолютно показана пациентам с клиническими проявлениями сдавления СМ на краниовертебральном уровне и нестабильностью с высоким риском вторичных нейроортопедических нарушений. При хирургическом лечении важно учитывать всё многообразие аномальных анатомических особенностей пациентов с мукополисахаридозами перед выполнением манипуляций, чтобы минимизировать вероятность осложнений.

Завершая краткий обзор литературы, мы отмечаем многообразие вариантов тактики хирургической коррекции нейроортопедических осложнений, возникающих при мукополисахаридозах. Однако представленные рекомендации можно рассматривать с точки зрения традиций клиник или личного опыта хирургов, но не как признанные стандарты лечения.

Требуется дальнейшее накопление отдельных наблюдений или клинических серий для сравнительного анализа эффективности различных подходов на достаточно большом и однородном материале для определения стандартов диагностики и лечения стеноза позвоночника у пациентов с МПС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med.* 2018 Dec;6(24):476. DOI: 10.21037/atm.2018.11.39. PMID: 30740407; PMCID: PMC6331358.
2. Çelik B, Tomatsu SC, Tomatsu S, et al. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. *Diagnostics (Basel).* 2021 Feb 10;11(2):273. DOI: 10.3390/diagnostics11020273. PMID: 33578874; PMCID: PMC7916572.
3. Michaud M, Belmatoug N, Catros F, et al. Mucopolysaccharidoses: quand y penser? [Mucopolysaccharidosis: A review]. *Rev Med Interne.* 2020 Mar;41(3):180–188. French. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.11.010. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31959364.
4. Burtsev AV, Gubin AV, Ryabykh SO, et al. Syndromic approach in assessing the surgical pathology of the cervical spine. *Genij Ortopedii.* 2018. T. 24. No 2. P. 216–220. In Russian [Бурцев А.В., Губин А.В., Рябых С.О. и др. Синдромальный подход при оценке хирургической патологии шейного отдела позвоночника // Гений ортопедии. 2018. Т. 24. № 2. С. 216–22]. DOI 10.18019/1028-4427-201824-2-216-220.
5. Shulev Y, Stepanenko V. Functional and resection decompression in craniovertebral pathology. *Neurosurgery.* 2015;(2):107–108. In Russian [Шулёв Ю.А., Степаненко В.В. Функциональные и резекционные декомпрессии при краниовертебральной патологии: обоснование выбора и исходы хирургической коррекции. *Нейрохирургия.* 2015;(2):107–108].
6. Peck SH, Casal ML, Malhotra NR, et al. Pathogenesis and treatment of spine disease in the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2016 Aug;118(4):232–43. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.06.002. Epub 2016 Jun 4. PMID: 27296532; PMCID: PMC4970936.
7. Buchinskaya NV, Kostik MM, Chikova IA, et al. Skeletal manifestations for mucopolysaccharidoses of different types // *Genii ortopedii.* 2014. № 2. С. 81–90. In Russian [Бучинская Н.В., Костик М.М., Чикова И.А. и др. Скелетные проявления при мукополисахаридозах различных типов // Гений ортопедии. 2014. № 2. С. 81–90].
8. Crostelli M, Mazza O, Mariani M, et al. Spine challenges in mucopolysaccharidosis. *Int Orthop.* 2019 Jan;43(1):159–167. DOI: 10.1007/s00264-018-4143-0. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30218179.
9. Ochirova PV, Ryabykh SO, Ryabykh TV. Features of surgical treatment of spinal pathology in a patient with Hurler syndrome. *Pediatriceskaya farmakologiya.* 2021;18(1):23–30. In Russian [Очирова П.В., Рябых С.О.,

Рябых Т.В. Особенности хирургического лечения патологии позвоночника у пациента с синдромом Гурлер. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(1):23–30]. <https://doi.org/10.15690/pf.v18i1.2221>

10. Nagpal R, Goyal RB, Priyadarshini K, et al. Mucopolysaccharidosis: A broad review. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Jul;70(7):2249–2261. DOI: 10.4103/ijo.IJO_425_22. PMID: 35791104; PMCID: PMC9426054.

11. Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJ, Arias Flórez JS, et al. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo [Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management]. *Rev Chil Pediatr*. 2016 Jul-Aug;87(4):295–304. Spanish. doi:10.1016/j.rchipe.2015.10.004. Epub 2015 Nov 21. PMID: 26613630.

12. Mohamed S, He QQ, Singh AA, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Clinical and biochemical aspects of the disease and approaches to its diagnosis and treatment. *Adv Carbohydr Chem Biochem*. 2020; 77:71–117. DOI: 10.1016/bbs.accb.2019.09.001. Epub 2019 Oct 26. PMID: 33004112.

13. Ozkinay F, Emecen DA, Kose M, et al. Clinical and genetic features of 13 patients with mucopolysaccharidosis type IIIB: Description of two novel NAGLU gene mutations. *Mol Genet Metab Rep*. 2021 Mar 12; 27:100732. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2021.100732. PMID: 33747789; PMCID: PMC7966861.

14. Khan S, Alméciga-Díaz CJ, Sawamoto K, et al. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab*. 2017 Jan-Feb;120(1-2):78–95. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.007. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27979613; PMCID: PMC5293636.

15. Harmatz P, Shediak R. Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017 Jan 1;22(3):385–406. DOI: 10.2741/4490. PMID: 27814620.

16. Nicolas-Jilwan M, AlSayed M. Mucopolysaccharidoses: overview of neuroimaging manifestations. *Pediatr Radiol*. 2018 Sep;48(10):1503–1520. DOI: 10.1007/s00247-018-4139-3. Epub 2018 May 11. PMID: 29752520.

17. Kantaputra PN, Kayserili H, Güven Y, et al. Oral manifestations of 17 patients affected with mucopolysaccharidosis type VI. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Mar;37(2):263–8. DOI: 10.1007/s10545-013-9645-8. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23974652.

18. Ballıkaya E, Eymirli PS, Yıldız Y, et al. Oral health status in patients with mucopolysaccharidoses. *Turk J Pediatr*. 2018;60(4):400–406. DOI: 10.24953/turkjp.2018.04.007. PMID: 30859764.

19. Montañó AM, Lock-Hock N, Steiner RD, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet*. 2016 Jun;53(6):403–18. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103322. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26908836; PMCID: PMC4893087.

20. Zhou J, Lin J, Leung WT, et al. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res*. 2020 Feb;9(1):1–9. DOI: 10.5582/iridr.2020.01011. PMID: 32201668; PMCID: PMC7062595.

21. Alden TD, Amartino H, Dalla Corte A, et al. Surgical management of neurological manifestations of mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab*. 2017 Dec;122S:41–48. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.09.011. Epub 2017 Sep 28. PMID: 29153846.

22. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Mar;36(2):339–55. DOI: 10.1007/s10545-013-9586-2. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23385297; PMCID: PMC3590412.

23. Abramov AS, Ternovoi SK, Serova NS. Possibilities of X-Ray diagnostic methods in assessing instability of the spinal motor segments of the cervical spine // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019. No. 3. In Russian [Абрамов А.С., Терновой С.К., Серова Н.С. Возможности рентгеновских методов диагностики в оценке нестабильности позвоночно-двигательных сегментов шейного отдела позвоночника // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 3]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28811> (20 мая 2019г.)

24. Terai H, Nakamura H. Surgical Management of Spinal Disorders in People with Mucopolysaccharidoses. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 10;21(3):1171. DOI: 10.3390/ijms21031171. PMID: 32050679; PMCID: PMC7037985.

25. Giussani C, Guida L, Canonico F, et al. Cerebral and occipito-atlanto-axial involvement in mucopolysaccharidosis patients: clinical, radiological, and neurosurgical features. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):119. DOI: 10.1186/s13052-018-0558-x. PMID: 30442179; PMCID: PMC6238297.

26. Liu HT, Song J, Zhou FC, et al. Cervical spine involvement in pediatric mucopolysaccharidosis patients: Clinical features, early diagnosis, and surgical management. *Front Surg*. 2023 Jan 6; 9:1059567. doi: 10.3389/fsurg.2022.1059567. PMID: 36684186; PMCID: PMC9852728.

27. Mackenzie WG, Dhawale AA, Demczko MM, et al. Flexion-extension cervical spine MRI in children with skeletal dysplasia: is it safe and effective? *J Pediatr Orthop*. 2013 Jan;33(1):91–8. DOI: 10.1097/BPO.0b013e318279c51f. PMID: 23232386.

28. Lacy J, Bajaj J, Gillis CC. Atlantoaxial Instability. 2023 Jun 12. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30137847.

29. Charrow J, Alden TD, Breathnach CA, et al. Diagnostic evaluation, monitoring, and perioperative management of spinal cord compression in patients with Morquio syndrome. *Mol Genet Metab*. 2015 Jan;114(1):11–

8. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.10.010. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25496828.
30. Sganzerla EP, Giussani C, Grimaldi M, et al. Craniovertebral junction pathological features and their management in the mucopolysaccharidoses. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2014; 40:313–31. DOI: 10.1007/978-3-319-01065-6_11. PMID: 24265052.
31. Sawamoto K, Álvarez González JV, Piechnik M, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 23;21(4):1517. DOI: 10.3390/ijms21041517. PMID: 32102177; PMCID: PMC7073202.
32. Dlouhy BJ, Dahdaleh NS, Menezes AH. Evolution of transoral approaches, endoscopic endonasal approaches, and reduction strategies for treatment of craniovertebral junction pathology: a treatment algorithm update. *Neurosurg Focus.* 2015 Apr;38(4): E8. DOI: 10.3171/2015.1.FOCUS14837. PMID: 25828502.
33. S Dickman CA, Apostolides PJ, Karahalios DG. Surgical techniques for upper cervical spine decompression and stabilization. *Clin Neurosurg.* 1997; 44:137–60. PMID: 10080006.
34. Goel A, Laheri V. Plate and screw fixation for atlanto-axial subluxation. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;129(1-2):47–53. DOI: 10.1007/BF01400872. PMID: 7998495.
35. Harms J, Melcher RP. Posterior C1-C2 fusion with polyaxial screw and rod fixation. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001 Nov 15;26(22):2467–71. DOI: 10.1097/00007632-200111150-00014. PMID: 11707712.
36. Moretto A, Bosatra MG, Marchesini L, et al. Anesthesiological risks in mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018 Nov 16;44(Suppl 2):116. DOI: 10.1186/s13052-018-0554-1. PMID: 30442160; PMCID: PMC6238251.
37. Borgo A, Cossio A, Gallone D, et al. Orthopaedic challenges for mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018 Nov 16;44(Suppl 2):123. DOI: 10.1186/s13052-018-0557-y. PMID: 30442173; PMCID: PMC6238259.
38. Tret'yakova AN, Ryabykh SO, Ochirova PV, et al. Anesthesiological support for surgical correction of kyphosis in a child with type I mucopolysaccharidosis (Gurler syndrome): a clinical case and literature analysis // *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii.* 2015. Vol. 5. No. 3. P. 55–62. In Russian [Третьякова А.Н., Рябых С.О., Очирова П.В. и др. Анестезиологическое обеспечение хирургической коррекции кифоза у ребенка с мукополисахаридозом 1 типа (синдром Гурлера): клинический случай и анализ литературы // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2015. Т. 5. № 3. С. 55–62]. DOI: 10.17816/psaic191.
39. Mohammed YM, Khan S. Advanced Techniques for Securing Airway in Mucopolysaccharidoses and the Impact of New Therapeutic Approaches. *Cureus.* 2020 Sep 22;12(9): e10582. DOI: 10.7759/cureus.10582. PMID: 33110718; PMCID: PMC7581216.
40. Sahin O, Thompson HP, Goodman GW, et al. Mucopolysaccharidoses and the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS.* 2022 Sep 19;19(1):76. DOI: 10.1186/s12987-022-00373-5. PMID: 36117162; PMCID: PMC9484072.
41. Sawamoto K, Chen HH, Alméciga-Díaz CJ, et al. Gene therapy for Mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2018 Feb;123(2):59–68. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.12.434. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29295764; PMCID: PMC5986190.
42. Nakamura-Utsunomiya A, Nakamae T, Kagawa R, et al. A Case Report of a Japanese Boy with Morquio A Syndrome: Effects of Enzyme Replacement Therapy Initiated at the Age of 24 Months. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 2;21(3):989. DOI: 10.3390/ijms21030989. PMID: 32024277; PMCID: PMC7037301.

Информация об авторах:

Степаненко Александр Витальевич, студент 6 курса ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Денисова Ксения Александровна, студент 6 курса ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Степаненко Виталий Васильевич, к.м.н., заведующий отделением нейрохирургии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»;

Шаповалов Александр Сергеевич, врач-нейрохирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сысоев Кирилл Владимирович, к.м.н., врач-нейрохирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ким Александр Вонгиевич, д.м.н., доцент ВАК, заведующий отделением нейрохирургии для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Stepanenko Aleksandr V., 6th year student of Military medical academy named after S. M. Kirov;

Denisova Ksenia A., 6th year student of Military medical academy named after S. M. Kirov;

Stepanenko Vitaly V., MD, Head of the Neurosurgical Department, City Multifield Hospital No. 2;

Shapovalov Aleksandr S., Neurosurgeon, Almazov National Medical Research Centre;

Sysoev Kirill V., MD, Neurosurgeon, Almazov National Medical Research Centre;

Kim Aleksandr V., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Neurosurgical Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-006.328

ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ МЕНИНГИОМ

Ушанов В. В.¹, Куканов К. К.², Пальцев А. А.¹, Цындяйкина А. С.¹,
Заячковский Н. А.¹, Пряников М. В.¹, Забродская Ю. М.^{1, 2, 3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ушанов Всеслав Всеволодович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ushanov.vseslav@mail.ru

Статья поступила в редакцию 05.03.2024
и принята к печати 19.03.2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Менингиомы — часто встречающиеся опухоли центральной нервной системы, большинство менингиом имеют доброкачественный характер течения. Анапластические и атипические менингиомы, которые вместе составляют 25 %, имеют рецидивирующий тип течения даже после радикального удаления опухоли и радиотерапии, что значительно ухудшает прогноз. Вопросы о механизмах рецидивирования остаются малоизученными. **Цель.** Оценить значимость грануляций паутинной оболочки в рецидивировании менингиом; представить собственное клиническое наблюдение; произвести краткий анализ литературы по данной тематике. **Материалы и методы.** Анализ публикаций в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, вышедших в период с момента ведения соответствующих баз данных по февраль 2023 года и посвященных роли грануляций паутинной оболочки в рецидивировании внутричерепных менингиом. История болезни и результаты гистологического исследования операционного материала мужчины 71 года, проходившего хирургическое лечение в НМИЦ им. В. А. Алмазова по поводу внутричерепной менингиомы. **Результаты.** Описан клиниче-

ский случай хирургического лечения пациента с внутримозговой менингиомой. Гистологическое исследование опухолевого узла выявило папиллярную менингиому, grade 3. В прилегающих грануляциях паутинной оболочки обнаружен опухолевый рост менингиомы. С учетом проведенного обзора литературы представленный случай показывает важность оценки структуры грануляций паутинной оболочки при определении тактики лечения данной группы пациентов. **Заключение.** Представленный клинический случай и анализ литературных данных демонстрируют важность рассмотрения структуры грануляций паутинной оболочки у пациентов с внутримозговыми менингиомами, особенно при рецидивирующем типе течения заболевания. Роль грануляций паутинной оболочки в настоящее время «забыта», но изучение этих важных структур в границах опухолевого поля может дать новые сведения и выявить механизмы онкогенеза, малигнизации, а также рецидивирования менингиом, что может послужить основанием для включения данного исследования в стандарты постановки окончательного патоморфологического диагноза у соответствующей группы пациентов.

Ключевые слова: грануляции паутинной оболочки, менингиома, патоморфология, продолженный рост опухоли, рецидив.

Для цитирования: Ушанов В.В., Куканов К.К., Пальцев А.А. и др. Особенности патоморфологической диагностики рецидивирующих менингиом. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024;4(2):106-113. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-106-113. EDN: PXPAAU

PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF RECURRENT MENINGIOMAS

Ushanov V. V.¹, Kukanov K. K.², Paltsev A. A.¹, Tsyndyaykina A. S.¹,
Zayachkovsky N. A.¹, Pryanikov M. V.¹, Zabrodskaya Yu. M.^{1, 2, 3}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ushanov Vseslav V.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: ushanov.vseslav@mail.ru

Received 05 March 2024; accepted
19 March 2024.

ABSTRACT

Background. Meningiomas are common tumors of the central nervous system, most of which are benign. Anaplastic and atypical meningiomas, which together account for 25 % of all meningiomas, have a high recurrence rate even after gross total resection and radiotherapy, which determines a significantly worse prognosis. The mechanisms of recurrence remain poorly understood. **Purpose.** To assess the significance of arachnoid granulations in the recurrence of meningiomas; to present our own clinical case; to make the review of the literature on this topic. **Materials and methods.** We searched for publications in the Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, and eLibrary databases published between the beginning of database management to February 2023 on the issue of the role of arachnoid granulation in meningioma recurrence. The materials of the disease history and results of histological examination of 71-year-old with intracranial meningioma who were treated in Almazov National Medical Research Center are used in this work. **Results.** The clinical case of intracranial meningioma surgery is described. Histological examination of the tumor revealed papillary meningioma, grade 3. Tumor growth of meningioma was found in the granulations of the arachnoid. According to the review the clinical case shows the importance of the arachnoid granulations in determining the clinical management for this group of patients. **Conclusion.** The presented clinical case and analysis of literature data demonstrates the importance of considering the structure of arachnoid granulations in patients with intracranial meningiomas, especially in the recurrent type of the disease. The role of granulations of the arachnoid membrane is currently “forgotten”, but the study of these important structures within the boundaries of the tumor field can provide new information and mechanisms of oncogenesis, malignancy, and recurrence of meningiomas, which may serve as the basis for inclusion in the standards for making a final pathomorphological diagnosis in this groups of patients.

Key words: meningioma, recurrence, tumor progression, pathomorphology, arachnoid granulation.

For citation: Ushanov VV, Kukanov KK, Paltsev AA, et al. Pathomorphological features of recurrent meningiomas. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(2):106-113. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-106-113. EDN: PXPAAU

ВВЕДЕНИЕ

Менингиомы являются самой частой первичной опухолью центральной нервной системы (ЦНС) у взрослых [1]. При изучении катамнеза прооперированных пациентов по поводу менингиомы выявляются случаи рецидива и продолженного роста опухоли, что свидетельствует о несовершенстве первичного лечения. При этом нет единого понимания тактики ведения такой группы больных [2], что определяет актуальность данной проблемы в нейрохирургии и нейроонкологии.

К основным прогностическим факторам относят гистологический диагноз с определением сте-

пени анаплазии (grade) по ВОЗ и степень радикальности удаления опухоли [2]. В классификации ВОЗ 2021 5-го пересмотра выделяют менингиомы grade 2 (атипические) и grade 3 (анапластические, или злокачественные), которые отличаются рецидивирующим течением. Несмотря на это, все менингиомы стали относить к опухолям доброкачественного характера с присвоением онкологического кода ICD-O 9530/0 [3].

Известно, что менингиомы образуются из поверхностных менинготелиальных клеток (арахноэндотелия) грануляций паутинной оболочки [4–6], однако их роль при изучении рецидивирования менингиом в литературе не рассматривалась и не

учитывается в клинической практике при определении тактики комплексного лечения.

Мы представляем клинический случай хирургического лечения пациента с папиллярной менингиомой (grade 3), который показывает необходимость учитывать структуру грануляций паутинной оболочки при определении дальнейшей тактики персонифицированного лечения.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент А., 71 год.

Начало заболевания 13.11.2022, когда впервые внезапно возник генерализованный тонико-клонический приступ. По скорой медицинской помощи был доставлен в стационар по месту жительства, где при обследовании, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга, были выявлены признаки крупной опухоли левой лобно-височной области. Больного направили в специализированное учреждение для оперативного вмешательства.

Пациент был госпитализирован в отделение нейрохирургии № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. На момент поступления в неврологическом статусе отмечалась умеренная общемозговая симптоматика в виде головной боли гипертензионного характера, по шкале Карновского 70 баллов.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием были выявлены множественные внеозго-

вые объемные новообразования в левой лобно-височной области, в области фалькса с распространением вправо с равномерным распределением контрастного вещества, перифокальный отек не выражен, нейровизуализационная картина соответствовала менингиоме. Обращает на себя внимание крупный размер опухолей, а также гетерогенность структуры, наличие кистозной полости внутри узла опухоли левой лобно-височной области (рис. 1).

На предоперационном этапе был проведен неинвазивный видео-ЭЭГ-мониторинг — за время исследования иктальных событий не зафиксировано, данных за наличие эпилептиформной, пароксизмальной активности не получено.

Оперативное вмешательство проводилось в условиях гибридной операционной с использованием интраоперационного нейрофизиологического мониторинга в виде транскраниальной электростимуляции с регистрацией моторных вызванных потенциалов мышц верхних и нижних конечностей, дополненного прямой стимуляцией коры мозга с фиксацией ответов с мышц, а также интраоперационной флюоресцентной навигацией с применением 5-аминолевуленовой кислоты (5-АЛА). Интраоперационно макроскопически картина опухоли соответствовала менингиоме, в режиме флюоресценции свечение было расценено как яркое (рис. 2). Выполнено радикальное удаление опухоли, степень радикальности соответствовала I степени по Simpson, при контроле в режиме флюоресценции патологического свечения выявлено не было. На морфологическое исследование направили материал патологической ткани опу-

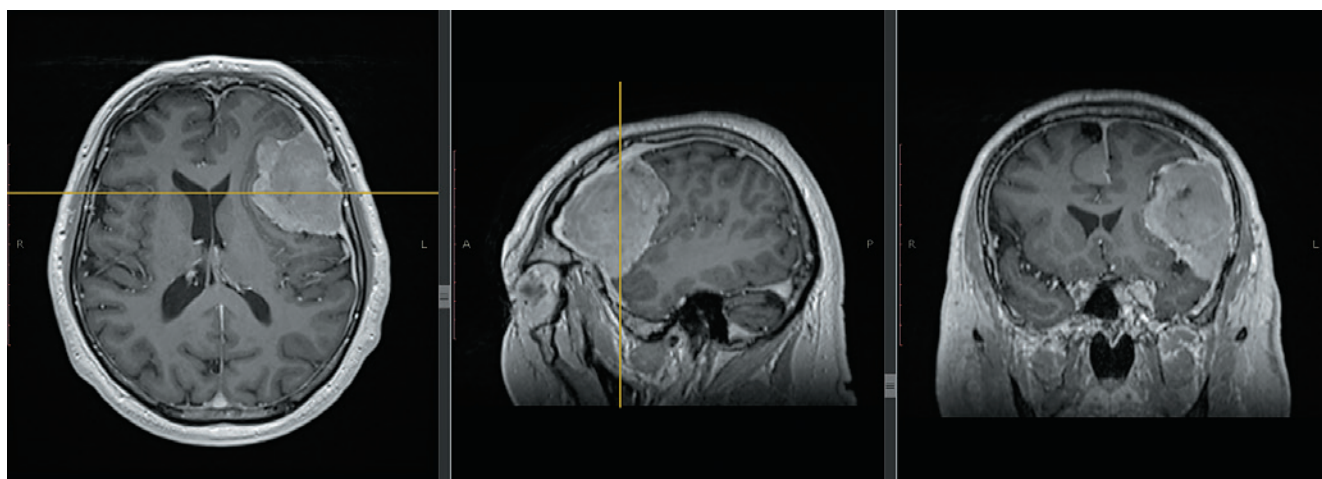


Рис. 1. МР-картина конвексительной менингиомы левой лобно-височной области 4,29*5,20*5,76 см и фалькс-менингиомы 1,6*1,7*1,9 см

Figure 1. MRI-imaging of convexity meningioma of the left frontotemporal region 4.29*5.20*5.76 cm and falcine meningioma 1.6*1.7*1.9 cm

холи, а также гипертрофированную (увеличенную в размерах) ткань грануляции паутинной оболочки, обнаруженную на расстоянии около 3 см от узла опухоли.

Послеоперационный период протекал без осложнений, икталных событий зафиксировано не было, при выписке состояние пациента по шкале Карновского 90 баллов.

Гистологическое исследование опухолевого узла выявило менингиому grade 3 преимущественно папиллярного строения, инфильтрирующую твердую мозговую оболочку в зоне матрикса (рис. 3а). Опухолевая ткань представлена арахноидэндотелием с выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом, содержит разнообразные структуры, напоминающие розетки и сосочки, простынное разрастание клеток; выявлялись очаги декомплексированных крупных эпителиоидных и рабдоидных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой с крупными ядрами. Митозов и некрозов нет. В прилежающих к опухолевому узлу грануляциях паутинной оболочки обнаружены структуры менингиомы с признаками анаплазии, выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом. Опухолевые пролифераты были ассоциированы с так называемыми арахноидальными шапочками пахионовых грануляций (рис. 3б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Общепринятым постулатом считается то, что менингиомы возникают из так называемых по-

верхностных менинготелиальных клеток (арахноидэндотелия) грануляций паутинной оболочки вследствие наличия гистологического сходства между клетками менингиомы и клетками арахноидальных ворсинок [4, 5].

При работе с базами данных не отмечено системного интереса к грануляциям паутинной оболочки при менингиомах. Впервые роль грануляций паутинной оболочки описывалась в работе Wolman L. «Role of the arachnoid granulation in the development of meningioma», опубликованной в 1952 году [6], где была определена связь грануляций паутинной оболочки и возникновения менингиом. Это послужило основанием для дальнейшего исследования микроструктуры менингиом, в том числе и грануляций паутинной оболочки. Yamashima Tetsumori (1988–1996) в своих работах изучил связь микроструктуры грануляций паутинной оболочки и менингиомы: арахноидальные ворсинки и менингиома имеют ряд сходств в ультраструктуре, механизмах клеточной адгезии и составе внеклеточного матрикса [5, 7]. Данный подход был признан основным в развитии менингиом, при изучении менингиом экстракраниальной и экстрааксиальной локализации, когда развитие опухоли связывали с эктопически расположенным кластером клеток паутинной оболочки [8]. В дальнейшем появляются работы, указывающие на то, что клетки — источники менингиом также могут покрывать паутинную оболочку в других местах, что объясняет возникновение менингиом вне областей распределения грануляций паутинной оболоч-

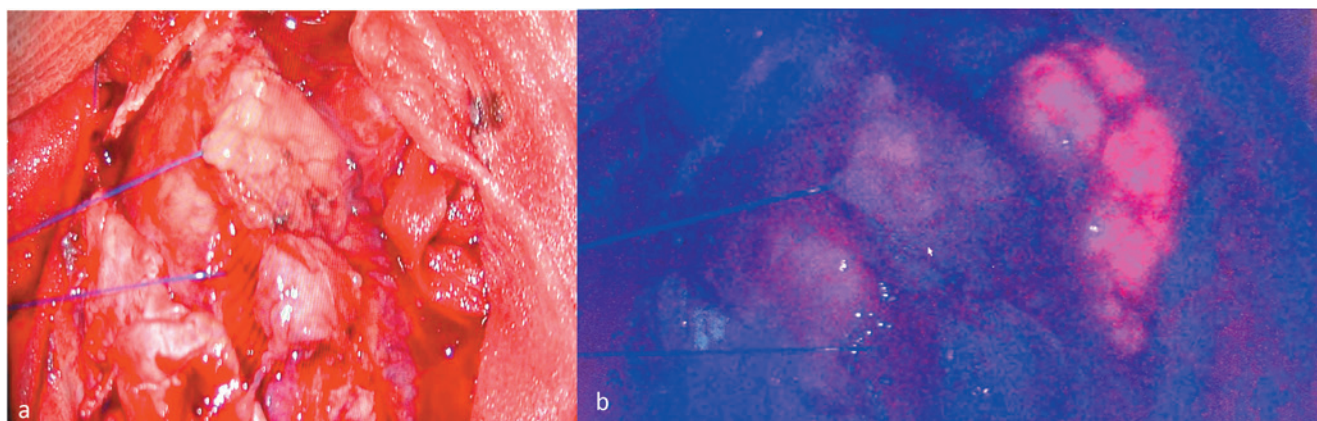


Рис. 2а. Отведенный участок ТМО (матрикса) с менингиомой

Рис. 2б. Та же картина в режиме флуоресценции с ярким свечением

Figure 2a. Allotted area of the dura matter (matrix) with meningioma

Figure 2b. The same picture in fluorescence mode with a bright glow

ки, например, внутрижелудочковой локализации, области черепных нервов, кавернозного синуса, а также области носа и околоносовых пазух [9–12].

Обращает внимание работа Hosainey S. Abdol M. (2022) по исследованию особенностей внутричерепной локализации опухоли на основе данных 602 пациентов с менингиомами [13]. Известно, что грануляции паутинной оболочки располагаются

вблизи синусов ТМО парасагиттально, конвексально, а также в области крыльев клиновидной кости, и, по данным ряда работ, большинство менингиом обнаруживаются в этих местах [14, 15]. Однако вышеописанное исследование [13] демонстрирует, что пространственное распределение менингиом в головном мозге неравномерно, больше опухолей было в лобной области, особенно пара-

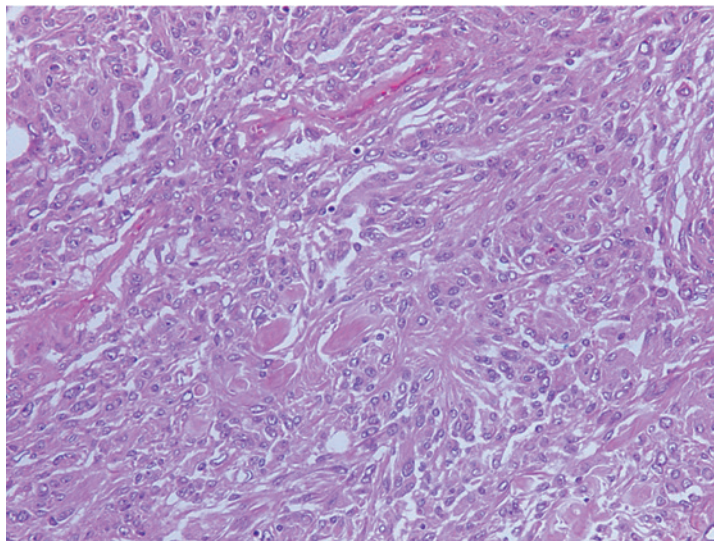


Рис. 3а. Папиллярная менингиома (Grade 3). Окраска гематоксилином и эозином (увеличение x200)

Figure 3a. Papillary meningioma (Grade 3). Haematoxylin and eosin staining (x200 magnification)

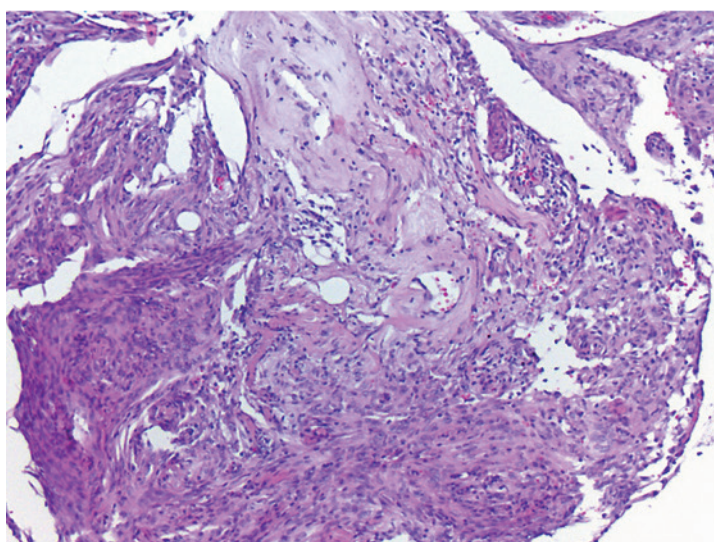


Рис. 3б. Грануляция паутинной оболочки со структурами менингиомы с клеточно-ядерным полиморфизмом. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100

Figure 3b. Arachnoid granulation with meningioma with cellular and nuclear polymorphism. Haematoxylin and eosin staining (x100 magnification)

сагиттально, по переднему отделу серпа, на основании черепа — передней и средней черепных ямках, то есть имеет передне-задний градиент распределения в головном мозге. Примечательно, что особенности внутричерепного расположения менингиом в общей популяции не зависят от гистопатологической степени анаплазии, возраста, но могут зависеть от пола [13]. Данная работа указывает, что зависимость расположения грануляций паутинной оболочки и опухолевой ткани менингиомы не является однозначной. Возможно, упущена некоторая переменная, влияющая на корреляцию.

Известно, что возникновение менингиом в том числе связано с рядом экзогенных факторов риска [2]. Можно предположить, что именно менингиоцитальные поверхностные клетки грануляций паутинной оболочки обладают повышенной чувствительностью к подобным факторам с инициированием опухолевой трансформации в ткань менингиомы. При этом смежные грануляции паутинной оболочки могут тоже претерпевать изменения, формируя так называемое опухолевое поле, согласно теории онкогенеза, предложенной Слоттером в 1953 году [16], а также полевой теории опухолевого роста Уиллиса [17].

На данный момент при определении тактики лечения пациентов с менингиомами структура пахионовых грануляций не учитывается.

Кроме того, не учитываются и структурные изменения грануляций паутинной оболочки при постановке заключительного патоморфологического диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай и анализ литературных данных демонстрируют важность рассмотрения структуры грануляций паутинной оболочки у пациентов с внутричерепными менингиомами, особенно при рецидивирующем типе течения заболевания. Роль грануляций паутинной оболочки в настоящее время «забыта», но изучение этих важных структур в границах опухолевого поля может дать новые сведения и выявить механизмы онкогенеза, малигнизации, а также рецидивирования менингиом, что послужит основанием для включения данного исследования в стандарты постановки окончательного патоморфологического диагноза у соответствующей группы пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000128-4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менингиомами». / The work was performed within the framework of state task No. 123021000128-4 «Development of a new technology for the treatment of patients with secondary brain tumors and recurrent meningiomas».

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики / Compliance with patient rights and principles of bioethics

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. / All patients gave written informed consent to participate in the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017 [published correction appears in Neuro Oncol. 2022 Jul 1;24(7):1214]. Neuro Oncol. 2020;22(12 Suppl 2):iv1–iv96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>
2. Kukanov KK, Vorobyova OM, Zabrodskaya YuM, et al. Intracranial meningiomas: clinical, intrascopic and pathomorphological causes of recurrence (literature review). Siberian journal of oncology. 2022;21(4):110–123. In Russian [Куканов К.К., Воробьева О.М., Забродская Ю.М. и др. Интракраниальные менингиомы: клинко-интраскопические и патоморфологические причины рецидивирования с учетом современных методов лечения (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2022;21(4):110–123]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123>
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
4. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas [published correction appears in Lancet Neurol. 2007 Feb;6(2):105]. Lancet Neurol. 2006;5(12):1045–1054. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70625-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70625-1)
5. Yamashita T, Kida S, Yamamoto S. Ultrastructural comparison of arachnoid villi and meningiomas in man. Mod Pathol. 1988;1(3):224–234.

6. Wolman L. Role of the arachnoid granulation in the development of meningioma. *AMA Arch Pathol.* 1952;53(1):70–77.
7. Yamashima T. On Arachnoid Villi and Meningiomas: Functional Implication of Ultrastructure, Cell Adhesion Mechanisms, and Extracellular Matrix Composition. *Pathol Oncol Res.* 1996;2(3):144–149. <https://doi.org/10.1007/BF02903517>
8. Kershisnik M, Callender DL, Batsakis JG. Extracranial, extraspinal meningiomas of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;102(12):967–970. <https://doi.org/10.1177/000348949310201211>
9. Chiocca EA, Boviatsis EJ, Westmark RM, et al. Deep sylvian fissure meningioma without dural attachment in an adult: case report. *Neurosurgery.* 1994;35(5):944–946. <https://doi.org/10.1227/00006123-199411000-00021>
10. Kehrli P, Maillot C, Wolff Quenot MJ. Les gaines des nerfs crâniens dans la paroi latérale de la loge parasellaire. Etude embryologique et anatomique [Sheaths of cranial nerves in the lateral wall of the cavernous sinus. An embryological and anatomical study]. *Neurochirurgie.* 1995;41(6):403–412.
11. Aiyer RG, Prashanth V, Ambani K, et al. Primary extracranial meningioma of paranasal sinuses. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65(Suppl 2):384–387. <https://doi.org/10.1007/s12070-012-0565-y>
12. Magill ST, Sughrue ME, Rodriguez LR, McDermott MW. Middle fossa meningiomas. *Handb Clin Neurol.* 2020;170:65–67. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822198-3.00028-8>
13. Hosainey SAM, Bouget D, Reinertsen I, et al. Are there predilection sites for intracranial meningioma? A population-based atlas. *Neurosurg Rev.* 2022;45(2):1543–1552. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01652-9>
14. Buetow MP, Buetow PC, Smirniotopoulos JG. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *Radiographics.* 1991;11(6):1087–1106. <https://doi.org/10.1148/radiographics.11.6.1749851>
15. Kunimatsu A, Kunimatsu N, Kamiya K, et al. Variants of meningiomas: a review of imaging findings and clinical features. *Jpn J Radiol.* 2016;34(7):459–469. <https://doi.org/10.1007/s11604-016-0550-6>
16. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953;6(5):963–968. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195309\)6:5<963::aid-cnrcr2820060515>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::aid-cnrcr2820060515>3.0.co;2-q)
17. Willis RA. The unusual in tumour pathology. *Canadian Medical Association journal.* 1967; 97(24): 1466–1479.

Информация об авторах:

Ушанов Всеслав Всеволодович, аспирант кафедры нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Куканов Константин Константинович, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пальцев Артем Александрович, к.м.н., врач-нейрохирург, заведующий отделением нейрохирургии № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Цындяйкина Ангелина Сергеевна, клинический ординатор кафедры нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Заячковский Никита Анатольевич, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пяников Максим Викторович, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Забродская Юлия Михайловна, д.м.н., заведующий НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А.Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Ushanov Vseslav V., postgraduate student of the of the Department of Neurosurgery of the Almazov National Medical Research Centre;

Kukanov Konstantin K., Ph.D., Senior Researcher, Research Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — Branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Paltsev Artem A., Ph.D., neurosurgeon, head of the department of neurosurgery No. 6 of the Almazov National Medical Research Centre;

Tsyndyaykina Angelina S., Clinical Resident of the Department of Neurosurgery of the Almazov National Medical Research Centre;

Zayachkovsky Nikita A., neurosurgeon, Department of Neurosurgery No. 6 of the Almazov National Medical Research Centre;

Pryanikov Maxim V., neurosurgeon, Department of Neurosurgery No. 6 of the Almazov National Medical Research Centre;

Zabrodskaya Yulia M., MD, Head of the Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — Branch of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.12-089

ПАЦИЕНТЫ С ГЕМОДИНАМИКОЙ ФОНТЕНА: ОТДАЛЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И СТРАТЕГИЯ НАБЛЮДЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Характерова Е. В., Иванилова А. А., Фетисова С. Г., Кульпина А. Я.,
Кофейникова О. А., Вершинина Т. Л., Первунина Т. М., Васичкина Е. С.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Характерова Евгения Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия,
197341.
E-mail: Kharakterovay97@mail.ru

Статья поступила в редакцию 27.02.2024
и принята к печати 21.03.2024.

РЕЗЮМЕ

Операция Фонтена — паллиативная хирургическая коррекция врожденных пороков сердца (ВПС) с унивентрикулярной гемодинамикой, применяется в ситуациях, когда хирургическое создание двух равноценно функционирующих желудочков невозможно. Благодаря успехам в пренатальной диагностике, совершенствованию методов хирургической коррекции и послеоперационного выхаживания детей с ВПС, все большее число пациентов с единственным желудочком сердца (ЕЖС) доживает до зрелого возраста. На сегодняшний день по всему миру насчитывается около 70 000 пациентов с гемодинамикой Фонтена.

Однако, несмотря на все достигнутые успехи, смертность в данной группе все еще остается достаточно высокой. Хроническое повышение системного венозного давления, нефизиологичный пассивный легочный кровоток и прогрессирующая сердечная недостаточность (СН) со снижением сердечного выброса (СВ) постепенно приводят к появлению осложнений со стороны других органов и систем. Именно поэтому для наблюдения пациентов с гемодинамикой Фонтена требуется мультидисциплинарный подход, а также разработка оптимальной тактики ведения.

Таким образом, цель нашей работы — проанализировать и обобщить современные данные по стратегии ведения и своевременной диагностике осложнений у пациентов с гемодинамикой Фонтена.

Ключевые слова: гемодинамика Фонтена, осложнения после операции Фонтена, стратегия ведения.

Для цитирования: Характерова Е.В., Иванилова А.А., Фетисова С.Г. и др. Пациенты с гемодинамикой Фонтана: отдаленные осложнения и стратегия наблюдения (обзор литературы). Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(2):114-128. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-114-128. EDN: PPMCHK

PATIENTS WITH FONTAN CIRCULATION: LONG-TERM COMPLICATIONS AND FOLLOW-UP STRATEGY

Kharakterova E. V., Ivanilova A. A., Fetisova S. G., Kulpina A. Ya., Kofeynikova O. A., Vershinina T. L., Pervunina T. M., Vasichkina E. S.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kharakterova Evgenia V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: Kharakterovay97@mail.ru

Received 27 February 2024; accepted
21 March 2024.

ABSTRACT

The Fontan operation is a palliative surgical correction, which is performed on children with congenital heart defects (CHD) in cases when surgical creation of two equally working ventricles is impossible. Today there are about 70,000 patients with Fontan circulation all over the world. Due to improvement of methods in early detection and treatment of CHD, as well as monitoring algorithms, an increasing number of patients with a single ventricle (SV) stay alive until adulthood.

However, this group's mortality is still quite high, despite the constant development of the surgery approach using modern technical equipment and high-tech examination methods. Chronic increase in systemic venous pressure, non-physiological passive pulmonary blood flow and progressive heart failure (HF) with a decreasing cardiac output (CO) gradually lead to complications from other organs and systems. That is why a multidisciplinary approach and development of optimal management tactics are required to follow-up patients with Fontan hemodynamics.

Thus, the purpose of our work was to analyze and summarize current data of the management strategy and timely diagnosis complications in patients with Fontan circulation.

Key words: complications after Fontaine surgery, Fontaine hemodynamics, management strategy.

For citation: Kharakterova EV, Ivanilova AA, Fetisova SG, et al. Patients with Fontan circulation: long-term complications and follow-up strategy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(2):114-128. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-114-128. EDN: PPMCHK

Список сокращений: ВПС — врожденный порок сердца, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ЕЖ — единственный желудочек, ЛА — легочная артерия, МКК — малый круг кровообращения, НПВ — нижняя полая вена, ПП — правое предсердие, СВ — сердечный выброс, СН — сердечная недостаточность, ССС — сердечно-сосудистая система.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки сердца с унивентрикулярной гемодинамикой являются одними из самых сложных среди всех ВПС, и при отсутствии своевременного хирургического лечения эти состояния имеют неблагоприятный прогноз [1].

Операция Фонтена является заключительным этапом паллиативной коррекции ВПС с функционально ЕЖ, к которым относятся атрезия трехстворчатого клапана, синдром гипоплазии левых отделов сердца, некоторые формы пороков конотрункуса и др. Основой гемодинамики данной операции является полное разобщение кругов кровообращения с учетом обхода одного из желудочков сердца. В итоге схема кровообращения выглядит следующим образом: ЕЖ сердца сообщается с аортой, тем самым обеспечивая системный кровоток, а венозный возврат от верхней и нижней половин тела осуществляется посредством полых вен пассивно, непосредственно в систему легочной артерии. В некоторых случаях возможно создание сообщения (фистулы) между нижней поллой веной (НПВ) и правым предсердием (ПП) с целью осуществления декомпрессии в случае повышения давления в системе малого круга кровообращения (МКК). Таким образом, при тотальном кавопульмональном анастомозе функционирование подлегочного желудочка и его связь со стволом ЛА полностью исключается (рис. 1) [1–4].

По данным литературы, 20-летняя выживаемость пациентов с гемодинамикой Фонтена варьирует от 61 % до 85 % [2, 3]. На 2019 год в мире насчитывалось около 70 000 человек, имеющих

кровообращение Фонтена. Ожидается, что в ближайшие 20 лет их численность удвоится [2, 4].

Однако, несмотря на достигнутые успехи, операция Фонтена — это паллиативная стратегия, и по мере того, как все больше детей выживает, растет и признание того, что они сталкиваются с множеством проблем [1]. Циркуляция Фонтена имеет ограниченный резерв, что приводит к развитию осложнений в долгосрочной перспективе, которые могут касаться как сердечно-сосудистой системы (ССС), так и других органов и систем.

К наиболее частым сердечно-сосудистым осложнениям относят снижение СВ, систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда, регургитацию атриовентрикулярного клапана, нарушения ритма и проводимости сердца, а также тромбоэмболию и инфаркт миокарда. Среди экстракардиальных осложнений, которые могут прогрессировать с течением времени, выделяют белок-теряющую энтеропатию, пластический бронхит, поражение печени, дисфункцию почек, а также нарушения роста и состава костей [1–4].

В настоящее время тактика ведения данной группы пациентов, перечень необходимых лабораторных и инструментальных методов обследования, а также сроки их выполнения базируются на опыте отдельных центров.

В обзоре представлены современные данные об особенностях течения, осложнениях, стратегии ведения и сроках наблюдения пациентов с гемодинамикой Фонтена.

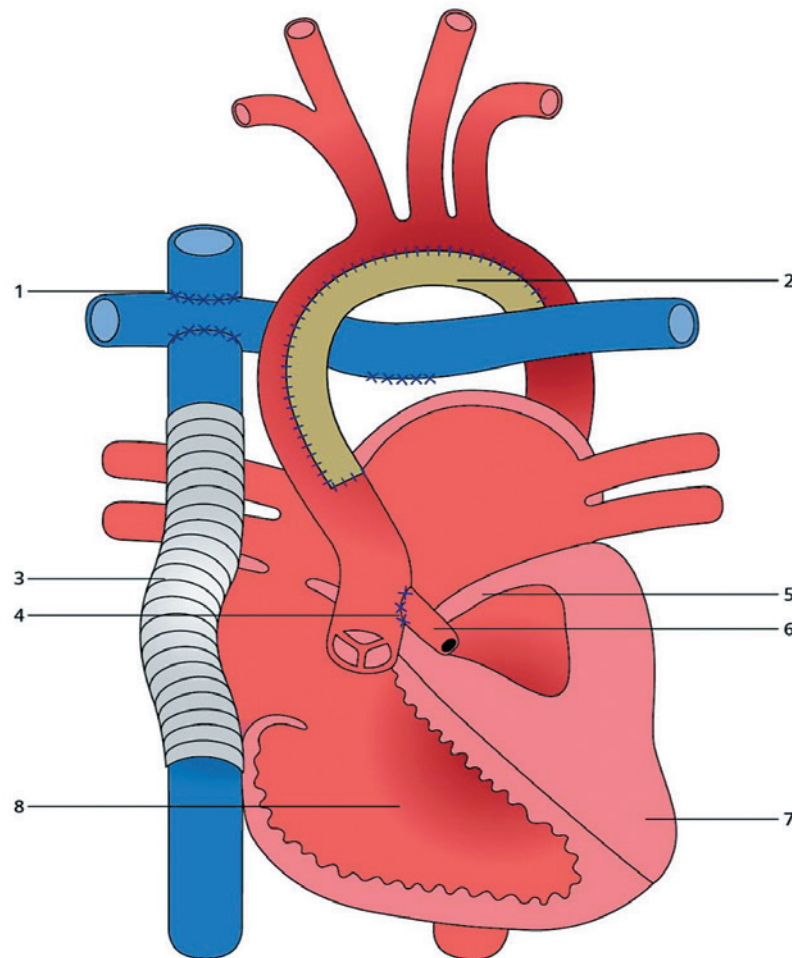
СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОДИНАМИКОЙ ФОНТЕНА

С физиологической точки зрения кровообращение Фонтена характеризуется повышенным венозным давлением и застойными явлениями, сопровождающимися относительно низким сердечным выбросом — наиболее частое осложнение со стороны ССС [1]. Кроме того, часто имеют ме-

сто систолическая и диастолическая дисфункция миокарда, регургитация атриовентрикулярного клапана, нарушение ритма и проводимости сердца, а также тромбоэмболические осложнения и инфаркт миокарда [1–3].

Именно СН является ведущей причиной летальных исходов в этой группе пациентов [2]. Снижение систолической функции миокарда присутствует у 40–60 % пациентов с гемодинамикой Фонтена [1]. Патогенетические и гемодинамические механиз-

мы формирования СН сложны и многофакторны. У пациентов с ЕЖС нарушение гемодинамики происходит еще внутриутробно. После проведения первых этапов коррекции порока в неонатальном периоде (наложение аортопульмонального шунта или суживание легочной артерии) ЕЖС функционирует в условиях объемной перегрузки, что может приводить к его дилатации и изменению структуры миокарда, архитектоники кардиомиоцитов. Кроме того, миокард работает в условиях



Congenital Heart Disease illustrations [Электронный ресурс] —режим доступа: <https://congenital-heart-disease.ch/heart-disease>

Рис. 1. Гемодинамика после операции Фонтена: 1 — тотальный кавопульмональный анастомоз, 2 — расширение аорты заплатой, 3 — экстракардиальный кондуит, 4 — анастомоз легочной артерии с аортой, 5 — атрезия митрального клапана, 6 — атрезия аорты, 7 — гипоплазированный ЛЖ, 8 —единственный ПЖ

Figure 1. Hemodynamics after the Fontan operation: 1 — total cavopulmonary anastomosis, 2 — patch aortic dilation, 3 — extracardiac conduit, 4 — pulmonary artery to aorta anastomosis, 5 — mitral valve atresia, 6 — aortic atresia, 7 — hypoplastic LV, 8 —single RV

хронической гипоксемии и гипоксии в результате внутрисердечного смешивания крови. После выполнения операции Фонтена отмечается снижение ранее повышенной преднагрузки, вследствие чего уменьшается ударный объем сердца. В то же время, учитывая измененную структуру миокарда, он оказывается не способен поддерживать СВ в новых условиях, соответственно, СН продолжает прогрессировать [2, 3].

В связи со структурными аномалиями атрио-вентрикулярных (АВ) клапанов, подклапанного аппарата, дилатацией фиброзного кольца и/или снижением сократительной функции желудочка достаточно часто может наблюдаться АВ регургитация [3]. Трикуспидальный клапан в роли системного наиболее подвержен дисфункции, так как не приспособлен к функционированию в условиях повышенного давления. Значимая регургитация может привести к объемной перегрузке, дилатации камер сердца, снижению фракции выброса (ФВ), а также к повышению давления в системе легочной артерии [3, 5].

Несмотря на создание полной гемодинамической коррекции, у данных пациентов уровень сатурации обычно находится в пределах 90–95 %. Для этого существует ряд основных причин: дренирование венозной крови из коронарного синуса или через искусственные фенестрации НПВ в предсердие, откуда кровь направляется в большой круг кровообращения; пассивный легочный кровоток, который может не обеспечивать адекватную перфузию верхних отделов легких; наличие артериовенозных и вено-венозных фистул. Стоит отметить, что последние могут приводить к снижению сатурации у некоторых пациентов в покое менее 90 % [1, 2].

Еще одним немаловажным осложнением являются нарушения ритма сердца (НРС) и проводимости, которые, в свою очередь, могут повышать риск тромбообразования, чаще в предсердиях, приводить к дисфункции ЕЖС и, как следствие, прогрессированию сердечной недостаточности [2, 6]. Предсердная тахикардия развивается более чем у 50 % пациентов в отдаленном периоде после операции Фонтена [2]. В исследовании d'Udekem Y. и соавторов с участием 1006 пациентов сообщается о развитии суправентрикулярной тахикардии у 10 % больных в течение 10 лет наблюдения, неустойчивая и реже устойчивая желудочковая тахикардия отмечалась у 12 % пациентов, кроме того, отмечалось повышение риска внезапной сердечной смерти [6]. Влияние НРС на клинические исходы у больных после операции Фонтена также продемонстрировано в работе Diller G. P. и коллег, куда был включен 321 пациент с гемодинамикой Фонтена: среди лиц,

у которых развилась суправентрикулярная тахикардия, летальность увеличилась в 6 раз в сравнении с пациентами без нарушений ритма [7].

Основой любой программы наблюдения за пациентами с кровообращением Фонтена является комплексная оценка ССС, включая тщательный сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, клинико-лабораторный контроль, инструментальное обследование с использованием высокотехнологичных методов диагностики. Крайне важно проводить динамическое сравнение результатов обследования.

При опросе пациента следует акцентировать внимание на такие жалобы, как эпизоды учащенного сердцебиения, боли в области сердца, синкопальные и пресинкопальные состояния, снижение толерантности к физическим нагрузкам, периферические отеки. Кроме того, необходимо оценивать уровень сатурации при самостоятельном контроле. Физикальное обследование обязательно включает осмотр кожных покровов, измерение артериального давления на всех конечностях, аускультацию сердца и легких, пальпацию периферических артерий, пальпацию печени и селезенки, измерение сатурации [1]. Рекомендованные сроки наблюдения — каждые 6–12 месяцев [2].

При лабораторном исследовании, помимо оценки основных показателей, рекомендуется обязательный контроль уровня натрийуретического пептида и тропонина I с периодичностью каждые 1–3 года для определения степени выраженности хронической СН и эффективности проводимой терапии [2, 3].

Для своевременного выявления и контроля в динамике НРС, проводится электрокардиография (ЭКГ) покоя в 12 отведениях, а также суточное мониторирование ЭКГ [1, 2]. С целью оценки симптомов при физической нагрузке, НРС, насыщения кислородом, максимального потребления кислорода и анаэробного порога, также проводятся пробы с дозированной физической нагрузкой и кардиореспираторный тест [1]. Эхокардиографическое исследование выполняется ежегодно с акцентом на определение кровотока в полых венах, их размеры, наличие фенестрации, систолическую и диастолическую функцию желудочка, состояние клапанного и подклапанного аппарата, а также дуги аорты. Стоит обратить внимание, что оценка систолической и диастолической функции миокарда у пациентов с гемодинамикой Фонтена затруднена, так как не существует нормативов для ЕЖ. При отрицательной динамике период наблюдения может быть сокращен, в зависимости от клинической ситуации [2]. МРТ и КТ сердца проводятся

с акцентом на анатомию ветвей легочной артерии и кровотока, фракцию выброса желудочка, степень клапанной регургитации, размеры дуги аорты и выявление аортопульмональных коллатералей [1, 2]. КТ-ангиографию рекомендуется выполнять по показаниям [2]. Также рекомендуется проводить скрининговую катетеризацию сердца через 10 лет после операции Фонтена всем пациентам с целью оценки системного венозного давления, конечно-диастолического давления в желудочке, насыщения кислородом, и при необходимости хирургических вмешательств (например, стентирование легочной артерии при стенозе) [1].

Примерные сроки проведения исследований представлены в таблице 1. При отрицательной динамике сроки проведения могут быть изменены.

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОДИНАМИКОЙ ФОНТЕНА

Фонтен-ассоциированное заболевание печени (FALD) и его последствия в виде фиброза и цирроза печени все больше вызывают беспокойство клиницистов [2, 8–10]. Развитие FALD преимущественно связано с особенностями кровотока, уникальными для кровообращения Фонтена [11, 12]. Повышение системного венозного давления из-за пассивного легочного кровотока и снижение СВ приводят к хроническому венозному застою, портальной гипертензии, гипоперфузии печени [11, 13]. С прогрессирующим изменением гемодинамики нарастает гипоксия гепатоцитов, что приводит к реактивному фиброгенезу из-за атрофии центрилобулярных гепатоцитов, в некоторых случаях сопровождающемуся активацией воспалительного процесса [3, 14, 15]. Физический стресс усиливает эти явления резким повышением давления в центральных венах до уровня ≥ 25 мм рт. ст., когда человек бодрствует и активен [16].

Начальные изменения печени можно выявить в первые 5 лет после операции, а в 80 % случаев в этот период уже определяется фиброзное замещение гепатоцитов [9, 17]. В случае прогрессирования нарушений гемодинамики фиброз может перейти в цирроз, сопровождающийся повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [18–21]. Согласно данным литературы, у пациентов с гемодинамикой Фонтена в возрасте до 22 лет встречаемость ГЦК составляет около 3–15 % случаев, что значительно превышает среднестатистические показатели среди популяции [22, 23]. Прогноз в случае развития ГЦК остается довольно неблагоприятным, так как более половины больных умирают в течение 2 лет после установления диагноза.

Однако поражение печени у пациентов с нарушением кровообращения Фонтена в течение длительного времени чаще всего протекает вяло или бессимптомно. Клинически можно выявить гепатоспленомегалию, признаки портальной гипертензии, включая варикозное расширение вен и асцит [24]. Довольно редко декомпенсированный цирроз печени может проявляться более остро — признаками энцефалопатии, кровотечения из варикозно расширенных вен, портальной гастропатии и энтеропатии. Разными авторами было также показано, что наличие варикозно расширенных вен прямо коррелирует со степенью фиброза [10].

С целью динамического контроля развития возможных осложнений со стороны печени проводится оценка таких лабораторных маркеров функции печени, как аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), билирубин и холестерин [1]. Важно подчеркнуть, что со временем наблюдается прогрессирующее повышение ГГТ и билирубина. Однако нарастание уровня ГГТ не является маркером поражения печени, оно также отражает степень общей антиоксидантной недостаточности, свидетельствует о повышении оксидативного стресса и может быть признаком общей нестабильности гемодинамики [25, 26]. Следует отметить, что даже на поздних этапах фиброзного замещения гепатоцитов ферменты печени могут оставаться в пределах нормальных значений у большинства пациентов, поэтому не следует ограничиваться только мониторингом лабораторных показателей для выявления и оценки тяжести FALD [3]. Немаловажной является оценка показателей свертывающей системы крови. Так, при печеночной недостаточности повышается протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО) и снижается количество тромбоцитов. Показано, что тромбоцитопения и высокий уровень МНО у детей являются чувствительными маркерами развития портальной гипертензии без асплении/полисплении и коррелируют со степенью портального фиброза [11, 27]. Для определения рисков смертности у пациентов с терминальной стадией заболевания печени и определения приоритетов для трансплантации печени проводят оценку MELD/MELD-XI (без МНО). Необходимо также контролировать уровень α -фетопroteина в крови. Повышение его уровня является предиктором развития ГЦК, особенно при выявлении различными методами визуализации новой или подозрительной структуры в печени. Некоторые центры рекомендуют исследование данного показателя в рамках ежегодного скрининга у больных в позднем подростковом

Таблица 1. Примерные сроки обследования пациентов с гемодинамикой Фонтена

Table 1. Approximate terms of patients examination with Fontan hemodynamics

Система органов	Тип исследования	Частота исследования	Примечание
Сердечно-сосудистая	Физикальный осмотр	каждые 6–12 мес.	Частота может варьироваться в зависимости от клинического состояния
	ЭКГ	каждые 6–12 мес. (не реже 1 раза в год)	
	Трансторакальная ЭхоКГ	ежегодно	
	Суточное мониторирование ЭКГ	каждые 2–3 года (подростки каждые 1–2 года) *	Чаще при нарушениях ритма и проводимости
	Стресс-тест с физической нагрузкой	каждые 2–3 года (подростки каждые 1–3 года)	
	Сывороточный BNP (NT-proBNP) Тропонин I	в детстве 1 раз (подростки каждые 1–2 года)	Анализ крови (в зависимости от клинического статуса, предыдущих уровней, сроков проведения предыдущего анализа)
	MPT сердца	1 раз в 3 года (подростки каждые 2–3 года)	По клиническим показаниям
	КТ-ангиография	по клиническим показаниям	
	Катетеризация сердца и биопсия печени	по клиническим показаниям (10–12 лет после операции)	Каждые 10 лет
Печень	Физикальный осмотр	при каждом обращении	Консультация гепатолога
	АСТ, АЛТ, ГГТ, билирубин, альбумин, протромбиновое время, МНО, тромбоциты, MELD-XI	ежегодно	В зависимости от клинического состояния
	α-фетопроtein	ежегодно	В случае цирроза — каждые 6 месяцев
	Серология HBV, HCV	1 раз	
	УЗИ брюшной полости (УЗИ-доплерография)	не реже 1 раза в 2 года	Исследование морфологии паренхимы печени, селезенки (эхоструктура и эхогенность) Не чувствителен для выявления фиброза
	Биопсия печени	по клиническим показаниям	Только при очаговых поражениях, когда цирроз под вопросом
	Фиброскан (УЗИ-эластография)	не реже 1 раза в 5 лет	
	КТ и MPT (в т. ч. эластография)	по клиническим показаниям	Более подробная информация о структурных изменениях в печени
	ЭГДС	по клиническим показаниям	При подозрении на варикозное расширение вен или кровотечения из них

Лимфатическая система	Профиль белка и сывороточный альбумин	ежегодно	В зависимости от подозрения на ЭПБ (сывороточный альбумин, общий белок, абсолютное количество лимфоцитов)
	Уровень IgG в сыворотке	каждые 1–4 года	
	Фекальный α -1 антитрипсин	каждые 3–4 года у детей в возрасте до 12 лет и каждые 1–3 года у детей старше 12 лет	Диагностические значения: - A1AT > 54 мг/дл; - Клиренс A1AT > 27 мл/сут без диареи; - Клиренс A1AT > 56 мл/сут при диарее
	Измерение сатурации	при каждом клиническом контроле	Рутинный контроль для раннего выявления развития РВ
	Рентгенография грудной клетки	ежегодно	Мониторинг размеров сердца и легочной васкуляризации
	MPT с T-2 взвешиванием, МР-лимфография, бронхоскопия	по клиническим показаниям	Структура лимфатических сосудов грудной клетки и брюшной полости
Почки	Физикальный осмотр, измерение артериального давления	ежегодно	Консультация нефролога
	Биохимический анализ крови		Креатинин, СКФ, мочевины, цистатин-С, Na, Cl, K, Ca, фосфаты)
	Общий анализ мочи	каждые 1–2 года	Протеинурия, микроальбуминурия, соотношение альбумин/креатинин
	Анализ суточной мочи (NGAL, NAG)	ежегодно	Маркеры повреждения тубулоинтерстиция
	УЗИ-доплерография	ежегодно	Повышение индекса резистентности почек > 0,81 указывает на прогрессирующее поражение почек, связанное с СН, и ассоциируется с высокой летальностью
Другие системы	Дополнительные методы и показатели: - Метаболический профиль; - Витамин D; - Са сыворотки; - Аммиак плазмы; - Уровень Hb крови, гематокрит, Fe, факторы свертываемости; - СОЭ; - Гормон роста; - Паратгормон; - DXA- сканирование костей; - Rg точек окостенения; - Расчет ИМТ; - Оценка развития по Таннеру; - MPT головного мозга; - Тестирование на развитие нервной системы и когнитивных способностей	ежегодно	

* — дети (до 12 лет), подростки (12–18 лет)

и взрослом возрасте [1]. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени рекомендует проводить определение данного показателя всем пациентам каждые 6 месяцев [28].

В зависимости от степени поражения печени, сопутствующих осложнений и возраста пациента формируется индивидуальная программа динамического контроля [2]. Компьютерная томография (КТ) и МРТ предоставляют дополнительную и точную информацию о морфологии и структуре печени, а также о характере расширения сосудов, особенно при характеристике узловых образований печени и ГЦК [29]. В последние годы все чаще отмечается важность использования у таких больных плановой контрольной биопсии печени, которая является золотым стандартом для оценки фиброза. По мнению одних авторов, ее следует проводить только при выявлении очаговых изменений или при подозрении на цирроз печени [2, 29], по данным же других авторов, проведение скрининговой биопсии печени рекомендовано всем пациентам с гемодинамикой Фонтена в рамках рутинного обследования, вне зависимости от общего состояния больного и клинической картины, совместно с плановой катетеризацией сердца. Особенно подчеркивается важность проведения этого исследования у подростков и взрослых пациентов через 10–12 лет после оперативного лечения по методу Фонтена [13, 20, 30]. Данные систематизированных исследований показывают, что при выполнении контрольной биопсии подросткам, почти в 100 % случаев выявляется клинически «немой» фиброз печени [10]. Таким образом, анализируя литературу, можно отметить, что в среднем к $17 \pm 4,5$ года у всех пациентов отмечается наличие фиброза печени той или иной степени тяжести [20]. Стоит подчеркнуть, что относительно недавно была предложена эффективная методика количественной оценки фиброзной нагрузки печени с использованием техники окрашивания коллагена Sirius red и полуавтоматической количественной оценки. Возможно, в будущем этот подход позволит стандартизировать гистологическую классификацию и более широко применять сравнительный метод [27]. Дополнительным инвазивным методом диагностики при поражении печени является эндоскопия, которая дает возможность оценить варикозное расширение вен пищевода и другие желудочно-кишечные патологии [10].

Всем пациентам с гемодинамикой Фонтена следует рекомендовать общую профилактику заболеваний печени. К таким рекомендациям относится отказ от облигатных гепатотоксинов, таких как алкоголь и наркотические препараты, высокие дозы

ацетаминофена, а также ряда гепатотоксичных лекарств. Данной группе лиц рекомендуется профилактическая вакцинация от гепатита В и А, воздержание от курения и контроль массы тела [11].

БЕЛОК-ТЕРЯЮЩАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ

Одним из наиболее тяжелых осложнений у пациентов с гемодинамикой Фонтена является энтеропатия с аномальной потерей сывороточного белка, которая встречается примерно в 5 % случаев и может возникнуть в любой момент после операции Фонтена [31, 32]. Пятилетняя выживаемость после установления диагноза составляет 70–88 % [32, 33].

Причины возникновения данного патологического состояния до сих пор обсуждаются. В настоящее время считается, что патогенез белок-теряющей энтеропатии обусловлен сочетанием нескольких патофизиологических механизмов, приводящих к увеличению продукции лимфы, росту количества аномальных лимфатических каналов, гипертензии в лимфатической системе и, в конечном счете, к диффузии богатой белком лимфы в просвет желудочно-кишечного тракта. К ним относятся повышенное центральное венозное давление (ЦВД), недостаточность лимфатической системы, нарушение мезентериального кровотока [32, 34]. Кроме того, периоды обострения энтеропатии часто наблюдаются после вирусной инфекции, что еще раз подчеркивает важнейшую роль воспаления в патогенезе данного состояния [35, 36]. Также отмечено, что у пациентов с ЭПБ снижен уровень HSPG (протеогликанов гепаран-сульфата) — рецептора, присутствующего в мембране энтероцитов, который обеспечивает энтеральный транспорт белка. Его недостаточность также может привести к потере белка [36]. У некоторых людей присутствуют лимфатические каналы и пути декомпрессии, которые проходят вблизи с просветом кишечника или дыхательными путями, и при наличии повышенного венозного давления и застоя лимфы происходит пропотевание лимфы в эти каналы. Это может объяснить, почему у одних пациентов развивается белок-теряющая энтеропатия, а у других, с аналогичной степенью венозной гипертензии, — нет [2, 32].

Тяжесть и клинические проявления ЭПБ варьируют от легкой и/или транзиторной формы до хронического течения с чередованием фаз ремиссии и обострения [32, 33]. Клинически данное осложнение может проявляться периферическими отеками, вздутием живота (вследствие асцита), плевральным выпотом, скоплением жидкости в перикарде, за-

держкой роста. У части пациентов может присутствовать диарея, однако хроническая диарея наблюдается только в 11–20 % случаев [32, 36]. Также значительно снижается плотность костной ткани вследствие хронической гипокальциемии, что приводит к нарушению линейного роста [37]. Пациенты с ЭПБ имеют повышенный риск развития кожных вирус-опосредованных процессов, таких как бородавки и контагиозный моллюск [38]. При субклиническом течении может не отмечаться видимых отеков, однако наблюдаются нарушения со стороны других систем и органов. В тяжелых случаях могут возникать тромбозы или кровотечения из-за потери факторов свертывания крови [2, 32]

Золотым стандартом диагностики ЭПБ является определение повышенного клиренса α -1-антитрипсина в 24-часовом анализе кала [2, 36, 39]. Учитывая трудности проведения данного исследования, также допустимо основывать диагноз ЭПБ на повышенном уровне α -1-антитрипсина в одном образце кала в совокупности с наличием гипоальбуминемии в сыворотке крови и симптомов отека без другой выявленной причины. Рекомендуется определять уровень общего белка, сывороточного альбумина и фекального А1АТ каждые 3–4 года у детей в возрасте до 12 лет и каждые 1–3 года у детей старше 12 лет [36]. У некоторых пациентов наблюдается субклиническая форма с нормальным уровнем альбумина и общего белка, но с повышенным уровнем А1АТ в анализе кала. Такие лица требуют более частого наблюдения и скрининга на ЭПБ. Диагноз «белок-теряющая энтеропатия» устанавливается при сочетании гипопроотеинемии, гипоальбуминемии и повышенного уровня А1АТ в анализе кала [33, 36].

После подтверждения диагноза следует провести комплексную оценку гемодинамических показателей с помощью методов визуализации: эхокардиографии, МРТ/КТ сердца, МР-лимфографии с T-2 взвешиванием в сочетании с эндоскопией [2, 36, 38].

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ СИСТЕМА

В течение первых лет жизни ребенка с ЕЖ сосуды МКК подвергаются множественным изменениям, которые впоследствии влияют на их рост и функционирование. При хирургической коррекции порока этапное кавопульмональное соединение приводит к снижению и неравномерному распределению легочного кровотока, в результате чего может возникнуть структурная патология в виде стенозов, неравномерного развития ветвей ЛА, гипоплазии сосудистого русла. В дальнейшем

гемодинамика Фонтена создает определенные особенности функционирования МКК, включая в себя снижение объема кровотока, наличие аорто-легочного коллатерального кровотока, эндотелиальную дисфункцию, отсутствие пульсирующего кровотока, а также недостаточное смешивание потоков нижней и верхней полых вен. В сочетании эти факторы способствуют увеличению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), что в свою очередь приводит к прогрессированию СН и создает субстрат для развития легочной патологии [2].

Одним из редких, но опасных осложнений со стороны дыхательной системы является пластический бронхит (ПБ) — заболевание, характеризующееся образованием крупных цилиндров в просвете дыхательных путей. По данным литературы, распространенность ПБ составляет < 5 % у пациентов с гемодинамикой Фонтена [1, 2]. Несмотря на то, что пластический бронхит встречается редко, смертность при этом заболевании достигает 50 %. Патогенез пластического бронхита связан с утечкой лимфы, образованием экссудата или транссудата и его отложением в просвете бронхов у лиц с предрасполагающими факторами (например, частые инфекционные респираторные заболевания) [2]. ПБ рассматривается как часть клинического спектра недостаточности со стороны лимфатической системы вследствие хронически повышенного венозного давления [2].

При обследовании пациентов после операции Фонтена необходимо обращать внимание на такие симптомы, как хронический кашель, отхаркивание, свистящее дыхание, неэффективность терапии препаратами из группы бронхолитиков. При подозрении на ПБ рекомендуется проводить рентгенографию грудной клетки, бронхоскопию, а также МР-лимфографию, которая основана на последовательностях, взвешенных по T2. Данный метод дает возможность визуализировать архитектуру сосудов и выявить наличие патологических сосудов в грудной клетке [2, 3].

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Почечная дисфункция у молодых пациентов с гемодинамикой Фонтена выявляется в 10 % случаев и увеличивается по мере взросления [2, 3]. Снижение СВ и повышение ЦВД после операции Фонтена уменьшают скорость клубочковой фильтрации и увеличивают давление клубочковой фильтрации, вызывая таким образом повреждение самих клубочков. Повторные хирургические вмешательства, хроническая гипоксия, воздействие нефротоксичных препаратов и йодсодержащих

контрастных веществ способствуют дальнейшему нарушению функции почек, в связи с чем необходимы динамическое наблюдение и оценка почечной функции [3].

С периодичностью один раз в год для оценки функции почек рекомендуется контролировать уровень белка в моче, так как протеинурия и микроальбуминурия являются важными показателями почечной дисфункции. Рекомендуется анализ суточной мочи с определением маркеров повреждения тубулоинтерстиция — NGAL, NAG. Также проводится лабораторный контроль биохимического анализа крови с оценкой мочевины, креатинина, электролитов, определением скорости клубочковой фильтрации. По данным литературы, определение СКФ на основе цистатина С дает более точную оценку функции почек по сравнению с креатинином [40]. Из инструментальных методов исследования почечной функции широко применяется УЗИ, особое внимание рекомендуется уделять определению индекса резистентности почек. Повышение этого показателя $> 0,81$ указывает на прогрессирующее поражение почек, связанное с СН, и ассоциируется с высокой летальностью [3].

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОДИНАМИКОЙ ФОНТЕНА

Высокая распространенность неврологических, когнитивных, нейропсихических и поведенческих нарушений представляет важную проблему у подростков с гемодинамикой Фонтена [41]. Негативное влияние, способствующее возникновению отдаленных проблем в психомоторном и нейрокогнитивном развитии у пациентов с ЕЖ, помимо объективных обстоятельств (внутриутробное нарушение церебральной гемодинамики, хроническая гипоксия в постнатальном периоде), также оказывают индивидуальные факторы (генетические особенности, низкий вес при рождении, недоношенность, низкий социально-экономический статус семьи) и медицинские причины (большое количество хирургических вмешательств, развитие макро- и микроэмболий, длительное пребывание в стационаре и общая заболеваемость) [33].

Исследования головного мозга с помощью МРТ показывают отклонения от нормы у большинства пациентов с преобладанием очаговых/мультифокальных аномалий [41, 42]. Процент больных с ЕЖ с повреждением головного мозга, включая неострые ишемические изменения, незаметно протекающие инсульты, острое или хроническое

внутричерепное кровоизлияние, генерализованные атрофии, перивентрикулярную лейкомалацию, венрикуломегалию, увеличивается по ходу выполнения этапов хирургической коррекции унивентрикулярной схемы кровообращения [43]. Также у этой когорты пациентов по данным МРТ описано значимое диффузное уменьшение объемов кортикального и подкоркового серого вещества, толщины коры мозга. Подобные изменения были зарегистрированы в лобной, височной, теменной и затылочных долях [44]. Наконец, анализ микроструктуры белого вещества показал широко распространенное повреждение белого вещества с вовлечением основных волокнистых трактов, участвующих в когнитивных функциях, что напрямую связано с более низким IQ и более низкой скоростью когнитивной обработки данных [45]. У таких пациентов зачастую выявляются сложности с чтением, счетом, зрительно-пространственными навыками, рабочей памятью [42, 46]. У трети подростков после оперативной коррекции наблюдаются неспособность к обучению, проблемы с социальным познанием и исполнительным функционированием, а в 65 % случаев отмечается высокий процент пожизненных психиатрических диагнозов, таких как депрессия с легкими или умеренными проявлениями, тревога и дефицит внимания/синдром гиперактивности [47, 48]. Эти пациенты имеют худшие результаты в тестах, оценивающих их способность интерпретировать эмоции других людей и собственные эмоции, социальные ситуации и взаимоотношения. Кроме того, они демонстрируют больше аутистического поведения, чем референтная популяция [42].

Распознавание и коррекция нейропсихологических и поведенческих нарушений имеют крайне важное значение для обучения больных, формирования приверженности к лечению, облегчения перехода от педиатрического здравоохранения к взрослой системе, завершения высшего образования и дальнейшего трудоустройства. Необходим комплексный психолого-педагогический подход к пациентам и их семьям. Важно проводить диагностическое тестирование с использованием различных анкет и шкал в рамках психологических сеансов, периодическое обследование, скрининг и инструментальную диагностику ЦНС ребенка [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в области хирургического лечения детей с ЕЖС, а также совершенствования вариантов их наблюдения в послеоперационном периоде, уровень смертности

в данной когорте пациентов, к сожалению, все еще остается высоким.

По мере взросления больных с гемодинамикой Фонтена наблюдается прогрессирование и увеличение количества осложнений и, следовательно, для таких лиц необходима выработка оптимальной стратегии наблюдения, нацеленной на раннее выявление и предотвращение поражения органов-мишеней.

В обзоре обобщены современные данные о наиболее частых осложнениях как со стороны CCC, так и других органов и систем, а также методах их диагностики, кратности наблюдения, необходимости мультидисциплинарного и комплексного подхода в ведении пациентов с гемодинамикой Фонтена.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075–15-2022-301 от 20.04.2022). / The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated 04/20/2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rychik J, Goldberg DJ, Rand E, et al. A Path FORWARD: Development of a Comprehensive Multidisciplinary Clinic to Create Health and Wellness for the Child and Adolescent with a Fontan Circulation. *Pediatr Cardiol* 43,1175–1192 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00246-022-02930-z>
2. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Evaluation and Management of the Child and Adult with Fontan Circulation: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Aug 6;140(6): e234–e284. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000696. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31256636.
3. Martino D, Rizzardi C, Vigezzi S, et al. Long-term management of Fontan patients: The importance of a multidisciplinary approach. *Front Pediatr*. 2022 Aug 25; 10:886208. DOI: 10.3389/fped.2022.886208. PMID: 36090574; PMCID: PMC9452819.
4. de Lange C. Imaging of complications following Fontan circulation in children — diagnosis and surveillance. *Pediatr Radiol*. 2020 Sep; 50(10):1333–1348. DOI: 10.1007/s00247-020-04682-5. Epub 2020 May 28. Erratum in: *Pediatr Radiol*. 2020 Aug 20; PMID: 32468285; PMCID: PMC7445207.
5. King G, Ayer J, Celermajer D, et al. Atrioventricular valve failure in Fontan palliation. *J Am Coll Cardiol*. (2019) 73:810–22. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.025.
6. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, et al. Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure: twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. *Circulation*. 2014;130 (suppl 1): S32–S38. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007764.
7. Diller GP, Giardini A, Dimopoulos K, et al. Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J*. 2010; 31:3073–3083. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq356.
8. Ghaferi AA, Hutchins GM. Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. (2005) 129:1348–52. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.10.005.
9. Agnoletti G, Ferraro G, Bordese R, et al. Fontan circulation causes early, severe liver damage. Should we offer patients a tailored strategy? *Int J Cardiol*. (2016) 209:60–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.041.
10. Emamaullee J, Zaidi AN, Schiano T, et al. Fontan-Associated Liver Disease: Screening, Management, and Transplant Considerations. *Circulation*. 2020 Aug 11;142(6):591–604. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045597. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32776846; PMCID: PMC7422927.
11. Gordon-Walker TT, Bove K, Veldtman G. Fontan-associated liver disease: A review. *J Cardiol*. 2019;74:223–232.
12. Pundi K, Pundi KN, Kamath PS, et al. Liver disease in patients after the Fontan operation. *Am J Cardiol*. 2016;117:456–460. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.11.014.
13. Rychik J, Veldtman G, Rand E, et al. The Precarious State of the Liver After a Fontan Operation: Summary of a Multidisciplinary Symposium. *Pediatr Cardiol*. 2012; 33:1001–1012.
14. Arcidi JM Jr, Moore GW, Hutchins GM. Hepatic morphology in cardiac dysfunction: a clinicopathologic study of 1000 subjects at autopsy. *Am J Pathol*. 1981;104:159–166.
15. Daniels CJ, Bradley EA, Landzberg MJ, et al. Fontan-associated liver disease: proceedings from the American College of Cardiology Stakeholders Meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC. *J Am Coll Cardiol* 70:3173–3194.

16. Navaratnam D, Fitzsimmons S, Grocott M, et al. Exercise-induced systemic venous hypertension in the Fontan circulation. *Am J Cardiol.* 2016; 117:1667–1671. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.042.
17. Trusty PM, Wei Z, Rychik J, et al. Impact of hemodynamics and fluid energetics on liver fibrosis after Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 156:267–275.
18. DiPaola FW, Schumacher KR, Goldberg CS, et al. Effect of Fontan operation on liver stiffness in children with single ventricle physiology. *Eur Radiol.* (2017) 27:2434–42. DOI: 10.1007/s00330-016-4614-x.
19. Nii M, Inuzuka R, Inai K, et al. Incidence and expected probability of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma after Fontan operation. *Circulation* 144 (2021): 2043–2045.
20. Goldberg DJ, Surrey LF, Glatz AC, et al. Hepatic fibrosis is universal following Fontan operation, and severity is associated with time from surgery: a liver biopsy and hemodynamic study. *J Am Heart Assoc.* (2017). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004809>.
21. Munsterman ID, Duijnhouwer AL, Kendall TJ, et al. The clinical spectrum of Fontan-associated liver disease: Results from a prospective multimodality screening cohort. *Eur Heart J.* 2019; 40:1057–1068.
22. Sagawa T, Kogiso T, Kodama K, et al. Characteristics of Liver Tumor Arising from Fontan-Associated Liver Disease. *Hepatology.* 2018; 68:901.
23. Hoteit MA, Awh K, Serper M, et al. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Patients with a History of Fontan Repair of Congenital Heart Disease: A Single Center Experience. *Hepatology.* 2018; 68:1463.
24. Velpula M, Sheron N, Guha N, et al. Direct measurement of porto-systemic gradient in a failing Fontan circulation. *Congenit Heart Dis.* 2011; 6:175–178. DOI: 10.1111/j.1747-0803.2010.00451.x.
25. Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Ann Transl Med.* 2016; 4:481. DOI: 10.21037/atm.2016.12.27.
26. Martinez-Quintana E, Pardo-Maiza J, Deniz-Alvarado B, et al. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular events in patients with congenital heart disease. *Eur J Clin Invest* (2021). <https://doi.org/10.1111/eci.13720>.
27. Surrey LF, Russo P, Rychik J, et al. Prevalence and characterization of fibrosis in surveillance liver biopsies of patients with Fontan circulation. *Hum Pathol.* 2016; 57:106–115.
28. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 68:723–750.
29. Lewis MJ, Hecht E, Ginns J, et al. Serial cardiac MRIs in adult Fontan patients detect progressive hepatic enlargement and congestion. *Congenit Heart Dis.* 2017; 12:153–158. DOI: 10.1111/chd.12422.
30. Patel ND, Sullivan PM, Sabati A, et al. Routine Surveillance Catheterization is Useful in Guiding Management of Stable Fontan Patients. *Pediatr Cardiol.* 2020 Mar;41(3):624–631. DOI: 10.1007/s00246-020-02293-3. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31980851.
31. Atz AM, Zak V, Mahony L, et al. Pediatric Heart Network Investigators. Longitudinal outcomes of patients with single ventricle after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69:2735–2744. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.582.
32. Tarek Alsaied, Adam M. Lubert, David J, et al. Protein losing enteropathy after the Fontan operation. *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease, Volume 7, 2022, 100338, ISSN 2666-6685, <https://doi.org/10.1016/j.ijcchd.2022.100338>.*
33. Barracano R, Merola A, Fusco F, et al. Protein-losing enteropathy in Fontan circulation: Pathophysiology, outcome and treatment options of a complex condition, *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease, Volume 7, 2022, 100322, ISSN 2666-6685, <https://doi.org/10.1016/j.ijcchd.2022.100322>.*
34. Itkin M, Piccoli DA, Nadolski G, et al. Protein-losing enteropathy in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69:2929–2937. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.023.
35. Ostrow AM, Freeze H, Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation: investigations into possible pathophysiologic mechanisms. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82:695–700. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.048.
36. Bode L, Freeze HH. Applied glycoproteomics: approaches to study genetic-environmental collisions causing protein-losing enteropathy. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1760:547–559. DOI: 10.1016/j.bbagen.2005.11.004.
37. Goldberg DJ, Dodds K, Avitabile CM, et al. Children with protein-losing enteropathy after the Fontan operation are at risk for abnormal bone mineral density. *Pediatr Cardiol.* 2012; 33:1264–1268. DOI: 10.1007/s00246-012-0290-z.
38. Magdo HS, Stillwell TL, Greenhawt MJ, et al. Immune abnormalities in Fontan proteinlosing enteropathy: a case-control study. *J Pediatr.* 2015; 167:331–337. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.04.061.
39. Martino D, Rizzardi C, Vigezzi S, et al. Long-term management of Fontan patients: The importance of a multidisciplinary approach. *Front Pediatr.* 2022 Aug 25; 10:886208. DOI: 10.3389/fped.2022.886208. PMID: 36090574; PMCID: PMC9452819.
40. Kirelik D, Fisher M, DiMaria M, et al. Comparison of creatinine and cystatin C for estimation of glomerular filtration rate in pediatric patients after Fontan

operation. *Congenit Heart Dis.* (2019) 14:760–4. DOI: 10.1111/chd.12776.

41. Goldberg CS, Schwartz EM, Brunberg JA, et al. Neurodevelopmental outcome of patients after the Fontan operation: a comparison between children with hypoplastic left heart syndrome and other functional single ventricle lesions. *J Pediatr.* 2000; 137:646–652. DOI: 10.1067/mpd.2000.108952.

42. Bellinger DC, Watson CG, Rivkin MJ, et al. Neuropsychological status and structural brain imaging in adolescents with single ventricle who underwent the Fontan procedure. *J Am Heart Association.* 2015;4:e002302. DOI: 10.1161/JAHA.115.002302.

43. DeMaso DR, Calderon J, Taylor GA, et al. Psychiatric disorders in adolescents with single ventricle congenital heart disease. *Pediatrics.* 2017;139: e20162241. DOI: 10.1542/peds.2016–2241.

44. Watson CG, Stopp C, Wypij D, et al. Reduced cortical volume and thickness and their relationship to medical and operative features in post-Fontan children and adolescents. *Pediatr Res.* 2017; 81:881–890. DOI: 10.1038/pr.2017.30.

45. Gaynor JW, Bridges ND, Cohen MI, et al. Predictors of outcome after the Fontan operation: is hypoplastic left heart syndrome still a risk factor? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123:237–245.

46. Bean Jaworski JL, White MT, DeMaso DR, et al. Visuospatial processing in adolescents with critical congenital heart disease: organization, integration, and implications for academic achievement. *Child Neuropsychol.* 2018; 24:451–468. DOI: 10.1080/09297049.2017.1283396.

47. Calderon J, Bellinger DC. Executive function deficits in congenital heart disease: why is intervention important? *Cardiol Young.* 2015; 25:1238–1246. DOI: 10.1017/S1047951115001134.

48. Cassidy AR, White MT, DeMaso DR, et al. Executive function in children and adolescents with critical cyanotic congenital heart disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2015; 21:34–49. DOI: 10.1017/S1355617714001027.

Информация об авторах:

Характерова Евгения Викторовна, лаборант-исследователь НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иванилова Алина Андреевна, лаборант-исследователь НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персон-

ализированной медицины», клинический ординатор по специальности «детская кардиология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фетисова Светлана Григорьевна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного корпуса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кульпина Анастасия Ярославовна, лаборант-исследователь НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кофейникова Ольга Александровна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного корпуса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации, врач-кардиолог высшей категории Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», профессор кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Kharakterova Evgenia V., laboratory researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Ivanilova Alina A., laboratory researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, resident of “children cardiology” of the Almazov National Medical Research Centre;

Fetisova Svetlana G., Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Kulpina Anastasia Ya., laboratory researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Kofeynikova Olga A., Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Vershinina Tat'yana L., head of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation, cardiologist, Children's medical and rehabilitation complex Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatyana M., Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 612.82:616-082:616.831-05.1

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

**Трушина Л. И., Шериев С. Р., Филин Я. А., Труфанов Г. Е.,
Ефимцев А. Ю.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Шериев Султан Русланович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия,
197341.
E-mail: sapiensowl@gmail.com

Статья поступила в редакцию 20.02.2024
и принята к печати 18.03.2024.

РЕЗЮМЕ

Ишемический инсульт является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, чем вызывает важные социальные и экономические последствия для системы здравоохранения. Помимо этого, ишемический инсульт оказывает разрушительное психоэмоциональное воздействие как на самого пациента, так и на его семью, вызывая тревожно-депрессивные расстройства.

Для того чтобы снизить тяжесть неврологического дефицита, увеличить процент пациентов, вернувшихся к прежнему уровню социальной и бытовой активности, и уменьшить показатели инвалидизации после цереброваскулярной катастрофы, необходимо в кратчайшие сроки оказать весь спектр лечебно-диагностической помощи.

Развивающиеся методики нейровизуализации помогают своевременно и точно диагностировать церебральный инсульт, дифференцировать ишемическое повреждение от геморрагического, а также установить время начала острого нарушения мозгового кровообращения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, лучевая диагностика, нейровизуализация.

Для цитирования: Трушина Л.И., Шериев С.Р., Филин Я.А. и др. Современные методы нейровизуализации в диагностике острого ишемического инсульта. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(2):129-138. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-129-138. EDN: POEBVE

MODERN METHODS OF NEUROIMAGING IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE

Trushina L. I., Sheriev S. R., Filin Ya. A., Trufanov G. E., Efimtsev A. Yu.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Sheriev Sultan R.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: sapiensowl@gmail.com

Received 20 February 2024; accepted
18 March 2024.

ABSTRACT

Ischemic stroke is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, resulting in significant social and economic consequences for the healthcare system. Moreover, ischemic stroke has a devastating psycho-emotional impact on both the patient and their family, causing anxiety and depressive disorders. To reduce the severity of neurological deficit, increase the percentage of patients returning to their previous level of social and daily activity, and decrease the rates of disability after a cerebrovascular catastrophe, it is necessary to provide the full spectrum of therapeutic and diagnostic assistance in the shortest possible time. Developing neuroimaging techniques help to timely and accurately diagnose cerebral stroke, differentiate ischemic damage from hemorrhagic, and also establish the time of onset of acute cerebrovascular accident.

Key words: ischemic stroke, neuroimaging, radiological diagnosis.

For citation: Trushina LI, Sheriev SR, Filin YaA, et al. Modern methods of neuroimaging in the diagnosis of acute ischemic stroke. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(2):129-138. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-129-138. EDN: POEBVE

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ишемический инсульт является ведущей причиной стойкой инвалидизации и смертности во всем мире, на его долю приходится более 80 % всех случаев нарушений мозгового кровообращения [1, 2].

Показатели смертности в Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний остаются одними из самых высоких в мире и тяжелым бременем ложатся на систему здравоохранения. Из всех пациентов, перенесших инсульт, к трудовой деятельности в нашей стране возвращаются лишь 10 %, на постоянной основе медико-социальной поддержки требуют 85 %, а 25 % остаются до конца жизни инвалидами [3].

При инвалидизации после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ухудшается качество жизни всей семьи заболевшего, что обусловлено необходимостью психологически и физически тяжелого ухода за больным с мозговым инсультом [4].

На данный момент методы нейровизуализации в диагностике ишемического инсульта продолжают развиваться и совершенствоваться для достижения своевременной и точной диагностики ОНМК, что в свою очередь необходимо для выбора тактики лечения и лучшего прогноза исхода заболевания.

Целью данной статьи является систематизация имеющегося мирового опыта применения методов нейровизуализации в диагностике ишемического инсульта.

К лучевым методам диагностики цереброваскулярных заболеваний относятся следующие методы:

- ультразвуковая диагностика (УЗД);
- компьютерная томография (КТ);
- магнитно-резонансная томография (МРТ);
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ);
- однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ).

Каждый метод имеет свои особенности, характеристики, визуализационные показания и ограничения. На данный момент для диагностики острого ишемического инсульта применяются в основном КТ и МРТ в силу своих высоких разрешающих способностей и возможности визуализировать структурные изменения головного мозга.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА

Ультразвуковая диагностика широко не используется для выявления инсультов, так как значительно уступает КТ и МРТ. Однако, по мнению Jahromi A. S. и соавторов (2005), специальная методика цветного дуплексного сканирования, оценивающая

степень стеноза внутренней сонной артерии, могла бы стать скрининговым методом для оценки цереброваскулярного риска за счет своей неинвазивности и безопасности [5].

РЕНТГЕНОВСКАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Методом выбора для диагностики ОНМК в настоящее время является КТ за счет возможности применения в экстренной визуализации, а также высокой чувствительности в дифференциальной диагностике геморрагических инсультов, а также других патологических состояний схожих по клинике и отсутствия противопоказаний в острый период инсульта.

Практическое применение КТ регламентируется Порядком оказания медицинской помощи больным с ОНМК, утвержденным приказом Минздрава России от 25.12.2012 № 928н, согласно которому всем пациентам, поступающим с подозрением на ОНМК, необходимо выполнение КТ головного мозга с формированием заключения в течение 40 минут от поступления [6].

Для исключения или подтверждения патологии сосудистого русла у лиц с подозрением на ишемический инсульт рекомендовано проведение КТ-ангиографии (КТА) сосудов головы и шеи [7].

КТ-ангиография продемонстрировала высокие чувствительность (88,4 %), специфичность (98,5 %) в определении окклюзии крупных сосудов, что может ускорить сортировку пациентов для проведения внутриартериальной тромболитической терапии [8].

Проведение КТ-ангиографии при оценке острого инсульта необходимо, по мнению Yadav J. S. с соавторами (2004) и Lee P. с коллегами (2024), так как у пациентов с каротидным стенозом высокой степени тяжести могут быть эффективны каротидная эндартерэктомия или стентирование для предотвращения развития сосудистой катастрофы [9].

Так как в первые часы инсульта на нативной КТ могут быть не видны признаки ишемических изменений, стала широко использоваться методика КТ-перфузии головного мозга, чувствительность и специфичность которой при выявлении острого ишемического инсульта составляет 82 % и 96 % соответственно [10].

Компьютерная томографическая ангиография и перфузия являются ценными инструментами для диагностики острого ишемического инсульта [11].

Van Cauwenberge M. G. A. и соавторы (2018) объясняют КТ-перфузию как функциональное исследование ткани головного мозга, которое характеризует

церебральную перфузию и предоставляет информацию о текущем состоянии микроциркуляции [12].

Перфузионная КТ при остром инсульте находит свое применение в оценке гемодинамических изменений паренхимы головного мозга, определении объема инфарктного ядра и ишемической полутени [13]. Объем ишемической полутени, или пенумбры может предсказать неврологический исход пациента в зависимости от статуса реканализации [14].

Несмотря на все преимущества, методика КТ-перфузии имеет свои недостатки, к которым относят сложность диагностики инсультов в заднем бассейне кровоснабжения, а также лакунарных инсультов с 50 % ложноотрицательных случаев и небольших кортикальных и подкорковых инсультов, размер которых не превышает 3 см² [11, 15].

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Мультимодальная магнитно-резонансная томография (МРТ) полезна для диагностики ишемического инсульта и определения стратегии лечения в острой фазе [16].

Amalia Amin A. (2023) показал значимость проведения МРТ после перенесенного инсульта в контексте клинического и научного понимания изменений, происходящих в головном мозге после такого серьезного заболевания, для построения лечебных и реабилитационных мероприятий [17].

Методика диффузионно-взвешенной МРТ головного мозга является золотым стандартом и представляет доказательства уровня I для выявления ядра инфаркта [18]. Эта методика обладает самой высокой чувствительностью (91–95 %) и специфичностью (86–95 %) при выявлении ранней ишемии, уже в течение нескольких минут после артериальной окклюзии [19].

Несмотря на то, что МРТ считается золотым стандартом в выявлении острого ишемического инсульта, науке известны ложноотрицательные нейровизуализационные случаи его диагностики у единичных пациентов. Так, Chandrashekar D. и коллеги (2022) представили клинический случай 55-летнего мужчины, у которого, несмотря на яркие клинические симптомы острого инсульта, при КТ и МРТ не было выявлено каких-либо отклонений. Вопреки данным МРТ, была применена терапия для лечения инсульта. Только на 3 день после поступления при повторной МРТ данный диагноз был подтвержден [20].

Еще один случай ложноотрицательной диагностики был выявлен Rathakrishnan R. и соавторами (2008), при котором у 49-летнего пациента, данные

диффузионно-взвешенной МРТ, выполненной через 12 часов после появления симптомов инсульта, были отрицательными. При повторном МРТ через 4 дня, при сохранении стойкой неврологической симптоматики инсульт был подтвержден [21].

Эти данные говорят о том, что даже диффузионно-взвешенная МРТ не обладает 100%-ной чувствительностью, и напоминают о том, что клиническая оценка по-прежнему является приоритетной в диагностике и выборе тактики лечения пациентов с острым ишемическим инсультом.

Диффузионная (ДВИ, DWI) и перфузионно-взвешенная МРТ с МР-ангиографией позволяют точно диагностировать инфарктное поражение, выявлять окклюзию церебральных артерий или значительный стеноз с оценкой фактического коллатерального кровотока, а также может выявлять определенные обратимые ишемические изменения [22].

Основываясь как на ДВИ, так и на перфузии, можно определить зону ишемической полутени, представляющую собой обратимо пораженную паренхиму, которая потенциально может быть восстановлена при адекватном и своевременном лечении во время терапевтического окна [23].

Перфузионная МРТ позволяет различать ткани мозга, которые необратимо поражены инфарктом, так называемое ядро инфаркта, и ткани мозга, которые потенциально можно спасти, что позволяет лучше отбирать пациентов для тромболитической терапии [24].

Методика перфузионной МРТ с динамическим контрастированием (DSC) является основной в диагностике ишемического инсульта, которая основывается на получении временных рядов изображений с быстрым T2-взвешиванием после введения гадолиний-содержащего контрастного препарата [25]. Наличие противопоказаний для введения контрастного вещества обусловило появление методики бесконтрастной перфузионной МРТ.

Бесконтрастная МР-перфузия на основе спиновой маркировки артерий, основанная на радиочастотной маркировке спинов артериальной крови (ASL) с последующей регистрацией их прохождения в веществе мозга, может обнаруживать гиперперфузированные участки на основе качественных и количественных измерений, а также идентифицировать зону риска, известную как полутень, путем обнаружения несоответствия диффузии и перфузии [26].

В исследовании Gopinath G. и коллег (2022) изучалась диагностическая точность МРТ с ASL-перфузией по сравнению с DSC-перфузией в выявлении несоответствия перфузии у 55 пациентов с клиническим подозрением на инсульт. Чувствительность и специфичность ASL в прогнозировании

нии несоответствия DSC были 71,43 % и 78,57 % соответственно [27].

В работе Ravula S. и соавторов (2023) было предложено включать методику ASL-перфузии в качестве части стандартного протокола нейровизуализации, что помогает в лечении острого инсульта, давая представление о прогнозировании исхода [28].

Еще одной широко используемой неинвазивной методикой оценки интра- и экстракраниальных сосудов является бесконтрастная МР-ангиография (МРА) для изображения сосудистого потока путем многократного воздействия радиочастотного импульса на объем ткани с последующим дефазированием градиентов [29].

Методика МРТ с подавлением сигнала от свободной жидкости (FLAIR) является идентификатором времени, прошедшего с начала инсульта [30]. В течение первых 6 часов после начала инсульта гиперинтенсивность в FLAIR увеличивается с каждым часом [31]. Гиперинтенсивность сосудов при T2-ВИ и FLAIR-визуализации у пациентов с острым ишемическим инсультом была связана с потерей артериального сигнального потока в закупоренных сосудах и с медленным кровотоком в коллатеральных артериях [32]. Помимо этого, изображения с T2-ВИ и FLAIR используются для оценки перенесенных ранее инфарктов головного мозга и степени сопутствующего заболевания мелких сосудов [33].

Оценка изображений DWI и FLAIR дает представление о продолжительности ишемии. Для определения давности возникновения ишемического инсульта применяется понятие «несоответствие DWI-FLAIR», которое характеризуется аномальным результатом на DWI и нормальным результатом на FLAIR, то есть оно представляет собой ишемическое поражение в фазе внутриклеточного отека (видимое ограничение диффузии при DWI) при неизменном количестве общей мозговой жидкости (нормальный сигнал при FLAIR). Выявленное несоответствие DWI-FLAIR может быть использовано в качестве предиктора инсульта продолжительностью менее 4,5 часа [34].

Методика МРТ, взвешенная по неоднородности магнитного поля (Susceptibility weighted imaging — SWI), основана на различной тканевой контрастности и является очень чувствительной к присутствию парамагнитных материалов [35]. Эта методика с высокой чувствительностью и специфичностью (83 % и 100 % соответственно) обнаруживает внутриартериальные тромбы, которые визуализируются в виде гипоинтенсивного сигнала в сосуде, и может дополнять нативную МРА, при которой плохо визуализируются дистальные ветви интракраниальных артерий [36].

Однако в настоящее время методика SWI доступна не на всех МР-томографах основных производителей, что ограничивает ее широкое клиническое применение.

По-прежнему традиционная технология МРТ и трехмерная времяпролетная МР-ангиография (3D TOF MRA) широко используются при скрининге цереброваскулярных заболеваний за счет таких преимуществ, как неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки и отсутствие необходимости введения контрастного вещества.

Однако традиционные последовательности МРТ, включающие T1, T2, T2-восстановление инверсии с ослаблением жидкости (FLAIR), TOF MRA и диффузионно-взвешенная томография (DWI) занимают более 10 минут. Кроме того, МР-ангиография может переоценить степень сосудистого стеноза из-за гемодинамических изменений в стенозированных сосудах.

Для решения вопроса о сокращении временных затрат в диагностике острого инсульта была разработана схема синтетического МРТ-скрининга сосудов (MAGiC), благодаря которой можно точно оценить степень стеноза мозговых артерий у пациентов с острым ишемическим инсультом, что имеет большое значение для ранней тромболитической интервенционной терапии и улучшения качества жизни пациентов [37].

Синтетическая МРТ MAGiC — это недавно появившаяся синтетическая технология, количественная методика МРТ, которая в рамках одного сканирования, путем определения скорости расслабления T1 и T2 и значения плотности тканей, может одновременно генерировать обычные изображения T1, T2, T2-FLAIR и другие контрастные изображения, количественные изображения T1-картирования и изображения T2-картирования, а также изображения сосудов головного мозга MAGiC phase-sensitive inversion recovery (PSIR) посредством постобработки, что значительно сокращает время сканирования [38].

Применение вышеописанных методик КТ и МРТ позволяет оценивать структурные изменения головного мозга при ишемическом инсульте, помогает оценить локализацию и объем поражения. Применение же функциональной МРТ представляет новые возможности для изучения функциональных изменений головного мозга при ишемическом инсульте.

Функциональная МРТ (фМРТ) основана на определении усиления локального мозгового кровотока и оценивает активацию нейронов головного мозга [39]. В настоящий момент фМРТ не получила широкого клинического применения, однако успешно используется в ведущих неврологических и нейрохирургических клиниках, а также при проведении

научных исследований, нацеленных на создание коннектома головного мозга. Оценка эффективности реабилитации после инсульта является одним из перспективных практических направлений использования фМРТ.

Описаны возможности функциональной МРТ, как в состоянии покоя, так и с использованием стимулов, для определения восстановления функциональных связей, отвечающих за двигательную активность у пациентов, перенесших инсульт. Ученые пришли к выводам, что по мере восстановления двигательной активности результаты фМРТ демонстрируют более сфокусированную активность в областях утраченных связей, тем самым активируя их [40].

Tavazzi E. и соавторы (2021) провели систематический обзор мировой литературы о применении функциональной и структурной МРТ у пациентов, перенесших инсульт и проходящих двигательную реабилитацию, для того чтобы оценить влияние реабилитационных мероприятий на реорганизацию мозга. В результате было выявлено, что функциональные изменения в различных областях мозга происходят постоянно как адаптивные механизмы к различным стимулам или ситуациям окружающей среды. Резкое возникновение дисбаланса между потребностями в энергии и кровоснабжении, вызванное инсультом, приводит к функциональной перестройке с целью компенсации поврежденных тканей и затрагивает различные области мозга в обоих полушариях [41].

Технологическое усовершенствование процессов постобработки МРТ привело к новому подходу в расчете фракции извлечения кислорода (OEF) [42]. С помощью количественного картирования чувствительности (QSM) можно провести прямую оценку OEF путем измерения венозных концентраций парамагнитного дезоксигенированного гемоглобина [43].

Uchida Y. и коллеги (2022) разработали метод создания карты OEF на основе методики MPT PRESTO (The principles of echo-shifting with a train of observations — принципы смещения эха с помощью последовательности наблюдений), которая помогает идентифицировать ткани полутени при остром ишемическом инсульте [44]. Последовательность PRESTO представляет собой уникальную последовательность градиентного эхо-сигнала, которая обеспечивает получение сигнала с длинным TE и коротким TR, пропуская сбор данных во время первого TR, который обеспечивает быстрое и чувствительное определение магнитной восприимчивости в тканях головного мозга, включая венозные структуры [45].

Привлекательной особенностью подхода PRESTO-QSM является его неинвазивный характер и возможность количественной оценки величины

OEF при остром инсульте с использованием системы MPT 3.0 Тесла [44].

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет количественно оценить региональный мозговой кровоток, региональную скорость метаболизма кислорода и региональную долю извлечения кислорода, которые могут быть использованы для выявления областей с критическим снижением этих физиологических показателей в качестве индикаторов полутени и необратимого повреждения в пределах ишемизированных тканей у пациентов с ишемическим инсультом [46].

В качестве радиоизотопов для получения томографических изображений и количественного расчета показателей мозгового кровотока и метаболизма используют изотопы, способные к диффузии: ^{15}O (период полураспада 2 мин.) в качестве метки кислорода, а также оксидов углерода (CO и CO_2). Для оценки потребления глюкозы применяют фтор-дезоксиглюкозу (период полураспада 110 мин.), меченную изотопом ^{18}F [47].

Согласно данным Heiss W. D. (2017), при ПЭТ область «ишемической полутени» представляет собой область сниженного мозгового кровотока (22–12 мл на 100 г ткани мозга в 1 мин.), нормальных показателей интенсивности поглощения кислорода (выше 65 ммоль на 100 г ткани мозга в 1 мин.) и повышенной доли кислорода, извлеченного из артериальной крови. Интенсивность поглощения кислорода и мозгового кровотока в ядре инфаркта характеризуется сниженными показателями и составляет 65 ммоль на 100 г ткани мозга в 1 мин. и менее и 12 мл на 100 г ткани мозга в 1 мин. и менее соответственно [48].

ПЭТ с ^{15}O сыграла определяющую роль в визуализации ишемической полутени у пациентов с инсультом, тем самым внеся свой вклад в развитие реперфузионной терапии [47].

Однако в широкой клинической практике данная методика не используется ввиду высоких доз радиоактивных препаратов, а также сложности проведения в условиях оказания неотложной помощи, что требует применения метода, который позволяет точнее и быстрее идентифицировать ткани полутени [43].

ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) также может применяться для

исследования мозгового кровотока и визуализации области ишемии в течение первых 48 часов. Однако главным недостатком этой методики является невозможность оценки метаболизма головного мозга и полуколичественный подход к оценке мозгового кровотока [49].

Таким образом, в отечественной и зарубежной литературе широко представлены методы нейровизуализации в диагностике острого ишемического инсульта. Во многих исследованиях звучит мысль о совместном мультимодальном подходе к диагностике ишемического инсульта, включающем КТ и МРТ визуализацию. Мультимодальная КТ включает КТ-ангиографию и КТ-перфузию, мультимодальная МРТ — такие последовательности, как диффузионно-взвешенная визуализация, градиентное эхо, визуализация с взвешиванием по чувствительности, восстановление инверсии с ослаблением жидкости, магнитно-резонансная ангиография и перфузионно-взвешенная МРТ [50].

Handanović M. и соавторы (2021) пришли к выводу, что хотя КТ и является подходящим методом для дифференцировки геморрагического инсульта от ишемического, при наличии МРТ для более точной диагностики инсульта в острой фазе рекомендуется использовать последовательности ДВИ, перфузионную МРТ и МР-ангиографию [51].

В сравнительном исследовании Chalela J. A. и коллег (2007) МРТ показало чувствительность 83 %, а КТ — всего 26 % в диагностике острого ишемического инсульта, в результате чего авторы пришли к выводу, что МРТ должна быть предпочтительным методом для точной диагностики пациентов с подозрением на острый инсульт, так как лучше выявляет острую ишемию, а также лучше дифференцирует острые и хронические кровоизлияния [52].

По данным Tedyanto E. H. и соавторов (2022), МРТ и КТ предоставляют аналогичную информацию, а именно DWI/PWI и перфузионная КТ показали, что ядро инфаркта и ишемическая полутень были эквивалентны [19].

Cabral Frade H. и коллеги (2022) показали, что стратегия диагностической визуализации с использованием только КТ не уступала КТ, дополненной данными МРТ, в отношении клинических исходов при выписке и через 1 год [53].

Следовательно, в различных исследованиях видны противоречащие данные о целесообразности использования КТ и МРТ у пациентов с острым ишемическим инсультом, одни авторы утверждают, что достаточно проведения КТ, другие считают необходимым осуществление МР-визуализации.

Однако не стоит забывать об ограничениях и противопоказаниях к методам нейровизуализации. Так,

в современных реалиях МР-томографы присутствуют не во всех больницах, но даже там, где они есть, не всегда возможно в экстренном порядке провести обследование. Не стоит также забывать об ограничениях методов КТ, ПЭТ, ОФЭКТ, заключающихся в лучевой нагрузке и нефротоксичных свойствах контрастных препаратов, которые могут стать причиной аллергических реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешность ведения пациентов с острым ишемическим инсультом связана с правильной организацией системы оказания помощи данной категории больных, четким выполнением диагностических алгоритмов и выбором терапевтической стратегии.

Современное состояние нейровизуализационных возможностей дает выбор в методах исследования церебрального инсульта. Компьютерная и магнитно-резонансная томография широко применяются на практике, их следует рассматривать как эквивалентные инструменты, и любые доступные в учреждении методы должны использоваться для наибольшей пользы у пациентов с острым инсультом для своевременного и полноценного оказания помощи, учитывая тяжесть состояния и возможные ограничения методов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, Gekht AB, redaktory. Nevrologiya. Natsional'noye rukovodstvo. Tom 1. Moskva: GEOTAR-Media; 2018. 299 s. In Russian [Неврология. Национальное руководство. / Ред.: Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 299 с.].
2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2021;143(8):e254-e743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.
3. Shapoval IN, Nikitina SYu. Zdravookhraneniye v Rossii. 2019. Statisticheskiy sbornik. Moskva: Rosstat; 2019. 170 s. In Russian [Шаповал И.Н., Никитина С.Ю. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. М.: Росстат, 2019. 170 с.].
4. Tryasunova MA, Agafonov KI, Maslova NN, et al. Vzaimosvyaz' emotsional'nogo statusa i kliniko-laboratornykh pokazateley u patsientov sosudistogo

profilya. Arkh vnutr meditsiny. Spets vyp. Sb mat-lov mezhvuz nauch-prakt konf "Psikhosomaticheskaya meditsina v Rossii: dostizheniya i perspektivy-2016". Moskva 2016; s. 48. In Russian [Трясунова М.А., Арафонов К.И., Маслова Н.Н. и др. Взаимосвязь эмоционального статуса и клинико-лабораторных показателей у пациентов сосудистого профиля. Арх. внутр. медицины. Спец. вып. Сб. мат-лов межевз. науч.-практ. конф. «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы-2016». М., 2016. С. 48].

5. Jahromi AS, Cinà CS, Liu Y, Clase CM. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2005 Jun;41(6):962–72. DOI: 10.1016/j.jvs.2005.02.044. PMID: 15944595.

6. Ministry of Health of the Russian Federation. Order of November 15, 2012 No. 928n "On the approval of the Procedure for providing medical care to patients with acute cerebral circulation disorders". In Russian [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения»].

7. Krotenkova MV. Diagnostika ostrogo insulta: neyrovizualizacionnyye algoritmy. Diss. na soiskaniye uchenoy stepeni d.m.n. Moskva, 2011. In Russian [Кротенкова М.В. Диагностика острого инсульта: нейровизуализационные алгоритмы. Дисс. на соискание ученой степени д.м.н. М., 2011].

8. Fassen BACM, Heijboer RJJ, Hulsman FH, Kwee RM. Diagnostic performance of single-phase CT angiography in detecting large vessel occlusion in ischemic stroke: A systematic review. *Eur J Radiol.* 2021 Jan;134:109458. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109458. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33302028.

9. Lee P, Dhillon G, Pourafkari M, et al. Non-ECG-gated cardiac CT angiography in acute stroke is feasible and detects sources of embolism. *Int J Stroke.* 2024 Feb;19(2):189-198. doi: 10.1177/17474930231193335. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37515467.

10. Vaclavik D, Volny O, Chimflová P, et al. The importance of computed tomography for the diagnosis and treatment of ischemic stroke in the anterior circulation. *J Integer Neurosci.* 2022 May 12;21(3):92. DOI: 10.31083/j.jin2103092. PMID: 35633173.

11. Lei L, Zhou Y, Guo X, et al. The value of a deep learning image reconstruction algorithm in whole-brain computed tomography perfusion in patients with acute ischemic stroke. *Quant Imaging Med Surg.* 2023 Dec 1;13(12):8173–8189. DOI: 10.21037/qims-23-547. Epub 2023 Oct 31. PMID: 38106310; PMCID: PMC10722072.

12. Van Cauwenberge MGA, Dekeyser S, Nikoubashman O, et al. Can perfusion CT unmask

postictal stroke mimics? *Neurology.* 2018;91:e1918–e1927.

13. Odinak MM, Voznyuk IA, Yanishevskiy SN, et al. Vozmozhnosti mul'timodal'noy neyrovizualizatsii dlya optimizatsii tromboliticheskoy terapii pri ishemicheskom mozgovom insulte. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2016;(8)1:9–15. In Russian [Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. и др. Возможности мультимодальной нейровизуализации для оптимизации тромболитической терапии при ишемическом мозговом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8)1:9–15].

14. Zhu G, Michel P, Aghaebrahim A, et al. Prediction of recanalization trumps prediction of tissue fate: the penumbra: a dual-edged sword. *Stroke.* 2013;44:1014–9.

15. Katyal A, Calic Z, Killingsworth M, Bhaskar SMM. Diagnostic and prognostic utility of computed tomography perfusion imaging in posterior circulation acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology.* 2021;28:2657–2668.

16. Čivrný J, Tomáš D, Černá M. MRI of cerebral oedema in ischaemic stroke and its current use in routine clinical practice. *Neuroradiology.* 2024 Mar;66(3):305–315. DOI: 10.1007/s00234-023-03262-2. Epub 2023 Dec 16. PMID: 38102491; PMCID: PMC10859334.

17. Amalia Amin A. POST ISCHEMIC STROKE IMAGING AND ITS CLINICAL RELEVANCE: A SYSTEMATIC REVIEW. *Journal of Advanced Research in Medical and Health Science.* 2023;(ISSN 2208-2425), 9(5):45–50. <https://doi.org/10.53555/nnmhs.v9i5.1682>

18. Nagaraja N. Diffusion weighted imaging in acute ischemic stroke: a review of its interpretation pitfalls and advanced diffusion imaging application. *Journal of the Neurological Sciences.* 2021;425:117435.

19. Tedyanto EH, Tini K, Pramana NAK. Magnetic Resonance Imaging in Acute Ischemic Stroke. *Cureus.* 2022 Jul 25;14(7):e27224. DOI: 10.7759/cureus.27224. PMID: 36035056; PMCID: PMC9399663.

20. Chandrashekar D, Sharma D, Desai M, Surya N. A perplexing case report of an imaging negative acute ischemic stroke. *Indian J Case Reports.* 2022;8(4): 115–117.

21. Rathakrishnan R, Sharma VK, Chan BP. Diffusion-negative MRI in acute ischemic stroke: a case report. *Cases J.* 2008;1:65. Available from: <https://doi.org/10.1186/1757-1626-1-65>.

22. Sanak D, Horak D, Herzig R, et al. The role of magnetic resonance imaging for acute ischemic stroke. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009 Sep;153(3):181–7. DOI: 10.5507/bp.2009.030. PMID: 19851429.

23. Kim HJ, Roh HG. Imaging in Acute Anterior Circulation Ischemic Stroke: Current and Future.

- Neurointervention. 2022 Mar;17(1):2–17. DOI: 10.5469/neuroint.2021.00465. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35114749; PMCID: PMC8891584.
24. Demeestere J, Wouters A, Christensen S, et al. Review of Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke: From Time to Tissue. *Stroke*. 2020 Mar;51(3):1017–1024. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028337. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32008460.
 25. Jahng GH, Li KL, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion magnetic resonance imaging: a comprehensive update on principles and techniques. *Korean J Radiol*. 2014 Sep-Oct;15(5):554–77. DOI: 10.3348/kjr.2014.15.5.554. Epub 2014 Sep 12. PMID: 25246817; PMCID: PMC4170157.
 26. ElBeheiry AA, Hanora MA, Youssef AF, et al. Role of arterial spin labeling magnetic resonance perfusion in acute ischemic stroke. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2023;54:43. Available from: <https://doi.org/10.1186/s43055-023-00980-8>.
 27. Gopinath G, Aslam M, Anusha P. Role of Magnetic Resonance Perfusion Imaging in Acute Stroke: Arterial Spin Labeling Versus Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion. *Cureus*. 2022 Mar 29;14(3):e23625. DOI: 10.7759/cureus.23625. PMID: 35494896; PMCID: PMC9049761.
 28. Ravula S, Patil C, Kumar Ks P, et al. A Study to Evaluate the Role of Three-Dimensional Pseudo-Continuous Arterial Spin Labelling in Acute Ischemic Stroke. *Cureus*. 2023 Aug 24;15(8):e44030. DOI: 10.7759/cureus.44030. PMID: 37746491; PMCID: PMC10517431.
 29. Leiva-Salinas C, Wintermark M. Imaging of acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am*. 2010 Nov;20(4):455–68. DOI: 10.1016/j.nic.2010.07.002. PMID: 20974371; PMCID: PMC2965616.
 30. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krüzelmann A, Fiehler J, Gerloff C. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol*. 2009 Jun;65(6):724–32. doi: 10.1002/ana.21651. PMID: 19557859.
 31. Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, et al. FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients. *J Neurol Sci*. 2010;293:39–44.
 32. Sanossian N, Saver JL, Alger JR, et al. Angiography reveals that fluid-attenuated inversion recovery vascular hyperintensities are due to slow flow, not thrombus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:564–568.
 33. Vu D, González RG, Schaefer PW. Conventional MRI and MR angiography of stroke. In: *Acute ischemic stroke: imaging and intervention*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. P. 115–137.
 34. Čivrný J, Tomáš D, Černá M. MRI of cerebral oedema in ischaemic stroke and its current use in routine clinical practice. *Neuroradiology*. 2024;66(3):305–315. DOI:10.1007/s00234-023-03262-2.
 35. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med*. 2004 Sep;52(3):612–8. DOI: 10.1002/mrm.20198. PMID: 15334582.
 36. Rovira A, Orellana P, Alvarez-Sabin Arenillas JF, et al. Hyperacute ischemic stroke: middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo MR imaging. *Radiology*. 2004;232:466–473.
 37. Wang Q, Wang G, Sun Q, Sun DH. Application of magnetic resonance imaging compilation in acute ischemic stroke. *World J Clin Cases*. 2021 Dec 16;9(35):10828–10837. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i35.10828. PMID: 35047594; PMCID: PMC8678888.
 38. Li CW, Hsu AL, Huang CC, et al. Reliability of Synthetic Brain MRI for Assessment of Ischemic Stroke with Phantom Validation of a Relaxation Time Determination Method. *J Clin Med*. 2020.
 39. Pyatin VF, Maslova OA, Romanchuk NP, et al. Neyrovizualizatsiya: strukturnaya, funktsional'naya, farmakologicheskaya, bioelementologii i nutritsiologiya. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2021;7(10):145–184. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/71/18>. In Russian [Пятин В.Ф., Маслова О.А., Романчук Н.П. и др. Нейровизуализация: структурная, функциональная, фармакологическая, биоэлементологии и нутрициологии. Бюллетень науки и практики. 2021;7(10):145–184. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/71/18>].
 40. Dodd KC, Nair VA, Prabhakaran V. Role of the Contralesional vs. Ipsilesional Hemisphere in Stroke Recovery. *Front Hum Neurosci*. 2017 Sep 21;11:469. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00469. PMID: 28983244; PMCID: PMC5613154.
 41. Tavazzi E, Bergsland N, Pirastru A, et al. MRI markers of functional connectivity and tissue microstructure in stroke-related motor rehabilitation: A systematic review. *Neuroimage Clin*. 2022;33:102931. DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102931. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34995869; PMCID: PMC8741615.
 42. Zaitzu Y, Kudo K, Terae S, et al. Mapping of cerebral oxygen extraction fraction changes with susceptibility-weighted phase imaging. *Radiology*. 2011 Dec;261(3):930–6. DOI: 10.1148/radiol.11102416. Epub 2011 Oct 26. PMID: 22031711.
 43. Fan AP, An H, Moradi F, et al. Quantification of brain oxygen extraction and metabolism with [15O]-gas PET: A technical review in the era of PET/MRI. *Neuroimage*. 2020 Oct 15;220:117136. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117136. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32634594; PMCID: PMC7592419.
 44. Uchida Y, Kan H, Inoue H, et al. Penumbra Detection With Oxygen Extraction Fraction Using Magnetic Susceptibility in Patients With Acute Ischemic

Stroke. Front Neurol. 2022 Feb 11;13:752450. DOI: 10.3389/fneur.2022.752450. PMID: 35222239; PMCID: PMC8873150.

45. Kan H, Arai N, Kasai H, et al. Quantitative susceptibility mapping using principles of echo shifting with a train of observations sequence on 1.5T MRI. Magn Reson Imaging. 2017 Oct;42:37–42. DOI: 10.1016/j.mri.2017.05.002. Epub 2017 May 16. PMID: 28526432.

46. Heiss WD, Zaro Weber O. Validation of MRI Determination of the Penumbra by PET Measurements in Ischemic Stroke. J Nucl Med. 2017 Feb;58(2):187–193. DOI: 10.2967/jnumed.116.185975. Epub 2016 Nov 22. PMID: 27879370.

47. González RG, Hirsch JA, Koroshetz WS, Lev MH, Schaefer PW. (eds). Acute ischemic stroke: imaging and intervention. Berlin: Springer-Verlag; 2006.

48. Chalet L, Boutelier T, Christen T, et al. Clinical Imaging of the Penumbra in Ischemic Stroke: From the Concept to the Era of Mechanical Thrombectomy. Front Cardiovasc Med. 2022 Mar 9;9:861913. DOI: 10.3389/fcvm.2022.861913. PMID: 35355966; PMCID: PMC8959629.

49. Maksimova MYu, Korobkova DZ, Krotenkova MV. Metody vizualizatsii penumbry pri ishemicheskom insulte. Vestnik rentgenologii i radiologii. 2013;6:57–66. In Russian [Максимова М.Ю., Коробкова Д.З., Кротенкова М.В. Методы визуализации пенумбры при ишемическом инсульте. Вестник рентгенологии и радиологии. 2013;6:57–66].

50. Lin MP, Liebeskind DS. Imaging of Ischemic Stroke. Continuum (Minneapolis). 2016 Oct;22(5, Neuroimaging):1399–1423. DOI: 10.1212/CON.0000000000000376. PMID: 27740982; PMCID: PMC5898964.

51. Handanović M, Julardžija F, Šehić A, et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of acute stroke. issn.26373297. [Internet]. 2021Nov.30 [cited 2024Jan.5];12(1):12–9. Available from: <https://www.uimr.ba/journal/index.php/rt/article/view/18>

52. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. Lancet. 2007 Jan 27;369(9558):293–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60151-2. PMID: 17258669; PMCID: PMC1859855.

53. Cabral Frade H, Wilson SE, Beckwith A, Powers WJ. Comparison of Outcomes of Ischemic Stroke Initially Imaged With Cranial Computed Tomography Alone vs Computed Tomography Plus Magnetic Resonance Imaging. JAMA Netw Open. 2022 Jul 1;5(7):e2219416. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.19416. PMID: 35862046; PMCID: PMC9305377

Информация об авторах:

Трушина Лидия Игоревна, аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шериев Султан Русланович, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Филин Яна Альбертовна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела МРТ НИО лучевой диагностики, профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Trushina Lidiia I., postgraduate student, Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre;

Sheriev Sultan R., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Filin Yana A., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennady E., doctor of medical sciences, professor head of the department of radiation diagnostics and medical imaging with clinic of the Almazov National Medical Research Centre;

Efimtsev Aleksandr Yu., doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Radiation diagnostics and medical imaging with clinic Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616.5-002.44:616.379-008.64

РОЛЬ КОЛЛАГЕНОВЫХ ПОВЯЗОК В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ЯЗВ СТОПЫ

Луценко Ю. Г.¹, Абрамова Ю. Г.², Матийцев А. Б.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени Максима Горького», Донецк, Россия

² Государственное бюджетное учреждение «Центральная городская клиническая больница № 9 г. Донецка», Донецк, Россия

Контактная информация:

Луценко Юрий Григорьевич,
ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России,
пр. Ильича, 16, Донецк, Россия, 283003.
E-mail: hirurgia-fipo@dnmu.ru.

Статья поступила в редакцию 20.02.2024
и принята к печати 19.03.2024.

РЕЗЮМЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) в популяции в возрасте 20–79 лет достигла более полумиллиарда человек, что составляет около 10,5 % взрослого населения на планете. Риск развития диабетических язв стопы (ДЯС) колеблется от 19 до 34 % с частотой рецидивов 65 % в течение 5 лет. **Цель исследования:** оценить эффективность применения повязок, содержащих лиофилизированный раствор коллагена, в комплексном лечении ДЯС. **Материалы и методы.** Под наблюдением находился 101 больной с диабетическими язвами стоп (степень поражения стопы I–II по Вагнеру): в I (основной) группе — 52 больных — использовали повязки, содержащие лиофилизированный раствор коллагена (ЗАО «Зеленая дубрава», РФ); во II (группа сравнения) — 49 пациентов — традиционное местное лечение. Планиметрические показатели раневой поверхности измеряли с помощью программы MultiSpec, а оценку эффективности лечения определяли как отношение конечной площади и глубины раны к исходным величинам в процентах. **Результаты и их обсуждение.** При поступлении площадь раны в основной группе была $4,3 \pm 3,7$ см², тогда как в группе сравнения — $4,1 \pm 3,6$ см². Конечная площадь раны (по 4-недельному измерению) уменьшилась в I группе до $1,2 \pm 1,3$ см², тогда как во II — $2,6 \pm 3,5$ см². На 8–10 сутки после удаления гнойно-некротических тканей в первой группе клинически имело место значительное уменьшение отека пальцев, в раневом отделяемом цитологически микрофлора отсутствовала, фагоцитоз был завершенным, тогда как во второй — по-прежнему наблюдалась воспалительная реакция (единичные участки лизированных лейкоцитов чередовались со скоплением лейкоцитов до ¼ в поле зрения). К концу второй недели цитологически в основной группе имели место признаки пролиферации, тогда как в группе сравнения в большинстве случаев — 34 (69,4 %) — отмечалось скопление гемосидерина, участки скопления лейкоцитов до 10–15 в поле зрения, и только лишь у 15 (30,6 %) пациентов имел место регенеративный процесс. Процент уменьшения по сравнению с исходной планиметрической площадью и глубиной раны был относительно постоянным в течение 4-недельно-

го исследования. К 4-й неделе скорость прироста здоровой грануляционной ткани была выше в основной группе ($62,3 \pm 37,1$ %) относительно группы сравнения ($46,9 \pm 41,8$ %). **Выводы.** Цитологически доказана эффективность применения коллагеновых повязок в комплексном лечении диабетических язв стоп: к концу второй недели отсутствие воспалительной реакции и наличие признаков пролиферации у большинства 69,4 % больных. Планиметрически установлена положительная динамика раневого процесса: уменьшение площади к концу 4-й недели по сравнению с исходной на $45,1 \pm 33,8$ % при традиционных методах лечения и на $79,9 \pm 16,4$ % при местном использовании коллагеновых повязок, а глубины — $53,1 \pm 37,5$ % и $76,8 \pm 18,6$ % соответственно.

Ключевые слова: диабетические язвы стоп, лечение ран, повязки, содержащие лиофилизированный раствор коллагена, эффективность.

Для цитирования: Луценко Ю.Г., Абрамова Ю.Г., Матийцев А.Б. Роль коллагеновых повязок в комплексном лечении диабетических язв стопы. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024; 4(2):139-145. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-139-145. EDN: PLZLLO

THE ROLE OF COLLAGEN DRESSINGS IN THE COMPLEX TREATMENT OF DIABETIC FOOT ULCERS

Lutsenko Yu. G.¹, Abramova Yu. G.², Matiytsiv A. B.¹

¹ Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

² Central City Clinical Hospital No. 9 of Donetsk, Donetsk, Russia

Corresponding author:

Lutsenko Yuri G.,
Donetsk State Medical University named
after M. Gorky,
Ilyich ave., 16, Donetsk, Russia, 283003.
E-mail: hirurgia-fipo@dnmu.ru

Received 20 February 2024; accepted
19 March 2024.

ABSTRACT

The prevalence of diabetes mellitus (DM) in the population aged 20–79 years has reached more than half a billion people, representing about 10.5 % of the adult population on the planet. The risk of developing diabetic foot ulcers ranges from 19 to 34 % with a recurrence rate of 65 % within 5 years. **The aim of the study:** to evaluate the efficacy of dressings containing lyophilized collagen solution in the complex treatment of chronic diabetic foot ulcers. **Materials and methods.** 101 patients with diabetic foot ulcers (degree of foot lesions I–II according to Wagner) were under observation: in I (main) group — 52 patients — we used dressings containing lyophilized collagen solution (Zelenaya Dubrava, ZAO, RF), in II (comparison group) — 49 patients — traditional local treatment. Planimetric indices of the wound surface were measured using the MultiSpec program, and the assessment of treatment efficacy was determined as the ratio of the final

area and depth of the wound to the initial values in percent. **Results and their discussion.** On admission, the wound area in the main group was $4.3 \pm 3.7 \text{ cm}^2$, whereas in the comparison group it was $4.1 \pm 3.6 \text{ cm}^2$. The final wound area (by 4-week measurement) decreased to $1.2 \pm 1.3 \text{ cm}^2$ in group I, whereas it was $2.6 \pm 3.5 \text{ cm}^2$ in group II. On 8–10 days after removal of purulent-necrotic tissues in the first group clinically there was a significant reduction of finger edema, cytologically there was no microflora in the wound discharge, phagocytosis was completed, whereas in the second group there was an inflammatory reaction (single areas of lysed leukocytes alternated with accumulation of leukocytes up to $\frac{1}{4}$ in f/v). **Conclusions.** Cytologically the effectiveness of collagen dressings application in complex treatment of diabetic foot ulcers was proved: by the end of the second week absence of inflammatory reaction and presence of proliferation signs in the majority of 69,4 % of patients. Planimetrically positive dynamics of the wound process was established: reduction of the area by the end of the 4th week in comparison with the initial one by $45,1 \pm 33,8 \%$ at traditional methods of treatment and by $79,9 \pm 16,4 \%$ at local use of collagen dressings, and depth — $53,1 \pm 37,5 \%$ and $76,8 \pm 18,6 \%$ respectively.

Key words: diabetic foot ulcers, dressings containing lyophilized collagen solution, efficacy, wound treatment.

For citation: Lutsenko YuG, Abramova YuG, Matiytsiv AB. The role of collagen dressings in the complex treatment of diabetic foot ulcers. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(2):139-145. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-139-145. EDN: PLZLLO

Список сокращений: ДЯС — диабетическая язва стопы, СД — сахарный диабет.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) в популяции в возрасте 20–79 лет достигла более полумиллиарда человек, что составляет около 10,5 % взрослого населения на планете [1–3]. Следует отметить, что наибольший относительный рост данной патологии предполагается в период до 2045 года, преимущественно в странах со средним уровнем дохода, и численность заболевших достигнет 783,2 млн человек [4, 5]. Риск развития диабетической язвы стопы (ДЯС) колеблется от 19 до 34 % с частотой рецидивов 65 % в течение 5 лет [2].

СД способствует изменению уровня кислорода, хемокинов, синтеза факторов роста, внеклеточного матрикса, окислительного стресса, а в дальнейшем приводит к аномальному процессу заживления, что повышает риск развития хронических ран у данной группы больных и наблюдается примерно у каждого четвертого [1].

В последнее время появилось много сообщений о лечении диабетических язв с помощью молекулярно-биологических полей, состоящих из механизма межклеточной коммуникации, регуляторных цитокинов, факторов роста и компонентов

внеклеточного матрикса. Многие перевязочные материалы были разработаны и усовершенствованы на основе гипотезы о том, что местные повязки, содержащие клеточные компоненты или их продукты, могут ускорить процесс заживления ран [6, 7]. Избыток металлопротеиназы и уменьшение ее естественных ингибиторов в хронических ранах вызывают разрушение здорового коллагена, нормальный каскад заживления ран прерывается. Коллаген, благодаря особой трехмерной структуре, способен поглощать раневой экссудат, что приводит к гелеобразованию и созданию влажной среды в ране, уменьшает ферментативную деградацию ткани, снижает pH вокруг раны, тем самым сокращает риск бактериальной инфекции и ингибирует активность протеазы [8]. Коллаген создает наиболее физиологичный каркас, необходимый для миграции клеток, и в конечном счете приводит к образованию внеклеточного матрикса и грануляционной ткани. В ряде работ доказано, что добавление экзогенных коллагенов в острую рану способствует хемотаксису и гемостазу, коллаген действует как матрица врастания новых клеток [2, 9].

Вместе с тем, в литературе отсутствуют работы, демонстрирующие клиническую эффективность и безопасность повязок, содержащих лиофилизированный раствор коллагена, при лечении ДЯС.

Цель исследования: оценить эффективность применения повязок, содержащих лиофилизированный раствор коллагена, в комплексном лечении диабетических язв стопы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился 101 больной с ДЯС (степень поражения стопы I–II по Вагнеру), чье обследование и лечение проводилось в хирургическом отделении ГБУ «ЦГКБ № 9 г. Донецка» в 2023 году. Критерий исключения: величина лодыжечно-плечевого индекса менее 0,7, остеомиелит, воспалительный процесс сухожилий, наличие грануляций в течение ближайших 6 месяцев. В процессе лечения изучали цитологию раневого отделяемого, планиметрию (площадь и глубину) раневой поверхности измеряли с помощью программы MultiSpec. Формула, используемая для расчета скорости заживления ран, определялась как процент (отношение конечной площади и глубины раны к исходной величине) каждую неделю при 100 % эпителизации, а затем вычисляли среднюю величину за 4 недели. Критерий включения: полное заживление раны в течение 12 недель. После иссечения язв и удаления нежизнеспособных тканей в I (основной) группе — 52 больных — использовали повязки, содержащие лиофилизированный раствор коллагена (ЗАО «Зеленая дубрава», РФ), во II (группа сравнения) — 49 пациентов — традиционное местное лечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 101 больного с ДЯС показал следующее: средний возраст пациентов составил 68 ± 13 лет, мужчин было 47 (46,53 %), женщин — 54 (53,47 %). Рецидив заболевания имел место у 83 (82,17 %) пациентов, тогда как впервые возникшее — у 18 (17,83 %), причем две раны присутствовали у 7 (6,93 %) больных. Коррекцию гипергликемии осуществляли у большинства пациентов путем введения инсулина. На 8–10 сутки после удаления гнойно-некротических тканей в первой группе клинически имело место значительное уменьшение отека пальцев, в раневом отделяемом цитологически микрофлора отсутствовала, фагоцитоз был завершенным, тогда как во второй — по-прежнему наблюдалась воспалительная реакция (единичные участки лизированных лейкоцитов чередовались со скоплением лейкоцитов до $\frac{1}{4}$ в поле зрения). К концу второй недели цитологически в основной группе имели место призна-

ки пролиферации, тогда как в группе сравнения в большинстве 34 (69,4 %) случаев отмечалось скопление гемосидерина, участки скопления лейкоцитов до 10–15 в поле зрения, и только лишь у 15 (30,6 %) — регенеративный процесс.

Для решения поставленных задач осуществляли цитологический контроль и определяли в динамике размеры ран. Основные характеристики ран представлены в таблице 1.

По величине (площадь, глубина) и цитологической картине хронических ран группы были сопоставимы. При поступлении средняя площадь раны в основной группе соответствовала $4,3 \pm 3,7$ см², тогда как в группе сравнения — $4,1 \pm 3,7$ см². На 12–14-е сутки от начала лечения цитологический контроль позволил установить следующие изменения в ране: в основной группе отмечалась ускоренная пролиферация фибробластов, с дифференцировкой их в миофибробласты с сокращением раневого дефекта, синтезом коллагена, тогда как в группе сравнения в большинстве случаев — 34 (69,4 %) — выявлялись скопление гемосидерина, локальные признаки острого воспаления, степень развития грануляционной ткани была менее выраженной.

Конечная площадь раны (по 4-недельному измерению) уменьшилась в I группе до $1,2 \pm 1,3$ см², тогда как во II — $2,6 \pm 3,5$ см². Средний процент уменьшения раны в основной группе составил $79,9 \pm 16,4$ %, что выше, чем в группе сравнения ($45,1 \pm 33,8$ %).

Следует отметить, что в основной группе средний процент уменьшения глубины раны также был более высоким — $76,8 \pm 18,6$ %, тогда как в группе сравнения — $53,1 \pm 37,5$ %. Процент уменьшения по сравнению с исходной планиметрической площадью и глубиной раны был относительно постоянным в течение 4-недельного исследования. К 4-й неделе скорость прироста здоровой грануляционной ткани была выше в основной группе ($63,2 \pm 37,1$ %) относительно группы сравнения ($46,9 \pm 41,8$ %).

Время полного заживления в основной группе составило в среднем $42,7 \pm 8,9$ дня, тогда как в группе сравнения $65,8 \pm 12,3$ дня. Использование лиофилизированной коллагенсодержащей повязки требовало в среднем от двух до трех смен повязок в неделю, по сравнению с ежедневными перевязками в группе сравнения.

Результаты проведенных исследований показали, что повязки, содержащие лиофилизированный раствор коллагена, способны снизить воспалительную реакцию в ране, нормализовать фагоцитарную активность, тем самым сократить сроки заживления хронических ран. Все вышеизложенное свиде-

Таблица 1. Характеристика раневой поверхности у больных синдромом диабетической стопы (n = 101)

Table 1. Characteristics of the wound surface in patients with diabetic foot syndrome (n = 101)

Планиметрическая характеристика в абсолютных и относительных величинах	Основная группа (n = 43)	Группа сравнения (n = 40)
Площадь раны (см ²) исходная	4,3 ± 3,7	4,1 ± 3,7
Площадь раны (см ²) конечная Глубина раны (мм) исходная	1,2 ± 1,3* 15,4 ± 9,6	2,6 ± 3,5* 14,6 ± 8,0
Глубина раны (мм) конечная Процент площади грануляционной ткани (%) исходный	2,9 ± 2,6* 25,2 ± 33,6	9,8 ± 12,9* 27,1 ± 26,7
Процент площади грануляционной ткани (%) конечный Средний процент уменьшения площади раны (%) Средний процент уменьшения глубины раны (%) Средний процент приращения площади грануляционной ткани (%)	87,9 ± 32,6* 79,9 ± 16,4* 76,8 ± 18,6* 63,2 ± 37,1*	65,1 ± 41,1* 45,1 ± 33,8* 53,1 ± 37,5* 46,9 ± 41,8*

* p<0,001.

тельствует, что применение коллагенсодержащих повязок патогенетически обосновано и имеет достоверную практическую значимость в комплексном лечении ДЯС.

ВЫВОДЫ

Цитологически доказана эффективность применения коллагеновых повязок в комплексном лечении диабетических язв стоп: к концу второй недели отсутствие воспалительной реакции и наличие признаков пролиферации у большинства (69,4 %) больных. Планиметрически установлена положительная динамика раневого процесса: уменьшение площади к концу 4-й недели по сравнению с исходной на 45,1 ± 33,8 % при традиционных методах лечения и на 79,9 ± 16,4 % при местном использовании коллагеновых повязок, а глубины — на 53,1 ± 37,5 % и 76,8 ± 18,6 % соответственно.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2019. Diabetes Care 2019; 42; Suppl 1:S1-193.

2. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 2017; Jun 15;376(24):2367–2375.

3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract 2019; 157:107843.

4. Kasiya MM, Mang'anda GD, Heyes S, et al. The challenge of diabetic foot care: Review of the literature and experience at Queen Elizabeth Central Hospital in Blantyre, Malawi. Malawi Medical Journal. 2017; 29(2):218–23.

5. Lavery LA, Davis KE, Berriman SJ, et al. WHS guidelines update: diabetic foot ulcer treatment guidelines. Wound Repair and Regeneration. 2016; 24(1):112–26.

6. Cheng Y, Li Y, Huang S, et al. Hybrid Freeze-Dried Dressings Composed of Epidermal Growth Factor and Recombinant Human-like Collagen Enhance Cutaneous Wound Healing in Rats. Front. Bioeng. Biotechnol. 8, 742. 10.3389/fbioe.2020; 00742.

7. Deng A, Yang Y, Du S, et al. Preparation of a Recombinant Collagen-Peptide (RHC)-conjugated Chitosan Thermosensitive Hydrogel for Wound Healing. Mater. Sci. Eng. 2020; 119, 111555. 10.1039/c3bm60319a.

8. Amaral RJFC, Zayed NMA, Pascu EI, et al. Functionalising Collagen-Based Scaffolds with Platelet-Rich Plasma for Enhanced Skin Wound Healing Potential. Front. Bioeng. Biotechnol. 7, 371. 10.3389/fbioe.2019; 00371.

9. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, et al. Extracellular Matrix Structure. Adv. Drug Deliv. Rev. 97, 4–27. 10.1016/j.addr.2015; 11.001.

Информация об авторах

Луценко Юрий Григорьевич, к.м.н., доцент кафедры ФНМФО ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»;

Абрамова Юлия Геннадиевна, врач-хирург ГБУ «Центральная городская клиническая больница № 9 г. Донецка»;

Матийцев Александр Богданович, к.м.н., доцент кафедры ФНМФО ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького».

Authors information:

Lutsenko Yuriy G., PhD, Associate Professor of the Department of the Donetsk State Medical University named after M. Gorky;

Abramova Yulia G., surgeon at Central City Clinical Hospital No. 9 of Donetsk;

Matiytsiv Alexander B., Ph.D., Associate Professor of the Department of the Donetsk State Medical University named after M. Gorky.

?

ЛЕЧИШЬ РАНЫ ДЛИТЕЛЬНО И БЕЗ ВИДИМОЙ ПЕРЕМЕНЫ

ЛЕЧИШЬ РАНЫ
БЕЗ ВИДИМОЙ ПЕРЕМЕНЫ
ДЛИТЕЛЬНО
ЛЕЧИШЬ РАНЫ

!

ПОДУМАЙ О ПОВЯЗКЕ

ИЗ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОГО КОЛЛАГЕНА

ПОДУМАЙ
ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЙ КОЛЛАГЕН
ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЙ КОЛЛАГЕН
ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЙ
КОЛЛАГЕН



Инструкция по медицинскому применению «Повязка коллагеновая ранозаживляющая», РУ №РЗН 2020/13069 от 14 октября 2022 года.

Производитель: ЗАО «Зеленая дубрава», Россия, 141801, Московская область, г. Дмитров, ул. Профессиональная, д. 151. Телефон: +7 (495) 993 99 95.



naranu.ru

Размеры: 50x50x8 мм | 100x100x2 мм | 100x100x8 мм

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 577.121

ДИЗАЙН МЕТАБОЛОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ПРЕАНАЛИТИЧЕСКИЙ ЭТАП

Кессених Е. Д.¹, Осинцева Е. С.², Мигунова М. А.¹,
Кривошеина М. И.¹, Мурашко Е. А.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт медицинского образования, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Мурашко Екатерина Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: murashko_ea@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 13.02.2024
и принята к печати 26.03.2024.

РЕЗЮМЕ

Метаболомика — это комплексный анализ малых молекул, участвующих в метаболических путях, которые управляют биохимическими процессами и функциями клеток организма. Метаболомные исследования состоят из трех основных этапов: преаналитический, аналитический и постаналитический. В обзоре сделан акцент на важность преаналитического этапа, который представляет собой путь биообразца от пациента в биобанк и далее в аналитическую лабораторию. В обзоре на основе анализа литературных данных представлены факторы, которые влияют на качество образца и, следовательно, на качество конечного результата исследований: сбор клинической информации, выбор биоматрицы, сбор и обработка биообразцов и их последующее хранение. Правильный дизайн метаболомных исследований, контроль качества образцов от сбора до анализа физико-химическими методами обеспечивают получение данных, которые могут улучшить качество диагностики заболеваний, обеспечить переход к персонализированной медицине.

Ключевые слова: контроль качества биообразцов, кровь, метаболомика, плазма, преаналитический этап, сыворотка.

Для цитирования: Кессених Е.Д., Осинцева Е.С., Мигунова М.А. и др. Дизайн метаболомных исследований: преаналитический этап. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(2):145-155. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-145-155. EDN: PEIXAL

DESIGN OF METABOLOMIC STUDIES: PRE-ANALYTICAL PROCESS

**Kessenikh E. D.¹, Osintceva E. S.², Migunova M. A.¹,
Krivosheina M. I.¹, Murashko E. A.^{1, 2}**

¹ Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Institute of medical education, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Murashko Ekaterina A.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197314.
E-mail: murashko_ea@almazovcentre.ru

Received 13 February 2024; accepted
26 March 2024.

PE3IOME

Metabolomics is the comprehensive analysis of small molecules involved in metabolic pathways that control biochemical processes and functions of cells in the body. Metabolomic studies consist of three major steps: pre-analytical, analytical and post-analytical. The review emphasizes the importance of the pre-analytical stage, which is the journey of a biosample from the patient to the biobank and then to the analytical laboratory. Based on the literature analysis, the review presents the factors that influence the quality of the sample and therefore the quality of the final research result: clinical information collection, biosample selection, biosample collection and processing, and subsequent storage. Proper design of metabolomic studies, quality control of samples from collection to analysis by physicochemical methods provides data that can improve the quality of disease diagnosis, provide a transition to personalized medicine.

Key words: blood, metabolomics, plasma, pre-analytical process, quality control of biosamples, serum.

For citation: Kessenikh ED, Osintceva ES, Migunova MA, et al. Design of metabolomic studies: pre-analytical process. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(2):145-155. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-145-155. EDN: PEIXAL

Список сокращений: ВЭЖХ-МС — высокоэффективная жидкостная хроматография — масс-спектрометрия, жидкостная хроматомасс-спектрометрия, ГХ-МС — газовая хроматография — масс-спектрометрия, газовая хроматомасс-спектрометрия, СОП — стандартная операционная процедура, ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота, ЯМР — спектроскопия ядерного магнитного резонанса.

ВВЕДЕНИЕ

Метабомика — это комплексный анализ малых молекул, участвующих в метаболических путях, которые управляют биохимическими процессами и функциями клеток организма [1]. Метаболом наиболее полно отражает состояние организма человека под влиянием внутренних и внешних факторов, включая изменение окружающей среды, образ жизни, наличие или отсутствие заболеваний, прием лекарств, диету. Метабомика лучше всего моделирует молекулярный фенотип здоровья и болезней, позволяет определить новые биомаркеры заболеваний [2]. Метабомика наряду с геномикой и протеомикой активно вовлекается в клиническую лабораторную диагностику для изучения различных патологий [3, 4].

Метаболомные исследования состоят из трех основных этапов: преаналитический, аналитический и постаналитический. Преаналитический этап представляет собой путь биообразца от пациента в биобанк, из биобанка в аналитическую лабораторию. На аналитическом этапе проводят анализ собранного биоматериала. Основными физико-химическими методами метаболомики являются масс-спектрометрия и хроматомасс-спектрометрия, а также спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на различных ядрах (^1H , ^{13}C , ^{31}P и пр.) [3, 4]. Преимущества ЯМР заключаются в простоте пробоподготовки и интерпретации спектра, а также в достижении высокой производительности. Метод ЯМР менее чувствителен, чем масс-спектрометрия, а также требует большого количества биообразца [3, 5]. Основные преимущества масс-спектрометрии — высокая чувствительность и селективность. Метаболомные исследования проводят как методом масс-спектрометрии прямого ввода (direct infusion mass spectrometry) [1, 6], так и с использованием гибридных методов с предварительным хроматографическим разделением — хроматомасс-спектрометрии [3, 7, 8]. Постаналитический этап заключается в статистической обработке полученных данных. Для этой цели зачастую используют доступное про-

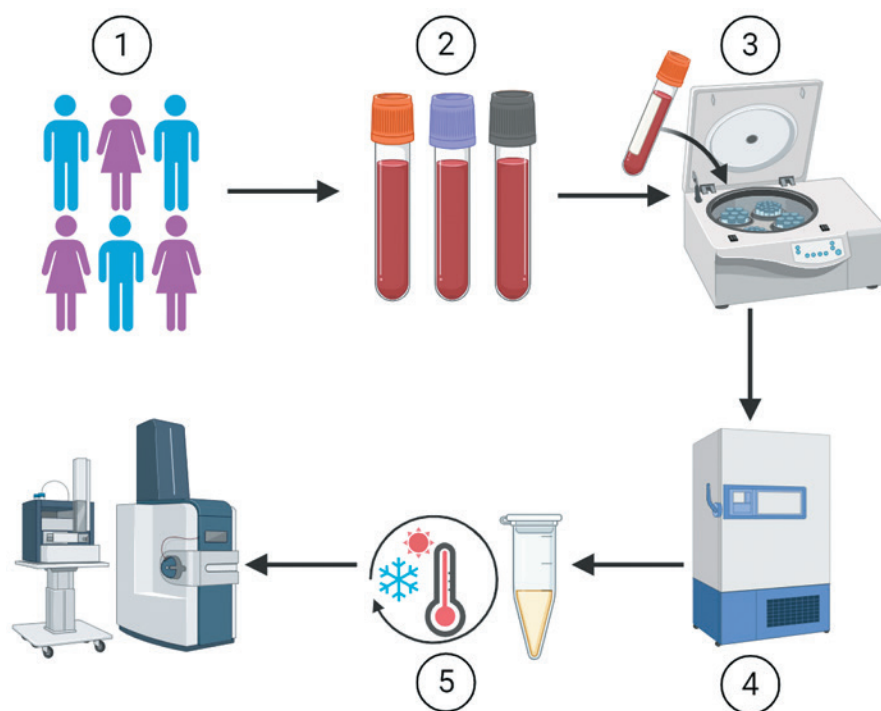


Рис. 1. Преаналитический этап метаболомных исследований (www.biorender.com)

Figure 1. Pre-analytical stage of metabolomics studies (www.biorender.com)

граммное обеспечение, например, Metaboanalyst 5.0 [9, 10]. Идентификация метаболитов проводится по базам данных, таким как HMDB (Human Metabolome Database) и KEGG Pathway Database (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) [11].

В данном обзоре сделан акцент на важность преаналитического этапа. Согласно статистике, большинство ошибок в лабораторной медицине происходит на преаналитическом этапе — 65 %, вклад аналитического и постаналитического этапов — 15 % и 20 % [12].

Преаналитический этап можно разделить на ряд подэтапов: 1 — дизайн эксперимента и сбор клинической информации; 2 — выбор биоматрицы и получение биообразцов от пациентов; 3 — пробоподготовка биообразцов до биобанкирования; 4 — длительное хранение; 5 — пробоподготовка перед анализом (рис. 1).

1. ДИЗАЙН ЭКСПЕРИМЕНТА

Преаналитический этап начинается с дизайна метаболомных исследований. Метабономика позволяет изучать патологию без четкой гипотезы о взаимосвязи заболевания с каким-либо конкретным метаболитом или нарушением метаболического пути. Такой подход известен как нецелевая или обзорная метабономика. Второй подход — целевая метабономика позволяет подтвердить имеющуюся гипотезу с помощью количественного определения конкретных метаболитов [5, 13]. От выбранного подхода зависит протокол исследования. Нецелевой подход требует большей выборки изучаемых объектов, чем целевой подход [14]. Также возможен гибридный формат проведения метаболомных исследований [13].

На этапе планирования врач должен ответить на целый ряд вопросов, например, выбор биоматрицы и количество образцов, происхождение этих образцов — из одного медицинского центра или нескольких, соблюдение этических норм и т. д. Важным этапом является разработка анкеты для сбора клинической информации, параметры включения или исключения из выборки. Такие минимальные параметры, как пол и возраст, должны быть дополнены данными о стадии течения изучаемого заболевания, сопутствующих заболеваниях, принимаемых лекарственных средствах, индексе массы тела, вредных привычках (курение), образе жизни (занятия спортом), диете и др. [15, 16]. Чем тщательнее собраны сведения об участниках исследования, тем лучше интерпретация полученных данных. Выбор образцов с различной клинической информацией может помочь лучше понять механизмы заболевания, его прогрессирование

и действие лекарств или выявить и исключить влияние этих факторов, в зависимости от цели исследования. Удобная схема планирования предложена в работе Kirwan и соавторов (2018) (рис. 2) [15].

2. ВЫБОР БИОМАТРИЦЫ И СБОР БИООБРАЗЦОВ ОТ ПАЦИЕНТОВ

Сбор проб — самый важный шаг в метаболомных исследованиях. Качество биологических образцов определяет уровень качества последующих исследований. В метаболомных исследованиях наиболее часто используют мочу и кровь, что обусловлено простотой и минимальной инвазивностью методов их сбора, при этом данные матрицы хорошо отражают метаболом организма [4, 16]. Моча содержит большое число метаболитов и конечных продуктов, образовавшихся из метаболизируемых питательных веществ и лекарств, тогда как большинство метаболитов в крови отражают метаболизм эндогенных веществ [4, 17].

Стоит отметить, что состав мочи, в отличие от плазмы или сыворотки, сильно зависит от потребления жидкости, поэтому для использования данной матрицы при метаболомном профилировании необходимо проводить нормализацию данных, например, на содержание креатинина или диурез за 24 ч. Также немаловажным является тот факт, что образцы мочи собирают непосредственно участники исследования, а не медицинский персонал, что может привести к несоблюдению требований сбора и хранения, установленных соответствующей стандартной операционной процедурой (СОП) [16]. Особенности преаналитического этапа с использованием мочи разобраны в работах [16, 18, 19].

Основными объектами исследований в метаболомике являются фракции крови — сыворотка и плазма. Сухие пятна (DBS — Dried Blood Spots) также используются в ряде работ, однако не так часто [20–24]. В настоящее время нет единого мнения, какой из образцов лучше — сыворотка или плазма. Эти биожидкости представляют собой водные растворы, содержащие белки и пептиды, углеводы, липиды, аминокислоты, электролиты и множество других небольших органических молекул [25, 26]. Обе фракции могут быть успешно применены в метаболомике, если сбор образцов стандартизирован, и одна и та же матрица образцов остается постоянной на протяжении всего исследования.

Сыворотку и плазму получают из крови в результате разделения с клеточной массой, однако их рассматривают как разные биоматрицы. Различия связаны с биологической природой этих жидкостей: во время процесса свертывания клетки крови



Рис. 2. Схема планирования метаболомных исследований. Адаптировано из Kirwan, et al. (2018)

Figure 2. Metabolomics study design flowchart. Adapted from Kirwan, et al. (2018)

метаболически активны, что приводит к изменениям концентрации метаболитов. Затем влияние внешнего фактора небиологического происхождения — добавление антикоагулянта в случае плазмы или активатора свертывания крови в случае сыворотки. Эти соединения изменяют метаболом, влияя на концентрацию ряда соединений, их ионизацию, усиливают матричный эффект [25–27]. Ключевым фактором при работе с фракциями крови является выбор контейнера для забора крови.

2.1. Выбор биоматрицы

2.1.1. Сыворотка крови

Сыворотка — жидкая внеклеточная часть крови после завершения процесса свертывания крови — коагуляции. Для отделения сыворотки от клеточной массы пробирку с кровью оставляют при комнатной температуре в течение 30 и более минут. Период коагуляции может быть сокращен в случае использования активатора свертывания. В качестве активаторов применяют кремнезем (SiO_2) и тромбин. Пробирки для забора крови могут содержать биологически инертный гель, компоненты которого вносят вклад в химический шум [28]. Для метаболомных исследований предпочтительно использовать пустые пробирки для получения сыворотки.

2.1.2. Плазма крови

Для получения плазмы крови используют пробирки с добавленными антикоагулянтами, которые предотвращают свертывание крови. Наиболее распространенными являются гепарин, цитрат или ЭДТА.

Гепарин представляет собой полигликозаминогликан. Прямое антикоагулирующее действие связано с активацией перехода протромбина в тромбин. В пробирках для забора крови гепарин применяют в виде соли с ионом лития, реже — с ионом натрия. Оба иона могут оказывать влияние на профиль метаболитов, в случае использования масс-спектрометрии на аналитическом этапе метаболомных исследований. В масс-спектрах будут наблюдаться сигналы аналитов в протонированной форме $[\text{M}+\text{H}]^+$, а также в виде аддуктов $[\text{M}+\text{Li}]^+$ и $[\text{M}+\text{Na}]^+$, что приведет к усложнению интерпретации получаемых данных. Также данные ионы способствуют усилению ионизации полимеров, которые входят в состав пробирок для забора крови. Как следствие, наблюдается усиление матричного эффекта и фонового шума [17, 25].

ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота применяется в виде двукальевой (K_2EDTA), трикальевой (K_3EDTA) или динатриевой соли (Na_2EDTA). Антикоагулирующее действие основано на хелатировании ионов кальция и магния.

Кроме того, ЭДТА ингибирует действие Mg^{2+} -зависимых ферментов эритроцитов, что делает такую плазму более предпочтительной биоматрицей для метаболомики [16]. Выбор ЭДТА в качестве антикоагулянта зависит от метода исследования образцов. Отмечается, что при использовании спектроскопии ЯМР, ЭДТА дает несколько примесных сигналов в спектре, кроме самой кислоты присутствуют сигналы комплексов с кальцием и магнием [26]. А при использовании хроматомасс-спектрометрии, наоборот, ЭДТА-плазма — наиболее подходящая матрица (рис. 3).

Цитрат-ион, как и ЭДТА, обладает хелатирующим действием, связывая ионы кальция. В отличие от гепарина и ЭДТА, цитрат натрия в пробирках для забора крови присутствует в виде раствора с концентрацией 3,2–3,8 %. Это приводит к разбавлению образца и изменению pH и ионной силы, что негативно сказывается на метаболоме. Кроме того, использование данного антикоагулянта делает невозможным определение цитрата (лимонной кислоты) как эндогенного метаболита, входящего в цикл трикарбоновых кислот [18].

Целый ряд экспериментальных работ содержат сравнительный анализ метаболома сыворотки и плазмы [26, 27, 29]. В исследовании Sotelo-Orozco и соавторов (2021) сравнивали 6 различных образцов — сыворотка (без добавок, время коагуляции 45–60 мин) и плазма с антикоагулянтами: гепарин (Na^+); ЭДТА; цитрат натрия; раствор лимонной кислоты, цитрата натрия и декстрозы в воде (ADC — Acid-citrate-dextrose); фторид натрия [30]. Методом ЯМР были идентифицированы 50 метаболитов. Установлено, что плазма с гепарином наиболее близка к сыворотке, затем следует плазма с ЭДТА. Различия выявлены для 3 и 5 метаболитов соответственно. Одиннадцать параметров из 50 отличались в случае сравнения сыворотки и плазмы с фторидом натрия. Метаболиты, различающиеся в матрицах, принадлежали к аминокислотам. Плазма с антикоагулянтами на основе цитрата натрия наиболее сильно отличалась от сыворотки и демонстрировала наиболее сильные мешающие сигналы самих антикоагулянтов.

Аналогичные результаты показаны в работах Vignoli и коллег (2022) и Paglia и соавторов (2018), где сравнивались метаболомные профили сыворотки, плазмы с ЭДТА и цитратом методами спектроскопии ЯМР и ВЭЖХ-МС [26, 27]. Показано, что отличие между плазмой с цитратом в качестве антикоагулянта и сывороткой наиболее выражено, в то время как плазма с ЭДТА занимает промежуточное положение. Установлено, что в сыворотке статистически повышены концентрации ами-

нокислот и их производных, а также биогенных аминов. Отмечено понижение уровня креатинина в цитрат-плазме по сравнению с сывороткой. В ЭДТА-плазме наблюдается повышение концентрации триметиламин-N-оксида и саркозина в сравнении с цитрат-плазмой [26]. Причем в работе Paglia и коллег (2018) установлено, что саркозин идентифицируется в спектрах пустой пробирки с ЭДТА, что делает их нежелательными для измерения данного метаболита [27]. Уровень креатинина ниже в цитрат-плазме, чем в сыворотке. Кроме низкомолекулярных метаболитов, в работе Vignoli и соавторов (2022) показано, что для исследования таких биомаркеров воспаления и сердечно-сосудистых заболеваний, как гликопротеины GlycA и GlycB, больше подходит сыворотка, поскольку в плазме наблюдается занижение уровня данных аналитов. Изменения в профиле липопротеинов менее выражены в зависимости от типа матрицы. Установлено, что 46 из 112 исследованных параметров ниже в плазме, а 5 выше по сравнению с сывороткой. Общее снижение уровня липопротеинов в плазме крови предположительно может быть связано с разбавлением образца в результате осмотического переноса воды из клеток крови, причем данный эффект более выражен при использовании цитрата в качестве антикоагулянта [26].

Кроме уровня отдельных метаболитов, зачастую важно отмечать изменение концентрации одного метаболита в связи с другим. В работе Vignoli с соавторами (2022) отмечено, что подобные взаимосвязи наблюдаются при использовании для метаболомного профилирования различных матриц. Например, уровни янтарной, ацетоуксусной и 3-гидроксимасляной кислот коррелируют между собой в плазме, а в сыворотке крови данная информация утрачена. Для таких аминокислот, как глутамин, глицин и гистидин, наоборот, корреляция наблюдается при исследовании сыворотки, в отличие от плазмы [26].

На рисунке 3 представлены сводные данные, полученные в результате поиска по ключевым словам «метаболомика», «сердечно-сосудистые заболевания» в базе данных PubMed за 2019–2024 гг. К сожалению, многие авторы не указывают антикоагулянт при использовании плазмы, а, как отмечено выше, этот параметр очень важен для сравнения метаболомных данных, полученных разными исследователями.

2.2. Сбор биообразцов

После того, как тип биоматрицы определен, наступает этап непосредственного забора образцов от пациента. Медицинскому персоналу не-

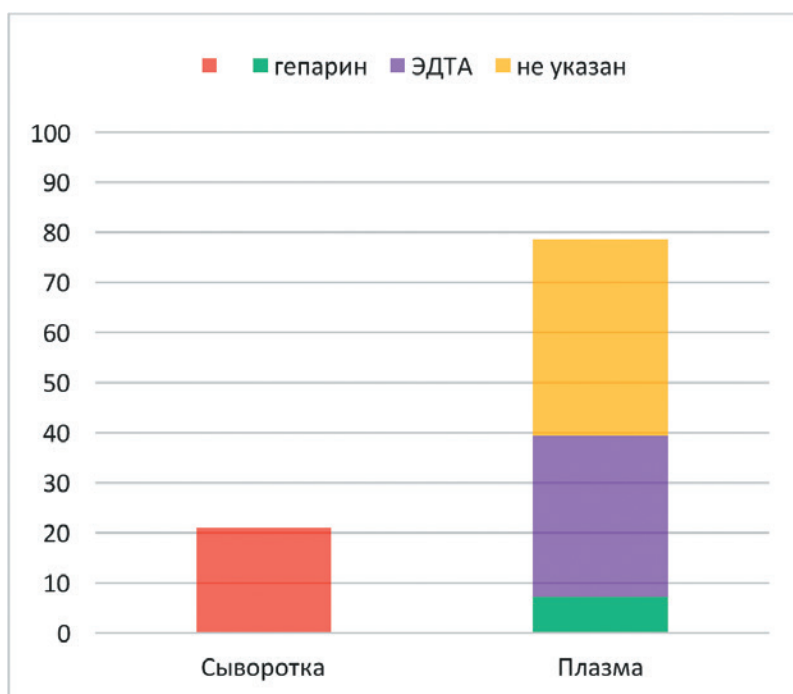


Рис. 3. Данные по типу биообразца при метаболомных исследованиях сердечно-сосудистых заболеваний

Figure 3. Data by biospecimen type in cardiovascular metabolomics studies

обходимо передать протокол или СОП, где четко прописаны метод забора образца, тип контейнера, время забора, последовательность взятия биоматериала в случае использования нескольких биоматриц и т. п. Важным фактором является уровень заполнения кровью вакуумных пробирок. Недостаточный объем крови приводит к разности в концентрациях антикоагулянтов, что вызывает изменения метаболома [12]. На качество образца также влияет количество перемешиваний непосредственно после забора. Рекомендовано 5–10 аккуратных переворачиваний на 180°. Чрезмерно сильное перемешивание может стать причиной гемолиза.

На качество образца также влияет соблюдение пациентами рекомендаций по подготовке к исследованию (натошак, прием лекарств, отсутствие стресса и спортивных нагрузок и т. д.). Эти факторы должны быть учтены при сборе клинической информации и последующем обобщении полученных метаболомных данных.

3. ПРОБОПОДГОТОВКА БИООБРАЗЦОВ

Следующим этапом после забора крови является пробоподготовка образцов, которая в случае крови сводится к получению сыворотки или плазмы и последующему аликвотированию. Критическими факторами на данном этапе являются время от забора до заморозки образца, температура, при которой происходит обработка, и метод обработки.

3.1. Влияние времени и температуры

Содержание метаболитов в крови динамически регулируется для достижения гомеостаза *in vivo*, изменения в составе могут происходить после взятия крови за счет продолжающихся химических реакций, например, процессов окисления и ферментативных реакций, а также за счет высвобождения внутриклеточных соединений [31–34]. Многие метаболиты нестабильны при комнатной температуре и на свету. Важно как можно быстрее получить фракцию крови после забора, аликвотировать образец и заморозить. Во многих исследованиях указан интервал 2 ч. как максимальное время обработки [15, 31, 32, 35]. В случае сыворотки в этот временной интервал входит время коагуляции, которое составляет 30–60 мин. Во время коагуляции продолжаются многие процессы, протекающие при комнатной температуре, которые замедлены или не идут при охлаждении до 4 °С. Плазму крови можно получить практически сразу или поместить образец цельной крови в холодильник до центри-

фугирования, что делает данную биоматрицу более привлекательной для метаболомных исследований [18, 36].

3.2. Центрифугирование цельной крови

Необходимой информацией на этапе планирования или при отборе образцов сыворотки или плазмы является сила центрифугирования, приложенная к цельной крови для разделения эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Принято указывать именно относительную центробежную силу (RCF — relative centrifugal force), так как эта величина не зависит от типа используемой центрифуги. А вот скорость центрифугирования, обычно выражаемая в оборотах в минуту (RPM — revolutions per minute), зависит от радиуса ротора. Данные величины могут быть пересчитаны с учетом радиуса ротора используемой центрифуги, где r — радиус ротора в сантиметрах:

$$RCF = 1,118 \times 10^{-5} \times r \times (RPM)^2$$

Обычные силы центрифугирования цельной крови, используемые в рутинных клинических лабораториях и биобанках по всему миру, составляют от 1500 до 4000 g в течение 5–15 мин. [15, 16, 36]. Эритроциты и лейкоциты в этих условиях могут быть удалены, но значительное количество тромбоцитов все еще остается во фракции плазмы. В работе Lesche и соавторов (2016) установлено, что после центрифугирования при 1500 g в течение 10 мин. в плазме с ЭДТА остается 137500 тромбоцитов на микролитр; при 3000 g в течение 5 мин. — 59500 тромбоцитов на микролитр [37]; а при 4000 g в течение 10 мин. было обнаружено 27000 оставшихся тромбоцитов на микролитр [38]. Получение плазмы крови, не содержащей тромбоциты, требует более сложного процесса центрифугирования, который невозможен в большинстве клинических лабораторий. Тромбоциты будут вносить вклад в изменение метаболома за счет высвобождения клеточных липидов и внутриклеточного содержимого в сыворотку или плазму. Однако в работе Liu и коллег (2018) показано лишь незначительное изменение метаболома при использовании 1500 и 3000 g [38]. Также на данном этапе обработки биообразцов влияние оказывает температура. Поскольку нахождение образца при комнатной температуре рекомендуется сводить к минимальному, то центрифугирование рекомендовано выполнять с охлаждением до 4 °С. Стоит отметить, что при многоцентровых исследованиях надлежит использовать образцы, полученные при сходных условиях.

3.3. Гемолиз

Использование чрезмерной силы при центрифугировании цельной крови является частой причиной гемолиза образца. Гемолиз характеризуется высвобождением гемоглобина и других внутриклеточных компонентов, включая структурные белки, ферменты и метаболиты, из эритроцитов после повреждения или разрыва клеточных мембран, что может существенно изменить спектр метаболитов в образцах крови [12, 39]. Гемолиз может произойти также на этапе забора крови, например, в случае использования слишком тонкой иглы. Также гемолиз может возникнуть *in vivo*, как следствие заболеваний или приема лекарственных препаратов.

В работе Kamlage и соавторов (2014) сравнивались профили метаболитов плазмы и искусственно гемолизированных образцов. Контролируемое разрушение эритроцитов проводили путем пропускания крови через шприц с тонкой иглой. Методами ГХ-МС и ВЭЖХ-МС показаны статистически значимые различия в концентрациях целого ряда метаболитов, связанные с гемолизом [31]. В работе Jain и коллег (2017) уровень 5-оксопролина, лактата и отношение концентраций орнитин/аргинин предложено использовать как маркеры метаболизма эритроцитов для оценки качества образцов [35].

Самым простым, хотя и самым ненадежным является визуальное определение наличия гемолиза [40]. Степень гемолиза устанавливают путем сравнения образца с эталонной цветовой шкалой. Более надежным методом является спектрофотометрическое определение концентрации свободного гемоглобина [17]. Если концентрация гемоглобина выше 50 мг/л, проба считается гемолизированной [41]. Образцы с гемолизом должны быть исключены из метаболомного исследования.

4. ДЛИТЕЛЬНОЕ ХРАНЕНИЕ

В 2018 г. в России была образована Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию (NASBIO) [42]. Сегодня она объединяет 23 российских биобанка, включая биобанк ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Это дает возможность проводить многоцентровые метаболомные исследования. На длительное хранение образцы обычно помещают в криохранилища при температуре -80°C . В работах Haid и соавторов (2017) и Wagner-Golbs и коллег (2019) представлены результаты изменения метаболома в течение 5, 7 и 16 лет. Наиболее подвержены изменению сложные липиды, жирные кислоты, ацилканитины и аминокислоты [43, 44].

Важным параметром является количество циклов заморозки-оттаивания. В биобанк необходимо помещать образцы, предварительно разделенные на аликвоты, чтобы исключить повторные циклы заморозки и оттаивания [16, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилирование метаболома организма помогает объективно диагностировать заболевания, обеспечивает переход к персонализированной медицине. Для благоприятного исхода научных исследований необходимы высококачественные биологические образцы, а достоверные наборы данных имеют решающее значение для успешной идентификации биомаркеров. Строгое соблюдение стандартных операционных процедур преаналитического этапа в конечном счете позволит получить надежные данные и установить связь между метаболитами, нарушениями метаболических путей и патологией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Marques C, Liu L, Duncan KD, et al. A Direct Infusion Probe for Rapid Metabolomics of Low-Volume Samples. *Anal. Chem.* 2022;94:12875–12883.
2. Rischke S, Hahnefeld L, Burla B, et al. Small molecule biomarker discovery: Proposed workflow for LC-MS-based clinical research projects. *Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical Lab* 2023;28:47–55.
3. Yan M, Xu G. Current and future perspectives of functional metabolomics in disease studies — A review. *Analytica Chimica Acta* 2018;1037:41–54.
4. Wishart DS. Metabolomics for Investigating Physiological and Pathophysiological Processes. *Physiological Reviews* 2019;99:1819–1875.
5. Goncharov NV, Ukolov AI, Orlova TI, et al. Metabolomika: na puti integracii biohimii, analiticheskoy himii, informatiki. *Uspekhi sovremennoj biologii* 2015;135:3–17. In Russian [Гончаров Н.В., Уколов А.И., Орлова Т.И. и др. Метаболомика: на пути интеграции биохимии, аналитической химии, информатики. *Успехи современной биологии* 2015;135:3–17].
6. Kozlova A, Shkrigunov T, Gusev S, et al. An Open-Source Pipeline for Processing Direct Infusion Mass Spectrometry Data of the Human Plasma Metabolome. *Metabolites* 2022;12:768.
7. Rey-Stolle F, Dudzik D, Gonzalez-Riano C, et al. Low and high resolution gas chromatography-mass

spectrometry for untargeted metabolomics: A tutorial. *Analytica Chimica Acta* 2022;1210:339043.

8. Segers K, Declerck S, Mangelings D, et al. Analytical techniques for metabolomic studies: a review. *Bioanalysis* 2019;11:2297–2318.

9. Howell A, Yaros C. Downloading and Analysis of Metabolomic and Lipidomic Data from Metabolomics Workbench Using MetaboAnalyst 5.0 [Internet]. In: Bhat-tacharya SK, editor. *Lipidomics*. New York, NY: Springer US; 2023:313–321.

10. Pang Z, Zhou G, Ewald J, et al. Using MetaboAnalyst 5.0 for LC–HRMS spectra processing, multi-omics integration and covariate adjustment of global metabolomics data. *Nat Protoc* 2022;17:1735–1761.

11. Wishart DS, Guo A, Oler E, et al. HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022. *Nucleic Acids Research* 2022;50:D622–631.

12. Lippi G, Von Meyer A, Cadamuro J, et al. Blood sample quality. *Diagnosis* 2019;6:25–31.

13. Chen L, Zhong F, Zhu J. Bridging Targeted and Untargeted Mass Spectrometry-Based Metabolomics via Hybrid Approaches. *Metabolites* 2020;10:348.

14. Broadhurst DI, Kell DB. Statistical strategies for avoiding false discoveries in metabolomics and related experiments. *Metabolomics* 2007;2:171–196.

15. Kirwan JA, Brennan L, Broadhurst D, et al. Pre-analytical Processing and Biobanking Procedures of Biological Samples for Metabolomics Research: A White Paper, Community Perspective (for “Precision Medicine and Pharmacometabolomics Task Group” — The Metabolomics Society Initiative). *Clinical Chemistry* 2018;64:1158–1182.

16. Bi H, Guo Z, Jia X, et al. The key points in the pre-analytical procedures of blood and urine samples in metabolomics studies. *Metabolomics* 2020;16:68.

17. Yin P, Lehmann R, Xu G. Effects of pre-analytical processes on blood samples used in metabolomics studies. *Anal Bioanal Chem* 2015;407:4879–4892.

18. González-Domínguez R, González-Domínguez Á, Sayago A, et al. Recommendations and Best Practices for Standardizing the Pre-Analytical Processing of Blood and Urine Samples in Metabolomics. *Metabolites* 2020;10:229.

19. Stevens VL, Hoover E, Wang Y, et al. Pre-Analytical Factors that Affect Metabolite Stability in Human Urine, Plasma, and Serum: A Review. *Metabolites* 2019;9:156.

20. Trifonova, Maslov, Balashova, et al. Evaluation of Dried Blood Spot Sampling for Clinical Metabolomics: Effects of Different Papers and Sample Storage Stability. *Metabolites* 2019;9:277.

21. Li K, Naviaux JC, Monk JM, et al. Improved Dried Blood Spot-Based Metabolomics: A Targeted, Broad-Spectrum, Single-Injection Method. *Metabolites* 2020;10:82.

22. Tobin NH, Murphy A, Li F, et al. Comparison of dried blood spot and plasma sampling for untargeted metabolomics. *Metabolomics* 2021;17:62.

23. Jain A, Morris M, Lin EZ, et al. Hemoglobin normalization outperforms other methods for standardizing dried blood spot metabolomics: A comparative study. *Science of The Total Environment* 2023;854:158716.

24. Ward C, Nallamshetty S, Watrous JD, et al. Non-targeted mass spectrometry of dried blood spots for interrogation of the human circulating metabolome. *J Mass Spectrom* 2021;56:e4772.

25. Chen D, Zhao S, Li L, et al. Controlling pre-analytical process in human serum/plasma metabolomics. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 2023;169:117364.

26. Vignoli A, Tenori L, Morsiani C, et al. Serum or Plasma (and Which Plasma), That Is the Question. *J. Proteome Res.* 2022;21:1061–1072.

27. Paglia G, Del Greco FM, Sigurdsson BB, et al. Influence of collection tubes during quantitative targeted metabolomics studies in human blood samples. *Clinica Chimica Acta* 2018;486:320–328.

28. Ercan M, Firat Oğuz E, Akbulut ED, et al. Comparison of the effect of gel used in two different serum separator tubes for thyroid function tests. *Clinical Laboratory Analysis* 2018;32:e22427.

29. Bovo S, Schiavo G, Galimberti G, et al. Comparative targeted metabolomic profiles of porcine plasma and serum. *animal* 2023;17:101029.

30. Sotelo-Orozco J, Chen SY, Hertz-Picciotto I, et al. A Comparison of Serum and Plasma Blood Collection Tubes for the Integration of Epidemiological and Metabolomics Data. *Front. Mol. Biosci.* 2021;8:682134.

31. Kamlage B, Maldonado SG, Bethan B, et al. Quality Markers Addressing Preanalytical Variations of Blood and Plasma Processing Identified by Broad and Targeted Metabolite Profiling. *Clinical Chemistry* 2014;60:399–412.

32. Moriya T, Satomi Y, Kobayashi H. Intensive determination of storage condition effects on human plasma metabolomics. *Metabolomics* 2016;12:179.

33. Nishiumi S, Suzuki M, Kobayashi T, et al. Differences in metabolite profiles caused by pre-analytical blood processing procedures. *Journal of Bioscience and Bioengineering* 2018;125:613–618.

34. Wang Y, Carter BD, Gapstur SM, et al. Reproducibility of non-fasting plasma metabolomics measurements across processing delays. *Metabolomics* 2018;14:129.

35. Jain M, Kennedy AD, Elsea SH, et al. Analytes related to erythrocyte metabolism are reliable biomarkers for preanalytical error due to delayed plasma processing in metabolomics studies. *Clinica Chimica Acta* 2017;466:105–111.

36. Lehmann R. From bedside to bench — practical considerations to avoid pre-analytical pitfalls and

assess sample quality for high-resolution metabolomics and lipidomics analyses of body fluids. *Anal Bioanal Chem* 2021;413:5567–5585.

37. Lesche D, Geyer R, Lienhard D, et al. Does centrifugation matter? Centrifugal force and spinning time alter the plasma metabolome. *Metabolomics* 2016;12:159.

38. Liu X, Hoene M, Wang X, et al. Serum or plasma, what is the difference? Investigations to facilitate the sample material selection decision making process for metabolomics studies and beyond. *Analytica Chimica Acta* 2018;1037:293–300.

39. Lippi G, Blanckaert N, Bonini P, et al. Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2008;46.

40. Piskunov DP, Danilova LA, Peterson AI, et al. Evaluation of methods of determination of hemolyzed samples at the preanalytical stage of laboratory studies in the performance of biochemical analysis of human blood. *Lab. sluzh.* 2018;7:111.

41. Sivakova OV, Pokrovskaya MS, Efimova IA, et al. Quality control of serum and plasma samples for scientific research. *Profil. med.* 2019;22:91.

42. Anisimov SV, Meshkov AN, Glotov AS, et al. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. *Biopreservation and Biobanking* 2021;19:73–82.

43. Haid M, Muschet C, Wahl S, et al. Long-Term Stability of Human Plasma Metabolites during Storage at –80 °C. *J. Proteome Res.* 2018;17:203–211.

44. Wagner-Golbs A, Neuber S, Kamlage B, et al. Effects of Long-Term Storage at –80 °C on the Human Plasma Metabolome. *Metabolites* 2019;9:99.

Информация об авторах:

Мурашко Екатерина Александровна, к.х.н., заведующий НИЛ метаболомного и метаболического профилирования НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры математики и естественнонаучных дисциплин Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кессених Елизавета Дмитриевна, научный сотрудник НИЛ метаболомного и метаболического профилирования НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Осинцева Екатерина Сергеевна, студент 3 курса лечебного факультета Института медицинского об-

разования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мигунова Маргарита Александровна, лаборант-исследователь НИЛ метаболомного и метаболического профилирования НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кривошеина Мария Игоревна, лаборант-исследователь НИЛ метаболомного и метаболического профилирования НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Murashko Ekaterina A., Ph.D, head of laboratory, Laboratory of metabolomic and metabolic profiling, Research Centre of unknown, rare and genetically determined diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Kessenikh Elizaveta D., researcher, Laboratory of metabolomic and metabolic profiling, Research Centre of unknown, rare and genetically determined diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Osintseva Ekaterina S., student, Medical faculty, Institute of medical education Almazov National Medical Research Centre;

Migunova Margarita A., research assistant, Laboratory of metabolomic and metabolic profiling, Research Centre of unknown, rare and genetically determined diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Krivosheina Maria I., research assistant, Laboratory of metabolomic and metabolic profiling, Research Centre of unknown, rare and genetically determined diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 615.03:616.155.392-053.2

БЛИНАТУМОМАБ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Мулярова Н. В., Смирнова А. Ю., Лапаева С. И., Тошина Ю. К.,
Диникина Ю. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Мулярова Наталья Валерьевна,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: n.muliarova@gmail.com

Статья поступила в редакцию 28.02.2024
и принята к печати 22.03.2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Несмотря на достигнутые успехи в лечении В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ), актуальными вопросами остаются преодоление токсичности стандартных режимов химиотерапии и лечение рефрактерных и рецидивирующих (р/р) форм заболевания. Наиболее перспективной опцией является применение иммунотерапии (ИТ), в том числе моноклонального антитела блинатумомаба (БМ). **Цель исследования.** Проанализировать показания к применению, эффективность и переносимость БМ у детей с В-ОЛЛ. **Материалы и методы.** За период с апреля 2016 по январь 2024 гг. выполнена ретроспективная оценка случаев применения БМ у детей с В-ОЛЛ в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. **Результаты.** В исследование включено 53 пациента, из них 28 (53 %) девочек и 25 (47 %) мальчиков с медианой возраста 7,7 (2,08–19,8) года. Показаниями к назначению БМ были следующие: 1) консолидация ремиссии (КР) при первичном В-ОЛЛ (n = 17, 32 %); 2) персистенция минимальной остаточной болезни (МОБ) (n = 23, 43 %) после завершения индукционной химиотерапии (ХТ) или перед этапом аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК); 3) замена стандартной КР в связи с предшествующей токсичностью ХТ или иными противопоказаниями к ее проведению (n = 12, 23 %); 4) терапия спасения при р/р ОЛЛ (n = 1, 1,9 %). Статус МОБ-негативной ремиссии после 1-го курса ИТ достигнут в 89 % случаев. Терапия с применением БМ у пациента с р/р формой ОЛЛ и тотальной бластной инфильтрацией костного мозга была эффективной и позволила редуцировать опухолевую популяцию до 7,2 % к 15 дню терапии, тем не менее, имел место летальный исход, обусловленный предшествующим развитием и прогрессированием тяжелой инфекции. Наиболее частыми вариантами токсичности III–IV степени были лейко-/нейтропения (28 %) и нейротоксичность (3,7 %). Редукция дозы БМ с целью купирования токсичности потребовалась 19 % пациентов, при этом медиана

дней терапии с редукцией дозы составила 4. Глюкокортикостероиды с указанной целью применялись в 11 % случаев, антибактериальная терапия — в 13 %. На момент оценки результатов в исследуемой группе больных рецидивов заболевания зарегистрировано не было. В статье проанализирован международный опыт использования БМ у пациентов с В-ОЛЛ. **Заключение.** Наш опыт и представленные литературные данные демонстрируют обоснованное расширение показаний к применению БМ у детей с В-ОЛЛ с высокой эффективностью и удовлетворительным профилем токсичности.

Ключевые слова: блинатумомаб, дети, иммунотерапия, минимальная остаточная болезнь, рефрактерное течение, рецидив, В-линейный острый лимфобластный лейкоз.

Для цитирования: Мулярова Н.В., Смирнова А.Ю., Лапаева С.И. и др. Блинатумомаб в лечении острого лимфобластного лейкоза у пациентов детского возраста: опыт одного центра. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(2):156-169. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-156-169. EDN: OUOTXZ

BLINATUMOMAB IN PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: ONE CENTER EXPERIENCE

Muliarova N. V., Smirnova A. Yu., Lapaeva S. I., Toshina Yu. K., Dinikina Yu. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Muliarova Natalia V.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: n.muliarova@gmail.com

Received 28 February 2024; accepted
22 March 2024.

ABSTRACT

Background. Despite the successes achieved in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), overcoming the toxicity of standard chemotherapy regimens and the treatment of relapsed/refractory (r/r) forms of the disease remains relevant. The most promising option is to use immunotherapy (IT), including a monoclonal antibody blinatumomab (BM). The purpose of the study. To analyze indications of using, as well as efficacy and tolerability of BM in children with V-ALL. **Materials and methods.** From April 2016 to January 2024 a retrospective assessment of using of BM in children with B-ALL in the chemotherapy department of oncohematological diseases and TCM for children in Almazov National Medical Research Centre was performed. **Results.** The study included 53 patients, including 28 (53 %)

girls and 25 (47 %) boys with median age of 7,7 (2,08–19,8) years. Indications for using of BM were as follows: (1) consolidation of remission (CR) with primary ALL (n = 17, 32 %); (2) persistence of minimal residual disease (MRD) (n = 23, 43 %) after completion of chemotherapy (CT) induction or before the stage of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT); (3) replacement of the standard CR due to the previous toxicity of CT or other contraindications to its implementation (n = 12, 23 %); (4) salvage therapy for r/r ALL (n = 1, 1,9 %). The status of MRD-negative remission after the 1st course of IT was achieved in 89 % of cases. Therapy using BM in a patient with the r/r ALL and total blast infiltration of the bone marrow was effective and facilitated reducing the tumor population to 7,2% by day 15 of therapy, however, there was a fatal outcome due to development and progression of preexisted severe infection. The most common variants of grade III–IV toxicity were leuko-/neutropenia (28 %) and neurotoxicity (3,7 %). BM dose reduction for the purpose of relieving toxicity was required in 19 % of patients, while the median days of therapy with dose reduction was 4. Corticosteroids were used for this purpose in 11 % of cases, antibacterial therapy — in 13 %. At the time of results evaluation, there were no relapses of the disease in the study group. The article analyzes the international experience of using BM in patients with B-ALL. **Conclusion.** Our experience and the presented literature data demonstrate a reasonable expansion of indications for using of BM in children with B-ALL with high efficacy and satisfactory toxicity profile.

Key words: B-cell acute lymphoblastic leukemia, blinatumomab, children, immunotherapy, minimal residual disease, refractory disease, relapsed.

For citation: Muliarova NV, Smirnova AY, Lapaeva SI, et al. Blinatumomab in pediatric acute lymphoblastic leukemia: one center experience. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(2):156-169. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-156-169. EDN: OUOTXZ

Список сокращений: аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, БМ — блинатумомаб, БРВ — безрецидивная выживаемость, В-ОЛЛ — В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, ИТ — иммунотерапия, КР — консолидация ремиссии, МОБ — минимальная остаточная болезнь, НЯ — нежелательные явления, ОВ — общая выживаемость, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ПКГР — полная клинико-гематологическая ремиссия, ПР — полная ремиссия, р/р — рецидивирующий/рефрактерный, РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина», СВЦ — синдром выброса цитокинов, ХТ — химиотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

ОЛЛ является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у пациентов детского возраста, составляя, по данным международной

статистики, 1/4 всех злокачественных новообразований [1, 2]. При этом у детей В-ОЛЛ насчитывается до 85 % всех случаев ОЛЛ [1]. На сегодняшний день успехи риск-адаптированной терапии ОЛЛ у детей позволяют достичь более 90 % общей выживаемости (ОВ) и 85 % 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) [3, 4]. Летальность пациентов с ОЛЛ может быть обусловлена р/р формами заболевания, определяющими необходимость интенсификации терапии, а также лекарственно-индуцированной токсичностью, преимущественно в период индукционной химиотерапии (ХТ). Тем самым, наиболее актуальными вопросами в отношении терапии ОЛЛ являются снижение токсичности ХТ в группах стандартного риска и лечение р/р форм заболевания с определением необходимости применения других методов лечения, включая таргетную терапию и иммунотерапию (ИТ) [5–8].

Следует отметить, что, несмотря на относительно невысокую интенсивность международных про-

грамм лечения ОЛЛ для групп стандартного и промежуточного рисков, осложнения этапов индукции и консолидации, обусловленные длительным применением глюкокортикостероидов в высоких дозах, препаратов аспарагиназы, антрациклиновых антибиотиков, обуславливают развитие серьезных видов полиорганной токсичности. В ряде случаев тяжелые осложнения являются причиной невозможности продолжения необходимого объема лечения, что чаще всего определяется развитием тяжелых аллергических реакций, инфекционных осложнений, кардиотоксичности и др. [9–11]. Кроме того, учитывая высокие показатели выздоровления, все большее внимание уделяется отдаленным эффектам терапии, включая эндокринные, нейрокognитивные нарушения, риски вторичных опухолей, и качеству жизни пациентов и их семей [12].

Частота случаев р/р ОЛЛ составляет порядка 15–20 % [7, 13], при этом рефрактерность определяется как одно из следующих состояний: 1) первичная невозможность достичь полной ремиссии после индукционной ХТ; 2) первый сверхранный рецидив; 3) второй и последующие рецидивы или 4) неэффективность противорецидивной терапии [13]. Персистенция или появление МОБ также является показателем устойчивости к стандартной ХТ и наиболее важным фактором риска рецидивов заболевания [14]. Очевидно, что эскалация интенсивности ХТ в группах высокого риска ОЛЛ с целью достижения ремиссии будет сопровождаться одновременным увеличением частоты и тяжести ассоциированных осложнений и неубедительной эффективностью, как правило, связанной с химиорезистентностью лейкоэмического клона [7, 8]. При этом основной куративной опцией остается алло-ТГСК после достижения ремиссии заболевания [15]. Факторами эффективности, согласно данным литературы, являются статус заболевания, в том числе отрицательная МОБ, режим кондиционирования, источник трансплантата, тип донора, вариант профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), наличие вирусных инфекций в посттрансплантационном периоде [14–16].

В последние десятилетия новые методы ИТ, в частности применение моноклональных антител и CAR-T-клеток (*chimeric antigen receptor T cell*, или Т-клетки с химерным антигенным рецептором), представляют собой важную стратегию лечения ОЛЛ и демонстрируют многообещающие результаты с точки зрения преодоления проблем химиорезистентности и тяжелой токсичности, ассоциированной с ХТ [17]. В настоящее время одним из наиболее перспективных и доступных методов является применение блинатумомаба (БМ).

БМ — биспецифический активатор Т-клеток (BiTE) и представляет собой молекулу, селективно связывающуюся с антигеном CD19 и антигеном CD3, экспрессируемыми на поверхности В- и Т-клеток соответственно. Тем самым, происходит активация собственных цитотоксических Т-лимфоцитов пациента для генерации противоопухолевого ответа в отношении доброкачественных и злокачественных В-клеток с экспрессией CD19+, приводя к их гибели [18]. Из-за короткого периода полураспада БМ (примерно 2 часа) введение необходимо проводить в виде непрерывной инфузии [19]. Наиболее серьезной токсичностью терапии БМ является синдром выброса цитокинов (СВЦ), который возникает в результате активации Т-лимфоцитов и транзитного высвобождения провоспалительных цитокинов. Чаще СВЦ развивается у пациентов, не получающих премедикацию кортикостероидами [19, 20].

В июле 2017 года БМ был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для лечения взрослых и детей с р/р ОЛЛ, а в марте 2018 года FDA разрешило применение БМ у пациентов с персистенцией МОБ [21].

Безопасность и эффективность БМ у детей с р/р В-ОЛЛ была продемонстрирована в международном исследовании I/II фазы (NCT01471782). Из 70 детей с ОЛЛ в активной фазе (> 25 % бластов в костном мозге) у 39 % в течение первых двух циклов была достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия (ПКГР), из них у 52 % МОБ-негативный статус позволил использовать опцию алло-ТГСК [22]. Данное исследование определило рекомендуемую дозу БМ, а также продемонстрировало хороший противоопухолевый ответ у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой во всех возрастных группах, в том числе у больных с неблагоприятными цитогенетическими альтерациями. Другое исследование I/II фазы RIALTO (NCT02187354) подтвердило эффективность БМ у детей с р/р ОЛЛ, в том числе с более низкой опухолевой нагрузкой (с уровнем МОБ $\geq 10^{-3}$). Из 110 пациентов в исследовании у 63 % была достигнута ПР в первые 2 цикла [23]. Первое описание применения БМ в качестве «bridge-терапии» у детей с персистенцией МОБ перед аллоТГСК в работе Keating и соавторов демонстрирует хороший противоопухолевый эффект без развития тяжелой органной токсичности и/или тяжелых инфекций, тем самым улучшая результаты последующей аллоТГСК [24]. В настоящее время проводятся исследования по применению БМ у детей в качестве

«bridge-терапии» (NCT04604691) [25] и у детей до года (NCT05029531) [26]. Также ведутся исследования по применению БМ с персистенцией МОБ после аллотГСК (NCT02807883) [27].

В двух рандомизированных исследованиях III фазы сопоставлялась эффективность применения БМ в сравнении со стандартной ХТ до проведения этапа аллотГСК у детей с первым рецидивом. Так, в исследовании AALL1331 (NCT02101853) отмечалось существенное преимущество БМ над стандартной ХТ. Авторы указывают на низкий профиль токсичности БМ и более высокий процент достижения МОБ-негативной ремиссии, который составил 75 % и 32 % соответственно. Показатели 2-летней ОВ в группе БМ против стандартной ХТ составили 71 % и 58 % соответственно [28]. Аналогичные результаты получены в исследовании NCT02393859, где показатели БРВ составили 66 %/27 %, а МОБ-отрицательный статус — 90 %/54 % соответственно [29].

По результатам проведенных исследований БМ демонстрирует относительно низкий профиль токсичности, что расширяет показания к использованию для особых групп пациентов с ОЛЛ. К таковым относятся дети до года, пациенты с синдромом Дауна и тяжелыми инфекционными осложнениями на фоне ХТ [30–36]. Младенческий ОЛЛ в 75 %

случаев сопровождается реаранжировкой гена *KMT2A*, что обуславливает неблагоприятный прогноз [37]. Однако добавление БМ к стандартному протоколу противоопухолевой терапии позволяет улучшить показатели БРВ до 81,6 % по сравнению с 49,4 % в случае применения стандартной ХТ [38]. Также исследовательская группа по лечению детских лейкозов Израиля представила серию случаев использования БМ у детей с инфекционными осложнениями, что позволило исключить перерывы в программной терапии [39]. Описаны случаи успешного применения БМ в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) при рецидиве Ph+ ОЛЛ [31] и инвазивных микозах, развившихся во время индукционной ХТ [40].

В таблице 1 представлены крупные международные исследования по безопасности и эффективности БМ у детей разных групп: результаты, нежелательные явления (НЯ) III–IV степени.

Представленный выше обзор клинических исследований, касающихся применения БМ у гетерогенной группы детей в лечении В-ОЛЛ, демонстрирует его эффективность и приемлемый профиль токсичности, что позволяет улучшать результаты лечения пациентов, минуя химиорезистентность опухолевого клона, а также минимизируя риски осложнений, связанных с ХТ.

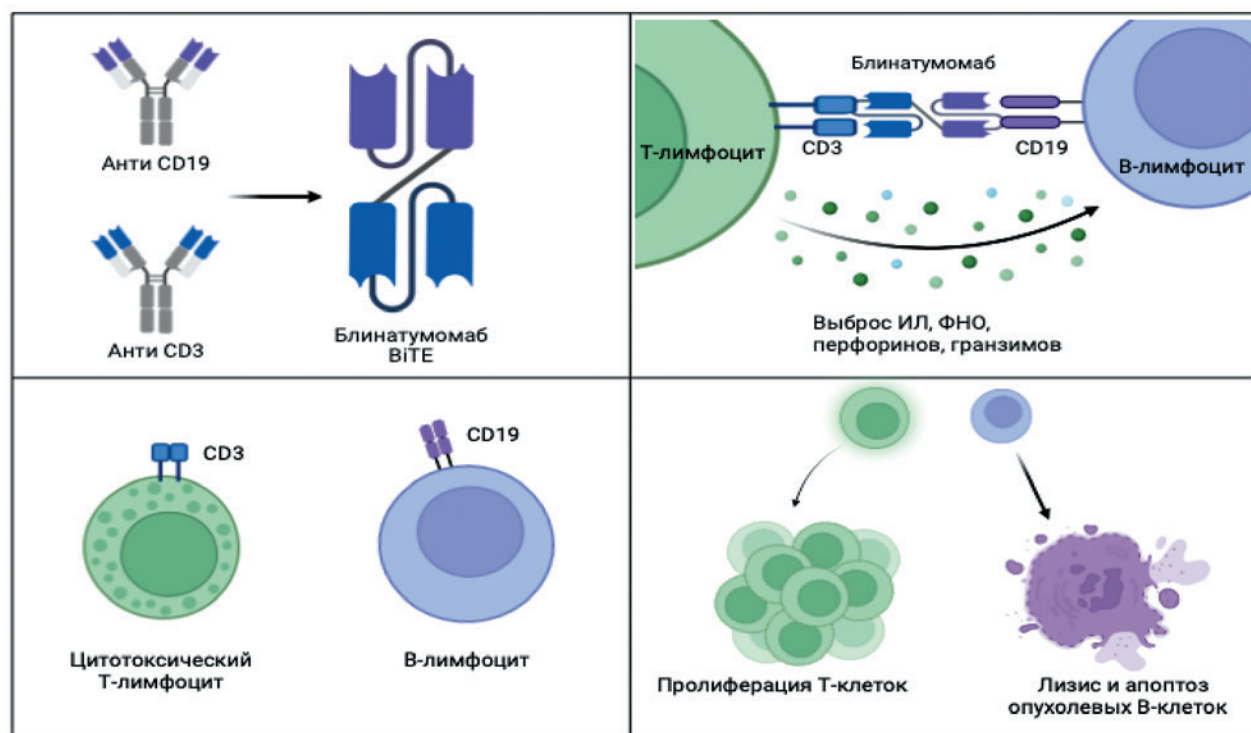


Рис. 1. Механизм действия БМ

Figure 1. Mechanism of action of blinatumomab

Таблица 1. Примеры клинических исследований по применению БМ у детей и их результаты

Table 1. Examples of clinical trials with blinatumomab for children and their results

Клиническое исследование/ссылка	N пациентов	Возраст пациентов (медиана)	Режим терапии	ОВ, БРВ	Токсичность в течение 1-го цикла III–IV ст., %
I/II фаза: БМ у детей с р/р ОЛЛ (MT103-205, NCT01471782) [22]	70 (49/44)	1–17 лет (8 лет)	1 цикл/до 5 циклов	ПР в течение 2 циклов: 39 %, из них отрицательный МОБ: 52 %. Медиана ОВ — 7,5 мес. Медиана БРВ — 4,4 мес.	СВЦ: 6 Нейротоксичность: 4 Тромбоцитопения: 21
БМ у детей с р/р В-ОЛЛ (RIALTO, NCT02187354) [23]	110	28 дней — 18 лет (8,5 года)	До 5 циклов	ПР в течение 2 циклов: 63 %, из них 73 % перешли к аллоТГСК Медиана ОВ — 13,1 мес. Медиана БРВ — 8,5 мес. Отрицательный МОБ: с $\geq$ 5 % бластов в КМ — 59 %, с $<$ 5 % бластов в КМ — 92 %	СВЦ: 1,8 Нейротоксичность III ст.: 3,6
БМ у детей для снижения МОБ перед аллоТГСК [24]	15	5 мес. — 19 лет (9 лет)	1 цикл	Отрицательный МОБ: 93,3 % ОВ через 1 год: 93,3 %	Судороги III ст.: 6,6
БМ у детей с р/р ОЛЛ [41]	38	1–21 год (10 лет)	До 5 циклов	ПР: 34 %. Отрицательный МОБ: 21 % ОВ: 24 %, при медиане 54 мес. (8,9–113 мес.)	СВЦ: 18 Тромбоцитопения: 63 Нейтропения: 83 Фебрильная нейтропения: 52 Сепсис: 18
БМ у младенцев с ОЛЛ с реаранжировкой KMT2A [30]	11	2 мес. — 2,9 г. (5 мес.)	1 цикл, до аллоТГСК	Отрицательный МОБ: 81 % 3-летняя ОВ: 81 % 3-летняя БРВ: 47 %	Нейротоксичность: 9
II фаза: БМ у младенцев с реаранжировкой KMT2A (EudraCT 2016-004674-17) [37]	30	до 1 года	1 цикл	Отрицательный МОБ: 93 % 2-летняя ОВ: 93 % 2-летняя БРВ: 82 %	НЯ: 53 Инфекция: 13 Фебрильная нейтропения: 7
III фаза: БМ против ХТ у детей и молодых взрослых с первым рецидивом В-ОЛЛ (AALL1331, NCT02101853) [28]	208	1–30 (9 лет)	1–2 цикла БМ до аллоТГСК	2-летняя ОВ: БМ/ХТ 71 %/58 % Ремиссия МОБ: БМ/ХТ 75 %/32 %	СВЦ: БМ/ХТ 1/0 Нейротоксичность: БМ/ХТ 3/0 Фебрильная нейтропения: БМ/ХТ 5/44 Тромбоцитопения: БМ/ХТ 8/65 Мукозит: БМ/ХТ 0/45 Сепсис: БМ/ХТ 1/13

III фаза: БМ против ХТ у детей высокой группы риска с первым рецидивом (NCT02393859) [29]	108	28 дней — 18 лет, (5 лет)	1 цикл, до аллоТГСК	МОБ: БМ/ХТ 90 %/54 % БРВ: БМ/ХТ 66 %/27 % АллоТГСК: БМ/ХТ 89 %/70 %	НЯ: БМ/ХТ 57,4/82,4 Тромбоцитопения: БМ/ХТ 18,5/35,3 Фебрильная нейтропения: БМ/ХТ 3,7/25,5 Стоматит: БМ/ХТ 18,5/31,4 Нейротоксичность: БМ/ХТ 5,5/1,9
---	-----	---------------------------	---------------------	---	---

Примечания: Цикл БМ — 28 дней непрерывной инфузии/2-недельный перерыв.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнена ретроспективная оценка применения БМ у 53 пациентов детского возраста (медиана — 7,7 года) с В-ОЛЛ в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург) за период с апреля 2016 по январь 2024 гг. Общее число случаев назначения БМ с 2016 по 2020 гг. составило 7, а с 2021 по 2023 гг. — 46, что в первую очередь обусловлено доступностью лекарственного препарата.

Показанием к назначению иммунотерапии было наличие диагноза В-ОЛЛ и одно из следующих состояний: 1) консолидация ремиссии (КР) при первичном В-ОЛЛ (NCT04723342) [42]; 2) персистенция МОБ после курса индукционной ХТ или противорецидивной ХТ перед этапом аллоТГСК; 3) замена стандартной консолидации в связи с предшествующей токсичностью ХТ или иными противопоказаниями к ее проведению; 4) терапия спасения у пациентов с рефрактерным течением ОЛЛ. В первом случае терапия проводилась в рамках клинической апробации «Метод лечения детей и подростков с первичным В-ОЛЛ с применением комбинированной химио- и ИТ» НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева.

Все пациенты получали БМ («Блинцито», AMGEN) в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 28 дней через центральный венозный катетер, порт-систему или периферический венозный катетер. Введение препарата выполнялось с помощью инфузомата В. Braun Space. Использовался стандартный режим назначения БМ с учетом веса пациента. У детей с массой тела менее 45 кг инициальная доза составляла 5 мкг/м² на протяжении 7 дней, с 8 по 28 дни терапии — 15 мкг/м². При массе тела более 45 кг стандартная доза составляла 9 мкг/сут в 1–7 дни, далее 28 мкг/сут с 8 по 28 дни терапии. У пациентов с Ph+ В-ОЛЛ проводилась комбинированная терапия БМ в сочетании с ИТК.

С целью премедикации и профилактики цитокинового шторма в 1-й и 8-й дни введения БМ назначался дексаметазон в дозировке 5 мг/м² за 6 часов и не менее чем за 30 минут до инициации ИТ. Оценка МОБ выполнялась с использованием методов иммунофенотипирования (ИФТ) и молекулярно-генетического исследования (ПЦР) при наличии хромосомных аберраций. За МОБ-негативный статус принималось количество опухолевой популяции < 10⁻⁴ по данным ИФТ. Для оценки токсичности проводимой терапии использовалась шкала нежелательных явлений СТСАЕ, версия 5.0 [43].

Для статистической обработки данных применяли программу jamovi версии 2.3.28.0. Был выполнен анализ данных научной литературы в базах PubMed, ClinicalKey и Elibrary по эффективности и ассоциированной токсичности БМ у детей с В-ОЛЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За анализируемый период времени ИТ БМ проведена 53 пациентам в возрасте от 2 до 19 лет, из них 28 (53 %) девочек и 25 (47 %) мальчиков. Медиана возраста на момент терапии составила 7,7 года. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Основным иммуновариантом ОЛЛ, согласно классификации EGIL, в исследуемой когорте был ВП, диагностированный у 47 (89 %) пациентов, варианты ВІ и ВІІІ у 5 (9,4 %) и 1 (1,9 %) соответственно. Хромосомные аберрации были выявлены в 36 % случаев, из них преобладали t(12;21)/ETV::RUNX1 (21 %) и t(9;22)/BCR::ABL1 (11 %). У одного пациента диагностирован CMMRD-синдром (*constitutional mismatch repair deficiency syndrome*, или синдром дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов), при этом течение ОЛЛ сопровождалось глиоме высокой степени злокачественности с поражением лобной доли.

Таблица 2. Основные характеристики пациентов и варианта ОЛЛ в исследуемой группе**Table 2. Baseline clinical characteristics of patients and type of ALL in the study group**

Характеристика	Значение, n (%)	p
Всего	53 (100)	
Пол: девочки мальчики	28 (53) 25 (47)	0,2
Возраст (медиана), годы	2,08–19,8 (7,7)	0,6
Генетические нарушения: t(12;21)/ ETV::RUNX1 t(9;22) /BCR::ABL1 t(1;19)/ E2A::PBX1 гиперплоидный кариотип другие (CMMRD, микроделеция 14q, Болезнь Гоше)	11 (21) 6 (11) 2 (3,8) 3 (5,7) 3 (5,6)	0,4
Иммунологический вариант: BI BII BIII	5 (9,4) 47 (89) 1 (1,9)	0,5
Рецидивы по количеству: рецидив 1 рецидив >1	10 (19) 5 (9,4)	0,13
Рецидивы по времени: сверхранний ранний поздний	4 (7,5) 5 (9,4) 6 (11)	0,053
Рецидивы по локализации: изолированный костномозговой костномозговой + ЦНС	10 (19) 5 (9,4)	0,2

Примечания: CMMRD (constitutional mismatch repair deficiency syndrome) — синдром дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов.

Распределение случаев применения БМ в зависимости от показаний и результаты терапии представлены в таблице 3.

В проведенном нами исследовании МОБ-негативная ремиссия после 1-го курса ИТ достигнута у 47 пациентов (89 %), прогрессирование заболевания отмечалось у 4 (7,5%). В одном случае МОБ-негативной ремиссии после курса ИТ имело место нарастание МОБ до 0,27 % по результатам ИФТ. У пациента с р/р ОЛЛ и тотальной бластной инфильтрацией костного мозга (по данным ИФТ 90 %) отмечалась редукция опухолевой популяции до 7,2 % к 15 дню терапии, тем не менее, имел место летальный исход, обусловленный предшествующим развитием тяжелой инфекции. Девяти

пациентам (17 %) после курса иммунотерапии БМ была успешно выполнена аллотГСК. Достоверной взаимосвязи между характеристиками пациентов, вариантом ОЛЛ и достижением МОБ-отрицательного статуса при применении блинатумомаба нами выявлено не было (табл. 2).

Профиль токсичности и частота зарегистрированных НЯ при использовании БМ представлены в таблице 4.

Самыми частыми осложнениями в первые дни терапии БМ были явления СВЦ в виде фебрильной лихорадки (60 %) и нейротоксичности (28 %), а также цитопения любой степени тяжести (55 %). Одним из клинических примеров нейротоксичности БМ является развитие острой неврологиче-

Таблица 3. Результаты применения БМ в исследуемой когорте больных

Table 3. Treatment results of Blinatumomab in the study group

Характеристика	Значение, n (%)
Всего	53 (100)
Статус заболевания на момент начала терапии БМ: полная ремиссия 1 полная ремиссия >1 отсутствие ремиссии	38 (72) 14 (26,4) 1 (1,9)
Статус ремиссии на момент начала терапии БМ: МОБ-отрицательный МОБ-положительный	33 (62) 20 (38)
Показания к применению БМ: консолидация ремиссии персистенция МОБ токсичность ХТ терапия спасения	17 (32) 23 (43) 12 (23) 1 (1,9)
Вариант ответа на терапию БМ: ПР, МОБ-отрицательный ПР, МОБ-положительный редукция бластоа прогрессия	47 (89) 1 (1,9) 1 (1,9) 4 (7,5)

ской симптоматики в виде головной боли, тремора верхних конечностей, головокружения, атаксии и дизартрии через 20 часов после эскалации дозы до терапевтической. Состояние пациента расценено как нейротоксичность III степени на фоне терапии БМ, что потребовало деэскалации дозы препарата до стартовой с немедленным купированием неврологических симптомов. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием определялась МР-картина лейкоэнцефалопатии. После завершения первого курса ИТ и 2-недельного перерыва, а также учитывая невозможность продолжения стандартной ХТ и имеющиеся сомнения в достаточности одного курса БМ в неполной дозе, было принято решение о проведении 2-го курса. Следует отметить, что ожидаемой нейротоксичности зарегистрировано не было, эскалация дозы не имела осложнений, курс терапии был завершён в полном объеме.

Коррекция ассоциированной с применением БМ токсичности потребовалась у 32 % пациентов, что представлено в таблице 5.

Снижение дозы БМ проводилось с частотой 19 %, при этом основными причинами были неврологические осложнения. В качестве дополнительных опций сопроводительной терапии было

применение ГКС и при развитии инфекционных осложнений — антибактериальной терапии. Во всех случаях сопроводительная терапия была эффективной с разрешением всех вариантов зарегистрированной токсичности. Летальных исходов при использовании БМ зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современная ИТ с применением БМ в лечении В-ОЛЛ у детей демонстрирует хорошие результаты и имеет новые перспективы его использования. В нашем исследовании проведен анализ гетерогенной группы пациентов детского возраста, как получавших БМ в качестве 1-й линии терапии, так и при рецидиве заболевания, при этом уровень ответа по совокупности данных достигает 89 %. Следует отметить, что большую часть исследуемой когорты составили дети с р/р В-ОЛЛ, у которых применение БМ способствовало достижению МОБ-негативного статуса в высоком проценте случаев ($n = 19/23$, 83 %), что соответствует данным международных исследований [22, 23, 28, 32]. Известным фактором лучшего ответа на ИТ является уровень лейкомиической нагрузки на момент ее инициации [18, 22, 23, 41]. Так, в нашей когорте большая часть пациентов находилась в ПКГР (98,1 %).

Таблица 4. Спектр и частота нежелательных явлений, зарегистрированных у исследуемой когорты больных на фоне иммунотерапии БМ

Table 4. Range and frequency of side effects in the study group during immunotherapy of blinatumomab

Осложнения терапии в исследуемой когорте	Значение, n (%)
Фебрильная лихорадка: старт терапии медиана (диапазон), дни повышение дозы БМ до расчетной медиана (диапазон), дни	32 (60) 27 (51) 1 (1–3) 10 (19) 2 (1–5)
Гематологическая токсичность: лейко-/нейтропения I–II ст. лейко-/нейтропения III–IV ст. тромбоцитопения I–II ст. тромбоцитопения III ст.	29 (55) 13 (24,5) 15 (28) 6 (11) 1 (1,9)
Инфекционные эпизоды I–II ст.: фебрильная нейтропения герпес labialis инфекция верхних дыхательных путей инфекция мочевыводящих путей энтероколит конъюнктивит инвазивный микоз	12 (23) 1 (1,9) 2 (3,8) 2 (3,8) 2 (3,8) 1 (1,9) 1 (1,9) 1 (1,9)
Нейротоксичность I–II ст. Нейротоксичность III ст. Из них (I–III ст.): головная боль бессимптомное повышение цитоза ликвора тремор эмоциональная лабильность головокружение судороги атаксия дизартрия	13 (24,5) 2 (3,77) 11 (19) 6 (11) 5 (9,4) 3 (5,7) 2 (3,8) 1 (1,9) 1 (1,9) 1 (1,9)
Нарушения желудочно-кишечного тракта I–II ст. тошнота задержка стула	15 (28) 4 (7,5) 13 (25)

В исследовании RIALTO пациенты с $\geq 5\%$ бластов в КМ до терапии БМ достигли ПР в 59 %, тогда как больные с $< 5\%$ бластов — в 92% случаев [23]. Тем не менее, и литературные данные [22, 40, 41], и наш опыт применения ИТ в активной фазе В-ОЛЛ демонстрируют возможность достижения ответа, определяя перспективы применения БМ в качестве терапии спасения. Также известно об отсутствии достоверного влияния на эффективность терапии БМ цитогенетических альтераций [23].

Неудачи терапии БМ могут быть обусловлены снижением экспрессии CD19 на опухолевых

клетках, активности и/или истощением Т-клеток, а также миелоидным переключением у пациентов с MLL ОЛЛ [45–48]. Исследование III фазы у взрослых TOWER (NCT02013167) демонстрирует влияние базового уровня CD3+CD8+ Т-эффекторных клеток на эффективность терапии БМ [48]. Достоверных генетических факторов, определяющих устойчивость к БМ, не определено [44].

В качестве возможных подходов к улучшению ответа могут быть комбинированная адоптивная терапия БМ с инфузией донорских лимфоцитов (ИДЛ) (NCT03849651) [49, 50], проведение прер-

Таблица 5. Коррекция НЯ, ассоциированных с терапией БМ, в исследуемой когорте больных**Table 5. Correction of adverse events associated with blinatumomab in the study group**

Коррекция ассоциированной токсичности БМ	Значение, n (%)
Всего	17 (32)
Редукция дозы БМ: частота медиана дней с редукцией (диапазон)	10 (19) 4 (2–15)
Причина редукции: нейротоксичность лихорадка	8 (15) 2 (3,8)
Терапия глюкокортикостероидами (ГКС)	6 (11)
Антибактериальная терапия	7 (13)

ванных курсов инфузии БМ для предотвращения истощения Т-клеток, а также комбинация БМ с ХТ и ИТ [51, 52]. Результаты применения 14-дневного курса БМ у детей с р/р ОЛЛ указывают на возможность достижения ПР в 78,8 % (26/33) на 15-й день лечения [53]. Короткий курс БМ применялся в виде 2-дневной инфузии в дозе 5 мкг/м² с последующей эскалацией дозы до 10 мкг/м² (*2 дня) и 15 мкг/м² (*10 дней). Данная схема позволяла достичь МОБ-отрицательного статуса ремиссии в более короткие сроки, тем самым способствуя сокращению интервала до проведения аллоТГСК. Однако для подтверждения эффективности указанного режима необходима оценка отдаленной ОВ и БРВ в рамках крупных рандомизированных клинических исследований.

На сегодня БМ рекомендован к применению не только в качестве терапии р/р ОЛЛ, но и как альтернативный режим стандартной ХТ. Как правило, показаниями к применению БМ являются развитие химиоиндуцированных осложнений и/или наличие сопутствующих заболеваний/соматических противопоказаний к применению ХТ [31–33, 54]. Несмотря на предшествующую ХТ у всех пациентов исследуемой когорты, показатели токсичности при проведении ИТ были приемлемыми. Зарегистрированные НЯ по частоте встречаемости и степени тяжести были сопоставимы с международными данными [22, 23, 28]. Важно отметить, что даже в случаях развития токсических осложнений, все они купировались в полном объеме путем редукции дозы/временной отмены БМ и назначения сопроводительной терапии. Одно из самых частых

и ожидаемых осложнений при применении БМ — это СВИ, проявляющийся фебрильной лихорадкой, головными болями и рядом других неврологических симптомов, при этом предиктором массивного выброса цитокинов может быть большая опухолевая нагрузка [20]. Представленный нами опыт не позволяет сделать вышеуказанное заключение ввиду малочисленности исследуемой когорты. Согласно данным литературы, абсолютным противопоказанием к применению БМ является повышенная чувствительность к препарату.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные, несмотря на малочисленность исследуемой когорты, демонстрируют безопасность и высокую эффективность терапии БМ, что также в полной мере соответствует результатам международных исследований. Расширение показаний к применению БМ как в первой ремиссии, так и в случаях р/р форм ОЛЛ обосновано, при этом целями могут являться улучшение статуса МОБ, терапия «спасения», преодоление токсичности ХТ. Актуальными вопросами на сегодняшний день остаются преодоление резистентности опухолевой популяции к БМ, в том числе путем применения в комбинации с ХТ, а также использование укороченных курсов иммунотерапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pfister SM, et al. A summary of the inaugural WHO classification of pediatric tumors: transitioning from the optical into the molecular era //Cancer discovery. 2022. Vol. 12. No. 2. P. 331–355.
2. Ferlay J, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview //International journal of cancer. 2021. Vol. 149. No. 4. P. 778–789.
3. Moorman AV, et al. Time to cure for childhood and young adult acute lymphoblastic leukemia is independent of early risk factors: long-term follow-up of the UKALL2003 trial //Journal of Clinical Oncology. 2022. Vol. 40. No. 36. P. 4228–4239.
4. Jeha S, et al. Improved CNS control of childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation: St Jude Total Therapy Study 16 //Journal of Clinical Oncology. 2019. Vol. 37. No. 35. P. 3377.
5. Inaba H, Pui CH. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia // Journal of clinical medicine. 2021. Vol. 10. No. 9. P. 1926.
6. Lew G, et al. Outcomes after late bone marrow and very early central nervous system relapse of childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group phase III study AALL0433 //Haematologica. 2021. Vol. 106. No. 1. P. 46.
7. Locatelli F, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial //Jama. 2021. Vol. 325. No. 9. P. 843–854.
8. Li B, et al. Therapy-induced mutations drive the genomic landscape of relapsed acute lymphoblastic leukemia //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2020. Vol. 135. No. 1. P. 41–55.
9. Ekpa QL, et al. A Review of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) in the Pediatric Population: Evaluating Current Trends and Changes in Guidelines in the Past Decade //Cureus. 2023. Vol. 15. No. 12.
10. Lejman M, et al. Targeted Therapy in the Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia — Therapy and Toxicity Mechanisms //International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22. No. 18. P. 9827.
11. Schmiegelow K, et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy //F1000Research. 2017. Vol. 6.
12. Elitzur S, et al. Blinatumomab as a bridge to further therapy in cases of overwhelming toxicity in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia //Pediatric Blood & Cancer. 2019. Vol. 66. No. 10. P. e27898.
13. Mengxuan S, Fen Z, Runming J. Novel treatments for pediatric relapsed or refractory acute B-cell lineage lymphoblastic leukemia: precision medicine era // Frontiers in Pediatrics. 2022. Vol. 10. P. 923419.
14. Logan AC. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: How low is low enough? //Best Practice & Research Clinical Haematology. 2022. Vol. 35. No. 4. P. 101407.
15. Truong TH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia: shifting indications in the era of immunotherapy //Frontiers in Pediatrics. 2021. Vol. 9. P. 782785.
16. Olsson RF, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies // Leukemia. 2015. Vol. 29. No. 8. P. 1754–1762.
17. Inaba H, Pui CH. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia //Cancer and Metastasis Reviews. 2019. Vol. 38. No. 4. P. 595–610.
18. Queudeville M, Ebinger M. Blinatumomab in pediatric acute lymphoblastic leukemia — from salvage to first line therapy (a systematic review) //Journal of clinical medicine. 2021. Vol. 10. No. 12. P. 2544.
19. Mocquot P, et al. The pharmacology of blinatumomab: state of the art on pharmacodynamics, pharmacokinetics, adverse drug reactions and evaluation in clinical trials //Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2022. Vol. 47. No. 9. P. 1337–1351.
20. Ojemolon PE, et al. Cytokine release syndrome following blinatumomab therapy //Cureus. 2022. Vol. 14. No. 1.
21. Jen EY, et al. FDA approval: blinatumomab for patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in morphologic remission with minimal residual disease //Clinical Cancer Research. 2019. Vol. 25. No. 2. P. 473–477.
22. von Stackelberg A, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia //Journal of Clinical Oncology. 2016. Vol. 34. No. 36. P. 4381–4389.
23. Locatelli F, et al. Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis //Blood advances. 2022. Vol. 6. No. 3. P. 1004–1014.
24. Zeng Y, Katsanis E. Potential niche indications for blinatumomab as a bridge to hematopoietic cell transplantation //Bone Marrow Transplantation. 2017. Vol. 52. No. 12. P. 1671–1673.
25. Clinicaltrials.gov. Blinatumomab in Pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) With Minimal Residual Disease (MRD). Available at: www.clinicaltrials.gov (NCT04604691).
26. Clinicaltrials.gov. Diagnosed From 0 to 365 Days of Life (ALL-Baby-2021). Available at: www.clinicaltrials.gov (NCT05029531).

27. Clinicaltrials.gov. Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. Available at: www.clinicaltrials.gov (NCT02807883).
28. Brown PA, et al. A randomized phase 3 trial of blinatumomab vs. chemotherapy as post-reinduction therapy in high and intermediate risk (HR/IR) first relapse of B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in children and adolescents/young adults (AYAs) demonstrates superior efficacy and tolerability of blinatumomab: a report from Children's Oncology Group Study AALL1331 // *Blood*. 2019. Vol. 134. P. LBA-1.
29. Locatelli F, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial // *Jama*. 2021. Vol. 325. No. 9. P. 843–854.
30. Clesham K, et al. Blinatumomab for infant acute lymphoblastic leukemia // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020. Vol. 135. No. 17. P. 1501–1504.
31. Hodder A, et al. Blinatumomab As Toxicity Sparing First Line Treatment of Children and Young Persons with B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia (B-ALL) // *Blood*. 2022. Vol. 140. No. Supplement 1. P. 8987-8988.
32. Li AM, et al. Blinatumomab associated seizure risk in patients with Down syndrome and B-lymphoblastic leukemia: an interim report from Children's Oncology Group (COG) study AALL1731 // *Blood*. 2021. Vol. 138. P. 2304.
33. Rabin KR, et al. Treatment-Related Mortality (TRM) in children with down syndrome (DS) and B-lymphoblastic leukemia (B-ALL): an interim report from the children's oncology group trials AALL0932 and AALL1131 // *Blood*. 2015. Vol. 126. No. 23. P. 2502.
34. Buitenkamp TD, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014. Vol. 123. No. 1. P. 70–77.
35. Sora F, et al. Blinatumomab as a successful and safe therapy in Down syndrome patients with relapsed/refractory b-precursor acute lymphoblastic leukaemia: case reports and literature review // *Pediatric blood & cancer*. 2021. Vol. 68. No. 7. P. e29044.
36. Collignon C, et al. Temporary contraindication to chemotherapy due to toxicity: blinatumomab's effectiveness in paediatric patients with B-acute lymphoblastic leukaemia // *British journal of haematology*. 2023. Vol. 201. No. 4. P. e42–e45.
37. van der Sluis IM, et al. Blinatumomab added to chemotherapy in infant lymphoblastic leukemia // *New England Journal of Medicine*. 2023. Vol. 388. No. 17. P. 1572–1581.
38. Pieters R, et al. Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the interfant-06 protocol: results from an international phase III randomized study // *Journal of clinical oncology*. 2019. Vol. 37. No. 25. P. 2246–2256.
39. Elitzur S, et al. Blinatumomab as a bridge to further therapy in cases of overwhelming toxicity in pediatric B- cell precursor acute lymphoblastic leukemia: report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia // *Pediatric Blood & Cancer*. 2019. Vol. 66. No. 10. P. e27898.
40. Zeng Y, Katsanis E. Potential niche indications for blinatumomab as a bridge to hematopoietic cell transplantation // *Bone Marrow Transplantation*. 2017. Vol. 52. No. 12. P. 1671–1673.
41. Queudeville M, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia // *European Journal of Haematology*. 2021. Vol. 106. No. 4. P. 473–483.
42. Clinicaltrials.gov. Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow-Berlin 2019 Pilot. The head of the protocol and principal investigator — Doctor of Medical Sciences, Professor A. I. Karachunsky. Available at: www.clinicaltrials.gov (NCT04723342).
43. Institute NC. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 5.0. National Cancer Institute; 2017, Nov 27. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 5.0. National Cancer Institute; 2017, Nov 27.
44. Zhao Y, et al. Tumor-intrinsic and-extrinsic determinants of response to blinatumomab in adults with B-ALL // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2021. Vol. 137. No. 4. P. 471–484.
45. Mirfakhraie R, et al. All about blinatumomab: the bispecific T cell engager immunotherapy for B cell acute lymphoblastic leukemia // *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2023.
46. -mpatzidou -, et al. Insights from the Greek experience of the use of Blinatumomab in pediatric relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia patients // *Neoplasma*. 2020. Vol. 67. No. 6. P. 1424–1430.
47. Philipp N, et al. T-cell exhaustion induced by continuous bispecific molecule exposure is ameliorated by treatment-free intervals // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022. Vol. 140. No. 10. P. 1104–1118.
48. Wei AH, et al. Biomarkers associated with blinatumomab outcomes in acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia*. 2021. Vol. 35. No. 8. P. 2220–2231.
49. Chauvet P, et al. Combining blinatumomab and donor lymphocyte infusion in B-ALL patients relapsing

after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a study of the SFGM-TC //Bone marrow transplantation. 2023. Vol. 58. No. 1. P. 72–79.

50. Muriano F, et al. P350: Blinatumomab and donor lymphocyte infusion (DLI) for molecular relapse after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients //HemaSphere. 2022. Vol. 6. P. 250–251.

51. Clinicaltrials.gov. A Phase 2 Study of Blinatumomab in Combination With Nivolumab, a Checkpoint Inhibitor of PD-1, in B-ALL Patients Aged ≥1 to 31 Years Old With First Relapse. Available at: www.clinicaltrials.gov (NCT04546399).

52. Choi HJ, et al. Combination therapy with chemotherapy, donor lymphocyte infusion with concurrent Blinatumomab in relapsed/refractory acute precursor B-lymphoblastic leukemia //Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2021. Vol. 43. No. 2. P. e280–e283.

53. Xie J, et al. Short-course blinatumomab for refractory/relapse precursor B acute lymphoblastic leukemia in children //Frontiers in Pediatrics. 2023. Vol. 11.

54. Collignon C, et al. Temporary contraindication to chemotherapy due to toxicity: blinatumomab's effectiveness in paediatric patients with B-acute lymphoblastic leukaemia //British journal of haematology. 2023. Vol. 201. No. 4. P. e42–e45.

Информация об авторах:

Мулярова Наталья Валерьевна, клинический ординатор отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Смирнова Анна Юрьевна, врач — детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лапаева Светлана Игоревна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тошина Юлия Константиновна, врач — детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Muliarova Natalia V., resident, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Centre;

Smirnova Anna Yu., pediatric oncologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Centre;

Lapaeva Svetlana I., hematologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Centre;

Toshina Yulia K., pediatric oncologist, Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Centre;

Dinikina Yulia V., PhD, Head Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.831-005.1

РЕДКИЕ ПРИЧИНЫ КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА

Дрешина С. А., Янишевский С. Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Янишевский Станислав Николаевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: stasya71@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 14.03.2024
и принята к печати 29.03.2024.

РЕЗЮМЕ

Инсульт является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в мире, что позволяет говорить о нем как о важнейшей медико-социальной проблеме современной медицины. По данным международных многоцентровых исследований, самую высокую частоту встречаемости имеет ишемический инсульт. По данным исследований, у трети пациентов с ишемическим инсультом не удается выявить его патогенетический подтип. Основываясь на классификации TOAST, криптогенный инсульт требует исключения критериев других патогенетических подтипов, однако в клинической практике причинами постановки данного диагноза являются неполное обследование пациента, отрицательные результаты исследований и выявление двух и более причин. Высокая частота встречаемости и риска повторных ишемических событий определяет необходимость тщательного диагностического поиска с целью исключения редких причин и проведения обоснованной вторичной профилактики.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, каротидная сеть, криптогенный инсульт, парадоксальная эмболия, рак-ассоциированный инсульт, COVID-19, ESUS.

Для цитирования: Дрешина С.А., Янишевский С.Н. Редкие причины криптогенного инсульта: систематический обзор литературы. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(2):170-179. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-170-179. EDN: KOSXYE

RARE CAUSES OF CRYPTOGENIC STROKE

Dreshina S. A., Yanishevsky S. N.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yanishevsky Stanislav N.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: stasya71@yandex.ru

Received 14 March 2024; accepted
29 March 2024.

ABSTRACT

Stroke is one of the leading causes of mortality and disability in the world, which is why it is considered a key medical and social problem of modern medicine. According to international multicenter studies, ischemic stroke is the most frequent type of this condition. According to research, the pathogenetic subtype of ischemic stroke cannot be identified in a third of cases. Based on the TOAST classification, cryptogenic stroke requires exclusion of criteria for other pathogenetic subtypes. However, in clinical practice, the reasons for making this diagnosis are as follows: incomplete examination of the patient, negative test results, and identification of two or more causes. The high incidence and risk of recurrent ischemic events determines the need for a thorough diagnostic search in order to exclude rare causes and conduct reasonable secondary prophylaxis.

Key words: cryptogenic stroke, ESUS, carotid web, paradoxical embolism, cancer-associated stroke, antiphospholipid syndrome, COVID-19.

For citation: Dreshina SA, Yanishevsky SN. Rare causes of cryptogenic stroke. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(2):170-179. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-170-179. EDN: KOSXYE

Список сокращений: АФС — антифосфолипидный синдром, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЗНО — злокачественное новообразование, ИИ — ишемический инсульт, КИ — криптогенный инсульт, КС — каротидная сеть, ЛАВМ — легочные артериовенозные мальформации, ООО — открытое овальное окно, ПЭ — парадоксальная эмболия, ТКДГ — транскраниальная доплерография, ТТ ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ESUS (embolic stroke of undetermined source) — эмболический инсульт из неустановленного источника.

ВВЕДЕНИЕ

Криптогенный инсульт (КИ), или инсульт неизвестной этиологии — это подтвержденный при помощи нейровизуализации инсульт с неизвестным источником, несмотря на тщательное дообследование. Для случаев, когда полноценное обследование провести не удалось, целесообразно использовать термин «инсульт неустановленной этиологии». В клинических исследованиях и, реже, в практике врача-невролога используется концепция ESUS (embolic stroke of undetermined source, эмболический инсульт из неустановленного источника) — инсульт, имеющий нелакунарный паттерн при нейровизуализации, без очевидных источников эмболии после проведения дообследования и исключения известных причин инсульта, в частности источников кардиоэмболии и атеросклероза проксимально зоне инсульта [1]. Диагноз ESUS составляет 80–90 % в структуре КИ и 9–25 % среди всех ИИ [2].

Несмотря на то, что наиболее актуальными вопросами криптогенных инсультов остаются нераспознанные эпизоды субклинической фибрилляции предсердий, предсердная кардиопатия, тромбоэмболический потенциал нестенозирующего атеросклеротического и интракраниального поражения брахиоцефальных артерий, существует ряд более редких причин, требующий более тщательного диагностического поиска в связи с необходимостью специфической вторичной профилактики.

КАРОТИДНАЯ СЕТЬ

Каротидная сеть (КС) — образование в виде тонкой мембраноподобной полочки на задней стенке луковицы внутренней сонной артерии. Оно представляет собой очаговую дисплазию интимы и считается одним из типов фиброзно-мышечной дисплазии, вызывающей стеноз < 50 %. Чаще КС встречается у пациентов мужского пола, негроидной расы, в боль-

шинстве случаев является односторонней. Считается, что это врожденная аномалия, однако высказываются предположения, что у молодых женщин гиперплазию интимы может вызывать использование оральных контрацептивов [3]. КС выявляется у 9–37 % пациентов моложе 60 лет с КИ и увеличивает риск инсульта в 10–20 раз [4], при этом риск повторного инсульта составляет 67 % в течение 3 месяцев [5] и 32 % в течение 12 месяцев [6].

Тромбообразование и эмболизация при КС вызвана формированием замедленного или турбулентного кровотока дистальнее аномалии. У 12–29 % пациентов с КС и инсультом был выявлен перекрывающий тромбоз [3], при этом наиболее часто окклюзируется проксимальная часть внутренней сонной артерии [7]. Основным методом диагностики КС является компьютерная томографическая ангиография, позволяющая визуализировать дефект контрастирования в типичном месте в поперечной осевой и сагиттальной плоскостях. У беременных и пациентов с хронической болезнью почек возможно использовать бесконтрастную магнитную резонансную ангиографию, однако данный метод имеет свои особенности и изучен недостаточно. Наиболее удобным и безопасным методом является ультразвуковое исследование, однако оно не всегда позволяет дифференцировать КС и атеросклероз или диссекцию артерии, поэтому в качестве альтернативных ультразвуковых методик используются контрастное, внутрисосудистое ультразвуковое исследование и трехмерная ультразвуковая визуализация [3].

ПАРАДОКСАЛЬНАЯ ЭМБОЛИЯ

Парадоксальная эмболия (ПЭ) представляет тромбоэмболию из венозной сосудистой сети, при которой эмбол попадает в артериальную систему посредством внутрисердечного или легочного сообщения. Соответственно, диагноз требует наличия источника эмболии, легочного или внутрисердечного патологического шунтирования крови и признаков артериальной эмболии, которая может приводить к ишемическому инсульту (ИИ), инфаркту миокарда, инфаркту почки, окклюзии периферических артерий. Вторым важным условием является наличие право-левого шунта, который возможен в условиях повышенного давления в правых камерах сердца по сравнению с левым, в том числе при повышении внутригрудного давления при маневре Вальсальвы или во время ранней систолы желудочков [9].

Открытое овальное окно (ООО) является наиболее распространенной кардиальной аномалией

и обнаруживается у 20–25 % взрослого населения и у 50 % пациентов молодого и среднего возраста с КИ [10]. Увеличивает риск ПЭ наличие аневризмы межпредсердной перегородки, способствуя открытию ООС при каждом сердечном цикле [11]. Аневризма межпредсердной перегородки встречается у 2,4 % взрослого населения и в сочетании с ООС повышает риск ИИ в 33 раза, изолированная же аневризма межпредсердной перегородки служит причиной ИИ гораздо реже при наличии прокоагулянтных состояний по механизму тромбообразования *in situ*. Помимо этого, гемодинамические нарушения при ООС могут приводить к развитию предсердной кардиопатии, фибрилляции предсердий или трепетанию предсердий. ООС-ассоциированный ИИ преимущественно встречается у пациентов молодого возраста, характеризуется развитием кортико-субкортикальных инсультов и чаще поражает вертебрально-базиллярный бассейн, что, вероятно, связано с повышением скорости кровотока в задней системе циркуляции при маневре Вальсальвы [9]. Так как источниками ПЭ при ООС наиболее часто являются глубокие вены нижних конечностей и вены таза, характерен анамнез длительной иммобилизации, в том числе недавнего перелета и поездки, тромбоэмболия легочной артерии, предшествующие тромбозы вен нижних конечностей. При обследовании пациентов с КИ, обусловленным ООС, в 7–27 % обнаруживается тромбоз глубоких вен таза. Повышают вероятность обнаружения ООС и его связи с КИ сопутствующий синдром апноэ/гипопноэ сна, мигрень с аурой или без ауры (79 % и 93 % соответственно), появление симптомов ИИ после выполнения маневра Вальсальвы [9]. У пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна как вследствие легочной вазоконстрикции, так и при выполнении маневра Мюллера в фазу апноэ происходит резкое изменение внутригрудного давления и давления в правых камерах сердца. Подобный патофизиологический механизм характерен и для приема Вальсальвы при подъеме тяжестей, натуживании во время дефекации, при кашле, чихании, рвоте, смехе, половом акте [10]. Другие признаки включают отсутствие традиционных сосудистых факторов риска, анамнез легочной гипертензии или хронической обструктивной болезни легких, прокоагулянтные состояния [12].

Основными методами диагностики ООС являются трансторакальная эхокардиография (ТТ ЭхоКГ), чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭхоКГ) и транскраниальная доплерография (ТКДГ). ТТ ЭхоКГ является наименее чувствительным методом, но часто выполняется в первую очередь. Среди

выявленных с помощью ЧП ЭхоКГ и ТКДГ случаев ООС, ТТ ЭхоКГ позволяет обнаружить 50–60 %. ЧП ЭхоКГ обладает большей чувствительностью (90 %) и специфичностью (95 %) в отношении ООС, а также дополнительно оценивает и характеризует его анатомические особенности, наличие аневризмы межпредсердной перегородки, атеросклероз дуги аорты, тромбы в ушке левого предсердия и другие источники эмболии [13]. Данные методы дополняют пузырьковым тестом (*bubble-test*), который заключается во введении азрированного физиологического раствора. При межпредсердном шунтировании крови пузырьки попадают из правого предсердия в левое, что и подтверждается методами ультразвуковой диагностики. В связи с тем, что ток крови через ООС транзитный, проведение пузырьковой пробы должно сопровождаться выполнением приема Вальсальвы. Таким образом, ЧП ЭхоКГ с пузырьковым тестом является золотым стандартом диагностики ООС [14]. Определение размера шунта не зависит от максимального количества микропузырьков, выявляемых в левом предсердии в первые 3 сердечных цикла после их обнаружения в правом предсердии, и классифицируется следующим образом: отсутствие микропузырьков соответствует отсутствию шунта, 6–25 микропузырьков — средний размер, более 25 микропузырьков — большой размер шунта [15]. ТКДГ позволяет визуализировать основные интракраниальные артерии с оценкой скорости кровотока и, в сочетании с пузырьковой пробой, выявляет ООС в 90–100 % случаев. Однако у пациентов пожилого возраста доступ может быть затруднен в связи с облитерацией темпоральных окон, что требует использования субокципитального доступа с визуализацией артерий вертебрально-базиллярного бассейна. ТКДГ также не позволяет достоверно различить внутрисердечный и внесердечный шунт [16]. Однако считается, что раннее появление пузырьков может косвенно указывать на ООС, а позднее — на ЛАВМ [14]. Градация объема шунта по результатам ТКДГ определяется с помощью количественной оценки сигналов от микропузырьков (*High Intensity Transient Signals* — *HITS*) и включает в себя 5 степеней: 0 — отсутствие; степень 1 — 1–10; степень 2 — 11–25; степень 3 — более 25 (эффект «душа»); степень 4 — «занавес».

Для оценки вероятной связи ООС с КИ была создана шкала RoPE (*Risk of Paradoxical Embolism Score*), представленная в таблице 1. Диагностически значимым является результат > 5 баллов, при этом вероятность парадоксальной эмболии при 6 баллах составляет 62 %, 7 баллах — 72 %, 8 баллах — 84 %, 9–10 баллах — 88 %. Риск повторных

Таблица 1. Шкала оценки риска парадоксальной эмболии (RoPE)

Table 1. Paradoxical Embolism Risk Assessment Scale (RoPE)

Критерий		Баллы, начисляемые для подсчета баллов
Возраст	18-29	5
	30-39	4
	40-49	3
	50-59	2
	60-69	1
	≥ 70	0
Отсутствие гипертонической болезни в анамнезе		1
Отсутствие сахарного диабета в анамнезе		1
Отсутствие инсульта и ТИА в анамнезе		1
Не курит		1
Корковый инфаркт при нейровизуализации		1

ишемических событий, наоборот, снижается при большем количестве баллов: при 0–3 баллах он составляет 20 %, при 9–10 — 2 % [9].

Стоит помнить о более редких состояниях, являющихся источниками парадоксальной эмболии: дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) и легочные артериовенозные мальформации (ЛАВМ).

ДМПП — третий по частоте вариант врожденного порока сердца, связанный с неполноценным развитием первичной/вторичной перегородки. Чаще всего с ПЭ и ИИ связан наиболее распространенный дефект *ostium secundum*, располагающийся в области овальной ямки [17]. Риск ПЭ при ДМПП ниже, чем при ООС, и составляет 14 % [18]. Помимо ПЭ, ИИ может быть обусловлен фибрилляцией предсердий, развивающейся при электрическом ремоделировании предсердий вследствие гемодинамических нарушений [19].

ЛАВМ — это патологические сообщения между легочными артериями и венами, приводящие к ПЭ посредством прямого право-левого сброса крови. В большинстве случаев (80 %) выявляются простые ЛАВМ, состоящие из одной питающей артерии с одной/несколькими дренирующими венами, реже — сложные (20 %), которые представлены несколькими артериями и венами в составе аневризматической полости с перегородками. Большие полости могут являться самостоятельным источником тромбоэмболии [9]. Помимо этого, ЛАВМ обеспечивают непрерывное шунтирование крови

независимо от цикла работы сердца. В подавляющем большинстве случаев спорадические простые ЛАВМ протекают бессимптомно, поэтому ПЭ с развитием ИИ может стать первым проявлением. Особенности данной группы пациентов включают более молодой возраст, меньшее количество общих факторов риска ИИ [20]. ИИ при ЛАВМ могут быть кортикальными и субкортикальными, но очень редко вызывают окклюзию крупных проксимальных сосудов [21].

Впервые описаны и наиболее часто возникают ЛАВМ в структуре наследственной геморрагической телеангиэктазии, также известной как синдром Ослера-Вебера-Рандю, аутосомно-доминантного заболевания с частотой встречаемости 1 на 10 000 населения, характеризующегося рецидивирующими носовыми кровотечениями, висцеральными и кожно-слизистыми телеангиэктазиями и отягощенным семейным анамнезом. ЛАВМ выявляются у 15–50 % пациентов с наследственной геморрагической телеангиэктазией и составляют 70 % всех ЛАВМ, включая спорадические случаи. Симптомы со стороны дыхательной системы включают одышку, кашель, боли в груди, кровохарканье и гемоторакс, что требует тщательного сбора анамнеза [22]. Даже стандартная рентгенография, являющаяся наиболее простым методом диагностики, позволяет заподозрить ЛАВМ, однако у 10–40 % пациентов они остаются нераспознанными. Поэтому золотым стандартом диагностики считается мультиспиральная КТ

с КТ-ангиопульмонографией, позволяющая идентифицировать даже небольшие образования [9].

Обобщенный алгоритм верификации причины право-левого шунта представлен на рисунке 2.

РАК-АССОЦИИРОВАННЫЙ ИНСУЛЬТ

Активное злокачественное новообразование (ЗНО) является самостоятельным установленным фактором риска ишемического инсульта и других артериальных тромботических осложнений и выявляется у 10–20 % пациентов с ESUS [23]. У лиц с ЗНО примерно 50 % инсультов диагностируются как криптогенные. Считается, что вероятность ишемических событий наиболее высока в первые 6 месяцев после диагностики ЗНО и при выявлении отдаленных метастазов, при этом риск начинает нарастать за 5 месяцев до постановки диагноза. ESUS может быть первым проявлением онкологического заболевания, и у 2–10 % ЗНО диагностируется в течение года после инсульта [24]. По данным нескольких исследований, раннее недиагностированное ЗНО можно предположить у пациентов с курением в анамнезе, немотивированным похуданием, мультитерриториальными очагами, повышением D-димера и С-реактивного белка, анемией и гипоальбуминемией. Однако до сих пор непонятна целесообразность скрининга на онкологические заболевания как причину ESUS [23].

Патофизиологические механизмы как венозного, так и артериального тромбообразования у данной группы пациентов разнообразны и включают,

в первую очередь, гиперкоагуляционные состояния. Они могут быть обусловлены собственно воспалительной реакцией и увеличением факторов прокоагуляции, гематогенными внеклеточными везикулами опухолевых клеток и тромбоцитов, активирующими каскад коагуляции, нейтрофильными ловушками, повышенной агрегацией тромбоцитов, изменением целостности и адгезии эндотелия. Помимо этого, опухоль способна экспрессировать ингибиторы фибринолиза и провоспалительные цитокины, активировать внутренние пути коагуляции [25].

Другим редким состоянием, ассоциированным с ЗНО, является небактериальный тромботический эндокардит, при котором происходит образование асептических, содержащих преимущественно тромбоциты, вегетаций на клапанах сердца. Он может также развиваться при антифосфолипидном синдроме (АФС), системной красной волчанке, а в рамках онкологического заболевания наиболее часто сопутствует метастатическому поражению. В связи с этим пациенты имеют более неблагоприятный прогноз [8]. В основном небактериальный тромботический эндокардит протекает бессимптомно, и основными клиническими проявлениями выступают признаки системной артериальной эмболии, а не клапанной дисфункции. Стандартная ТТ ЭхоКГ не всегда позволяет достоверно выявить вегетации на клапанах, поэтому наиболее оптимальным методом представляется ЧП ЭхоКГ.

Гиперлейкоцитоз с высоким риском тромботических осложнений может сопровождать естественное

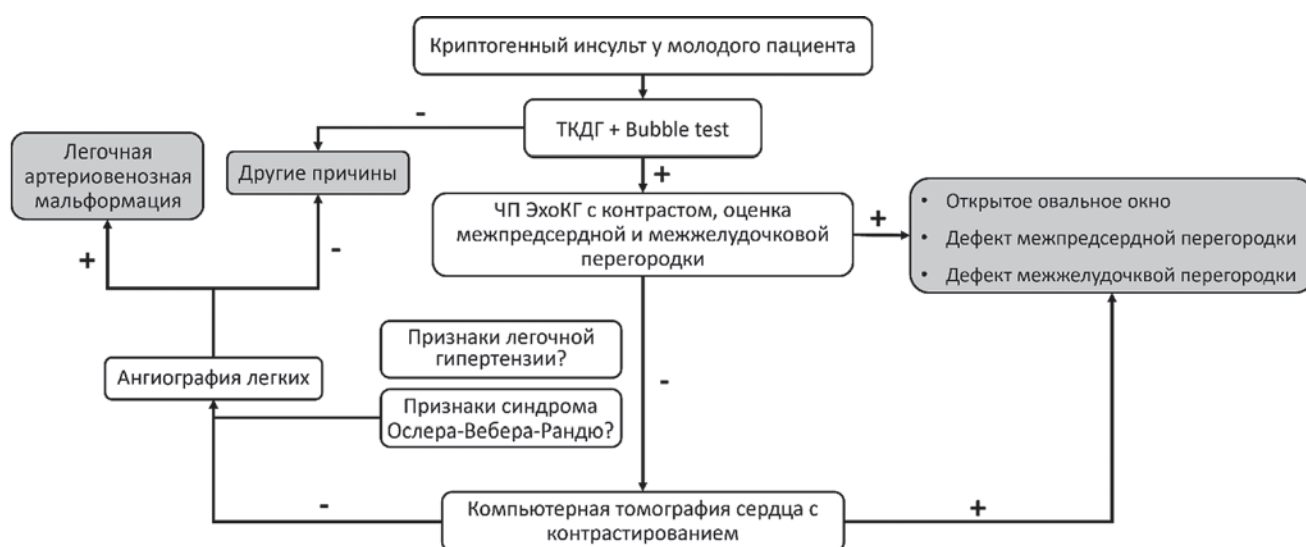


Рис. 2. Алгоритм верификации причины право-левого шунта

Figure 2. Algorithm for verifying the cause of the right-left shunt

течение острых и хронических гемобластозов, а при множественной миеломе ИИ связан с синдромом гипервязкости на фоне повышенного уровня белка. Непосредственно лечение гематоонкологических заболеваний, например, использование таких препаратов, как Нилотиниб, Понатиниб при хроническом миелоидном лейкозе, ассоциировано с повышенной вероятностью развития артериальных тромбозов [26]. Риск ИИ увеличивается также у пациентов, получающих гормональную терапию по поводу рака предстательной железы, тамоксифен — при раке молочной железы, особенно на фоне существующей артериальной гипертензии, цисплатин — при раке яичников, метотрексат и другие противоопухолевые препараты. Интенсивное симптоматическое лечение морфином также ассоциировано с более высоким риском развития ИИ [27].

Инфекционные осложнения у пациентов с гемобластозами на фоне иммунодефицитного состояния становятся причиной смерти в 60 % случаев. Наиболее часто связаны с развитием ИИ инфекции, вызванные *H. Pylori*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, вирусом Эпштейн-Барр, вирусом простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловирусом. Потенциальными причинами эндартериита, септической эмболии, абсцедирования, приводящими как к ишемическому, так и к геморрагическому инсульту, становятся также грибковые, вирусные и паразитарные инфекции. В меньшей степени данные осложнения ассоциируют с солидными ЗНО, что можно объяснить менее агрессивной химиотерапией [27].

Несмотря на развитие современных методов лучевой терапии, некоторое лучевое воздействие часто неизбежно, особенно значимо оно при раке молочной железы. Облучение сердца способствует нарушению перфузии, очаговой ишемии и, в конечном итоге, фиброзу миокарда, что может быть ассоциировано с развитием кардиоэмболического ИИ. Облучение эндотелиальных клеток крупных сосудов приводит к экспрессии воспалительных молекул с адгезией моноцитами, которые при повышенном уровне холестерина трансформируются в активированные макрофаги и инициируют процесс атеросклероза. Такие атеросклеротические бляшки имеют большую нестабильность и высокий тромботический потенциал [28].

ИНСУЛЬТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19

Во время пандемии COVID-19 большинство ишемических инсультов у пациентов с SARS-CoV-2 были классифицированы как ESUS. С момента пер-

вых публикаций китайских авторов о возможной связи инсульта с COVID-19 появилось достаточное количество исследований, сообщающих о случаях ишемических событий у данной группы пациентов со средней частотой 1,5 % в диапазоне от 0,1 % до 6,9 % в зависимости от степени тяжести инфекционного процесса [29]. В многоцентровом многонациональном обсервационном исследовании с участием 17 799 пациентов, госпитализированных с COVID-19, общий риск инсульта составил 0,5 %, среди них 79 % были ишемическими [30]. Однако риск развития сердечно-сосудистых осложнений возрастает пропорционально тяжести COVID-19 и может увеличиваться до 5 раз, при этом ОНМК характеризуется более молодым возрастом, высокой частотой окклюзии крупных сосудов и госпитальной смертностью [31].

Считается, что тромботические осложнения связаны с несколькими механизмами, включая эндотелиальную и сердечную дисфункцию, а также развитие вторичной коагулопатии. Вирус проникает в клетку посредством связывания и инактивации рецепторов ангиотензина 2 типа, способствуя его накоплению. Это, в свою очередь, может быть ассоциировано с изменением артериального давления в связи с развитием вазоконстрикции, приводя как к геморрагическому инсульту, так и усугублению гипоперфузии при ишемическом инсульте, окислительному стрессу и, соответственно, активации воспалительных реакций. В сосудах головного мозга происходит высвобождение таких провоспалительных цитокинов и хемокинов, как IL-6 и ФНО-α, экстравазация лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов и, в конечном итоге, повреждение ткани мозга. Усугубляет эндотелиальную дисфункцию проникновение вируса в эндотелиоциты с развитием эндотелиита посредством прямого цитотоксического действия [32]. Гиперкоагуляционный статус обусловлен чрезмерной активацией микрососудистого иммуноопосредованного тромбоза, в основном у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [29]. Лабораторно отмечается нарастание D-димера, фибриногена, С-реактивного белка, ферритина, описаны также случаи выявления антифосфолипидных антител [33]. Поражения сердца проявляются развитием предсердных и желудочковых аритмий, миокардита, острым коронарным синдромом, кардиомиопатией. Кроме того, большинство пациентов с тяжелым течением COVID-19 изначально имеют в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [32]. Несмотря на то, что этиология нарушений ритма изучена недостаточно, COVID-19 ассоциирован с более высоким риском возникновения фибрилляции предсердий и трепетания пред-

сердий и увеличением смертности [34, 35]. Тяжелое течение COVID-19 является независимым предиктором ИИ, что обусловлено длительной госпитализацией и иммобилизацией в отделении реанимации и интенсивной терапии, использованием ИВЛ, постреанимационной болезнью у данной группы пациентов. Особенностью ИИ при COVID-19 является преимущественно корковая локализация в бассейне средней мозговой артерии, при этом в большинстве случаев он диагностируется как ESUS [36].

Существует сложность в оценке взаимосвязи инсульта с бессимптомным/легким течением COVID-19, которая объясняется тем, что большинство исследований включают данные о госпитализированных пациентах, имеющих в основном тяжелое течение инфекции.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

АФС является доказанным самостоятельным фактором риска инсульта и представляет собой системное аутоиммунное заболевание с продукцией антител к мембранным фосфолипидам [37]. Первичный АФС является самостоятельной нозологической единицей, тогда как вторичный АФС описан при системных аутоиммунных заболеваниях, наиболее часто на фоне системной красной волчанки, а также при ЗНО, вирусных, бактериальных и протозойных инфекциях, лекарственных воздействиях и других состояниях, включая сахарный диабет, синдром Элерса-Данло, воспалительные заболевания кишечника.

Антифосфолипидные антитела являются аутоиммунными антителами класса IgM и IgG, действующими против фосфолипид-связывающих белков и фосфолипидов клеточных мембран. Гиперкоагуляция обусловлена инактивацией протеина С, активацией тканевого фактора, экспрессией молекул адгезии клетками эндотелия, усилением агрегации тромбоцитов и другими нарушениями коагуляционного каскада, что приводит к венозным и/или артериальным тромботическим осложнениям, акушерским проявлениям, поражениям кожи, почек, клапанной системы сердца и других систем органов [24].

Основными неврологическими проявлениями при АФС являются артериальные тромбозы с развитием ИИ, транзиторная ишемическая атака, сосудистая деменция. Среди других состояний могут встречаться мигрень, эпилепсия, хорея, мозжечковая атаксия и другие [38]. ИИ в структуре артериальных тромбозов занимает до 30 % [39], чаще развивается у молодых пациентов до 45 лет и женщин на фоне изменения гормонального статуса во время беременности, в послеродовом периоде, постменопаузе [24].

По проведении магнитно-резонансной томографии или КТ ишемические очаги имеют одиночный или множественный характер, расположены кортико-субкортикально, могут также определяться изменения в белом веществе, по мере прогрессирования отражающие атрофический процесс, наиболее выраженный в задних теменно-височных отделах [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемический инсульт — полиэтиологическое заболевание, которое может осложнять течение или быть первым проявлением как распространенных, так и редких состояний в разных возрастных группах. Многофакторность патогенеза обуславливает разнообразие особенностей анамнеза, клинической картины и характеристик ишемического очага, что позволяет рассматривать криптогенный инсульт как один из наиболее сложных для диагностики подтипов ишемического инсульта. Уточнение патогенетического подтипа является ключом к установлению диагноза и, следовательно, проведению адекватной специфической и антитромботической терапии для снижения риска повторных событий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hart RG, Catanese L, Perera KS, et al. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017;48(4):867–872.
2. Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):14–21. In Russian [Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):14–21].
3. Liang S, Qin P, Xie L, Niu S, et al. The carotid web: Current research status and imaging features. *Front Neurosci*. 2023 Feb 13;17:1104212.
4. Guglielmi V, et al. Assessment of Recurrent Stroke Risk in Patients With a Carotid Web. *JAMA Neurol*. 2021 Jul 1;78(7):826–833.
5. Luo X, Li Z. Ultrasonic risk stratification of carotid web. *Echocardiography*. 2019 Nov;36(11):2103–2107.
6. Haussen DC, et al. Carotid Web (Intimal Fibromuscular Dysplasia) Has High Stroke Recurrence Risk and Is Amenable to Stenting. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):3134–3137.

7. Kulesh AA, Demin DA, Vinogradov OI. Cryptogenic stroke. Part 1: Aorto-arterial embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):78–87. In Russian [Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. Медицинский совет. 2021;(4):78–87].
8. Yoo J, Choi JK, Kim YD, et al. Outcome of Stroke Patients with Cancer and Nonbacterial Thrombotic Endocarditis. *J Stroke*. 2020;22(2):245–253.
9. Kulesh AA, Demin DA, Belopasova AV, et al. Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):16–33. In Russian [Кулеш А.А., Демин Д.А., Белопасова А.В. и др. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. Медицинский совет. 2021;(19):16–33].
10. Kulesh AA, Shestakov VV. Patent foramen ovale and embolic cryptogenic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):4–11. In Russian [Кулеш А.А., Шестаков В.В. Открытое овальное окно и эмболический криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):4–11].
11. Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar 6;71(9):1035–1043.
12. Miranda B, Fonseca AC, Ferro JM. Patent foramen ovale and stroke. *J Neurol*. 2018 Aug;265(8):1943–1949.
13. Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review. *Stroke*. 2018 Jun;49(6):1541–1548.
14. Grory B, Mac, et al. Advances in the management of cardioembolic stroke associated with patent foramen ovale. *BMJ*. 2022 Feb 9;376:e063161.
15. Søndergaard L, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2017 Sep 14;377(11):1033–1042.
16. Van Gelder IC, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J*. 2017 May 1;38(17):1339–1344.
17. Kulesh AA, Mekhryakov SA, Syromyatnikova LI, et al. Paradoxical embolism as a cause of ischemic stroke in patient with sinus venosus atrial septal defect. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):123–129. In Russian [Кулеш А.А., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И. и др. Ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии на фоне дефекта межпредсердной перегородки типа sinus venosus. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):123–129].
18. Bannan A, Shen R, Silvestry FE, Herrmann HC. Characteristics of adult patients with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009 Dec 1;74(7):1066–9.
19. Blake GE, Lakkireddy D. Atrial Septal Defect and Atrial Fibrillation: The Known and Unknown. *J Atr Fibrillation*. 2008 Sep 16;1(3):45.
20. Van der Giessen H, Wilson LC, Coffey S, Whalley GA. Review: Detection of patient foramen ovale using transcranial Doppler or standard echocardiography. *Australas J Ultrasound Med*. 2020 Nov 13;23(4):210–219.
21. Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Dec 1;190(11):1217–28.
22. Topiwala KK, Patel SD, Saver JL, et al. Ischemic Stroke and Pulmonary Arteriovenous Malformations: A Review. *Neurology*. 2022 Feb 1;98(5):188–198.
23. Navi BB, Kasner SE, Elkind MSV, et al. Cancer and Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2021 Mar;52(3):1121–1130.
24. Kulesh AA, Belopasova AV, Demin DA, et al. Cryptogenic stroke. Part 4: Antiphospholipid syndrome and cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(10):21–31. In Russian [Кулеш А.А., Белопасова А.В., Демин Д.А. и др. Криптогенный инсульт. Часть 4: антифосфолипидный синдром и рак. Медицинский Совет. 2023;(10):21–31].
25. Chen YJ, Dong RG, Zhang MM, et al. Cancer-related stroke: Exploring personalized therapy strategies. *Brain Behav*. 2022 Sep;12(9):e2738.
26. Chai-Adisaksopha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1300–10.
27. Dardiotis E, et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol*. 2019 Mar;54(3):779–796.
28. Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res*. 2010 Dec;174(6):865–9.
29. Sagris D, et al. COVID-19 and ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2021 Nov;28(11):3826–3836.
30. Shahjouei S, Naderi S, Li J, et al. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: A multinational study. *EBioMedicine*. 2020;59:102939.
31. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2021 Feb;16(2):137–149.
32. Shchukin IA, Fidler MS, Koltsov IA, Suvorov AY. COVID-19 related stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(122):6976. In Russian [Щукин И.А., Фидлер М.С., Кольцов И.А., Суворов А.Ю. Инсульт, ассоциированный с COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2021;121(122):6976].

33. Beyrouti R, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):889–891.
34. Musikantow DR, et al. Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Incidence, Predictors, Outcomes, and Comparison to Influenza. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021 Sep;7(9):1120–1130.
35. Romiti GF, Corica B, Lip GYH, Proietti M. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Jun 4;10(11):2490.
36. Grewal P, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: Experience From a Comprehensive Stroke Center in Midwest US. *Front Neurol*. 2020 Aug 20;11:910.
37. Yevtushenko SK, Filimonov DA, Yevtushenko IS. New risk factors of stroke in young adults. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2015;115(122):312. In Russian [Евтушенко С.К., Филимонов Д.А., Евтушенко И.С. Новые факторы риска развития инсульта у лиц молодого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2015;115(122):312].
38. Cervera R, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):1019–27.
39. Duarte-García A, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1545–1552.

Информация об авторах:

Дрешина Софья Александровна, студент 6 курса медицинского факультета ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Янишевский Станислав Николаевич, д.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, профессор кафедры неврологии с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,

Authors information:

Dreshina Sofya A., 6-th year student, medical faculty, Almazov National Medical Research Centre.

Yanishevskiy Stanislav N., MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Professor of the Department of Neurology with a clinic, Almazov National Medical Research Center.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 615.03:616.12-008.318:616.61

РЕДКИЙ ВАРИАНТ РАЗВИТИЯ ПРОАРИТМОГЕННОГО ЭФФЕКТА ЭТАЦИЗИНА У РЕБЕНКА С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Котомина О. В., Погодин В. В., Пазгалева Ю. Л.

Бюджетное учреждение здравоохранения Вологодской области «Вологодская областная детская больница № 2», Череповец, Россия

Контактная информация:

Котомина Ольга Владимировна,
БУЗ ВО «Вологодская областная детская
больница № 2»,
ул. Командарма Белова, д. 40,
г. Череповец, Вологодская область, 162600.
E-mail: kotominaov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.03.2024
и принята к печати 21.03.2024.

РЕЗЮМЕ

В данной статье представлено описание редкого клинического случая развития тяжелой желудочковой тахикардии на фоне приема этацизина у пациента 3 лет 8 месяцев с хронической болезнью почек. Клинический случай демонстрирует особенности фармакодинамики и фармакокинетики антиаритмических препаратов 1С класса у пациентов детского возраста с патологией почек.

Ключевые слова: антиаритмические препараты, болезнь почек, дети, желудочковая тахикардия.

Для цитирования: Котомина О.В., Погодин В.В., Пазгалева Ю.Л. Редкий вариант развития проаритмогенного эффекта этацизина у ребенка с хронической болезнью почек (клинический случай). Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(2):180-188. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-180-188. EDN: PHVDWK

A RARE VARIANT OF THE DEVELOPMENT OF THE PROARRHYTHMOGENIC EFFECT OF ETACIZINE IN A CHILD WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (CLINICAL CASE)

Kotomina O. V., Pogodin V. V., Pazgaleva Yu. L.

Vologda Regional Children's Hospital No. 2, Cherepovets, Russia

Corresponding author:

Kotomina Olga V.,
Vologda Regional Children's Hospital No. 2,
Komandarma Belova str., 40, Cherepovets,
Vologda region, 162600.
E-mail: kotominaov@mail.ru

Received 01 March 2024; accepted 21 March 2024.

ABSTRACT

This article describes a rare clinical case of the development of severe ventricular tachycardia while taking etacizine in a 3-year-8-month-old patient with chronic kidney disease. A clinical case demonstrates the pharmacodynamics and pharmacokinetics of class 1C antiarrhythmic drugs in pediatric patients with kidney pathology.

Key words: antiarrhythmic drugs, children, kidney disease, ventricular tachycardia.

For citation: Kotomina OV, Pogodin VV, Pazgaleva YuL. A rare variant of the development of the proarrhythmogenic effect of etacizine in a child with chronic kidney disease (clinical case). Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(2):180-188. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-180-188. EDN: PHVDWK

Список сокращений: ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, СМ-ЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШКГ — шкала комы Глазго, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

ВВЕДЕНИЕ

Желудочковая тахикардия (ЖТ) — это эктопический ускоренный ритм продолжительностью 3 и более комплексов QRS, возникающий внутри желудочков, дистальнее бифуркации пучка Гиса. Как правило, у детей число сердечных сокращений при ЖТ составляет от 120 до 200 уд. в мин. [1]. Истинная распространенность желудочковых тахикардий у детей остается неопределенной. По данным детской кардиологической клиники Университета штата Мичиган (США), ЖТ встречается с частотой до 6 % случаев среди детей с несинусовыми тахикардиями [2].

Возникновение желудочковой тахикардии может быть обусловлено одним из следующих механизмов: re-entry — повторная циркуляция волны возбуждения, триггерная активность, повышенный автоматизм в эктопическом фокусе.

ЖТ может развиваться у детей с воспалительными заболеваниями сердца, чаще всего это миокардит, кардиомиопатии, при врожденных пороках сердца, как у неоперированных детей, так и в отдаленном периоде после хирургической коррекции, при отсутствии структурного заболевания сердца (идиопатическая, «доброкачественная» ЖТ), при «первичных электрических болезнях сердца» или врожденных каналопатиях. Среди экстракардиальных причин важное место занимают метаболические нарушения. В частности, гипо- и гиперкалиемия, ацидоз, гипоксия, гипо- и гипермагниемия и др. Ряд фармакологических препаратов, таких как дигиталис, кокаин, катехоламины, антибактериальные средства (эритромицин, триметоприм и др.), большинство антиаритмических препаратов (препараты IA, IC, III классов) также могут стать причиной развития жизнеопасных желудочковых аритмий [1, 3].

Для лечения желудочковой эктопической активности у пациентов без структурной патологии сердца/дисфункции ЛЖ рекомендовано назначение бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов с прямым влия-

нием на сердце (верапамила), а также антиаритмических препаратов I и III классов по классификации E. M. Vaughan-Williams в модификации B. N. Singh и D. C. Harrison. Наиболее эффективными средствами лечения ЖЭ являются антиаритмические препараты IC класса (пропафенон, диэтил аминопропионил этоксикарбонил аминифенотиазин и лаппаконитина гидробромид), а также антиаритмические препараты III класса (соталол и амиодарон) [3].

Этацизин (диэтил аминопропионил этоксикарбонил аминифенотиазин), подкласс IC — весьма активное лечебное и профилактическое средство при желудочковых аритмиях [4, 5]. При однократном приеме больным 50 мг этацизина противоритмический эффект отмечается в среднем через 1,6 ч., его длительность составляет 4,8 ч., что указывает на достаточно быстрое всасывание препарата. Если дозу повышают до 100 мг, то подавление аритмии начинается через 1,4 ч. и затягивается до 7,2 ч. Дальнейшее увеличение разовой дозы этацизина до 150 мг проявляется уже через 1,1 ч. и длится в среднем 8,5 ч. Пик концентрации препарата в плазме (при дозах 100–150 мг) достигается между 110 и 120 мин.; она колеблется от 0,3 до 0,45 мкг/л. Минимальная терапевтическая концентрация этацизина в среднем равняется 0,073 мкг/л [6].

Проаритмогенное действие противоритмических средств встречается, по данным литературы, в 1–10–12 % случаев их применения в терапевтических дозах и может быть причиной внезапной аритмической смерти у больных [7]. Проаритмогенный эффект — это усиление уже имеющейся аритмии или возникновение новой под воздействием противоритмических препаратов. Механизмы этого явления неоднородны и все еще недостаточно исследованы. Как правило, действующее вещество влияет на гомогенность реполяризации, усиливая дисперсию рефрактерности миокарда, которая может проявляться, например, в удлинении интервалов Q-T, J-T и расширении комплекса QRS (более свойственно препаратам I и III противоритмических классов). С теоретических позиций, замедление проводимости без изменения рефрактерности может при благоприятных обстоятельствах способствовать возникновению re-entry (препараты подкласса IC) [6].

Этацизин считается эффективным и достаточно безопасным препаратом для лечения желудочковых аритмий у детей [2]. По данным литературы, с хорошим эффектом применяется этацизин в дозе 1–3 мг/кг/сут, разделенный на 3 приема [2, 8, 9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 3 лет 8 месяцев, 09.04.2020 в 13 часов поступил в отделение реанимации детской больницы в тяжелом состоянии с уровнем сознания, соответствующим сопору (оценка по шкале комы Глазго (ШКГ) — 12 баллов), и приступом желудочковой тахикардии.

Из анамнеза болезни известно, что 09.04.2020 в 12 часов во время обеда в детском саду на фоне полного благополучия ребенок внезапно побледнел, обмяк и потерял сознание, появился цианоз губ. Бригадой скорой помощи доставлен в детскую городскую больницу.

Со слов мамы, заболеваний сердечно-сосудистой системы, нарушений ритма сердца у ребенка не было. Семейный анамнез по кардиальной патологии не отягощен. Случаев ВСС в семье среди близких родственников в возрасте до 45 лет не было.

При осмотре: состояние тяжелое. Уровень сознания — сопор (ШКГ — 12б). Вялый. Кожа бледно-розовая, симптом белого пятна менее 2 сек. Слизистые бледно-розовые с цианотичным оттенком.

Пульс на лучевых артериях ослаблен. АД 60/30 мм рт. ст. Тоны сердца глухие, аритмичные, тахикардия с ЧСС 130–180 в мин. ЧД 32 в мин. В легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет.

Во время осмотра развивается повторный приступ потери сознания, сначала однократная рвота, бледность кожи и губ, кратковременное подергивание плечевого пояса, затем мышечная гипотония и потеря сознания. Вес 14 кг. Рост 90 см.

По результатам лабораторного и инструментального мониторинга газовый состав крови: метаболический ацидоз $-7,6$, повышение уровня лактата — $3,7$ ммоль/л; электролиты в пределах нормы. На ЭКГ зарегистрирована полиморфная желудочковая тахикардия с ЧСЖ ср. 180 в мин. (рис. 1).

По данным ЭхоКГ (проводилась на фоне тахикардии с ЧСС 180 в мин.): значительное снижение глобальной сократительной функции, ФВ 30 % (Симпсон). Данных за ВПС нет, полости сердца не расширены, гипертрофии миокарда нет, клапаны не изменены, регургитация на клапанах в пределах физиологической.

С целью купирования приступа вводился лидокаин в дозе 10 мг — без эффекта, кроме того, на фоне

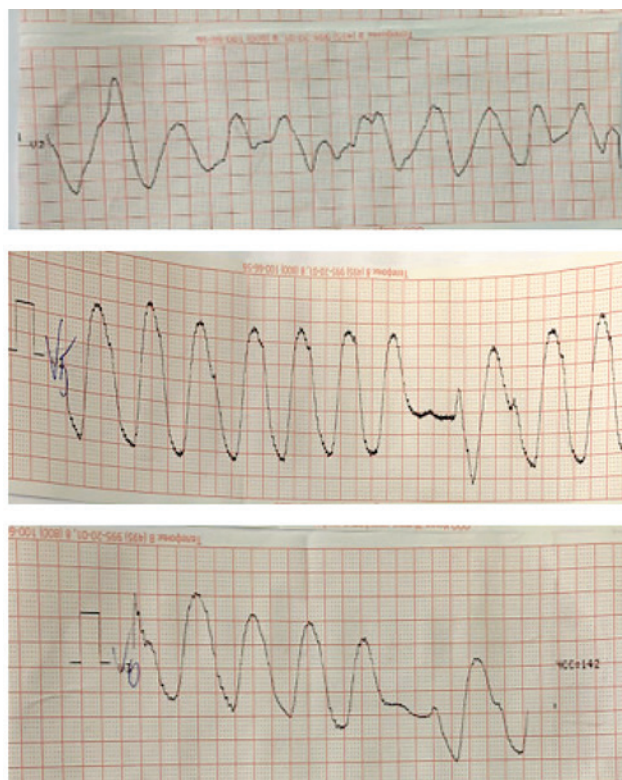


Рис. 1. Фрагменты ЭКГ пациента при поступлении в отделение реанимации. Приступ желудочковой тахикардии с ЧСЖ 180–190 уд/мин.

Figure 1. Fragments of the patient's ECG upon admission to the intensive care unit. An attack of ventricular tachycardia with a heart rate of 180–190 beats/min

введения лидокаина — снижение АД до 51/38 мм рт. ст., что потребовало внутривенного введения преднизолона 30 мг и проведения синхронизированной кардиоверсии 20 и 30 Дж с восстановлением синусового ритма, появилась синусовая брадикардия с ЧСС 55–70–90 уд/мин. Через несколько минут вновь рецидив приступа ЖТ (рис. 2).

Начата терапия внутривенным амиодароном в дозе насыщения 10 мг/кг за 2 ч. с переходом на поддерживающую терапию 15 мкг/кг/мин в течение 6 ч. На фоне инфузии кордарона через 40 мин. произошло стойкое восстановление синусового ритма с ЧСС 110 уд/мин, с АВ блокадой 1 степени (интервал PQ 200 мс), НБПНПГ.

Пациенту был установлен диагноз: желудочковая тахикардия, мономорфная/полиморфная, неизвестной давности. Осложнение: кардиогенный шок, синкопальные состояния. Аритмогенная дисфункция миокарда.

С целью поиска этиологии желудочковой тахикардии были исключены воспалительный процесс в миокарде, первичные электрические заболевания сердца, электролитные нарушения.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик от 2-й беременности, протекавшей на фоне хронического пиелонефрита. Роды 2-е, в срок. Вес 3050.

Рост 51 см. Период новорожденности без особенностей. На первом году жизни наблюдался кардиологом с диагнозом: мелкие дефекты межжелудочковой перегородки, спонтанное закрытие к 6 месяцам. Состоит на диспансерном учете у нефролога с диагнозом: единственная правая почка. Хронический пиелонефрит, вторичный. ПМР справа 4 степени в единственную правую почку. Состояние после ЭКР в 2018 году по поводу ПМР 4 степени в правую единственную почку. Реимплантация правого мочеточника справа в 2020 г. ХБП 3 стадия (СКФ по ф. Шварца 55). Состоит на диспансерном учете у гастроэнтеролога с диагнозом: болезнь Гиршпрунга.

Для предупреждения повторных пароксизмов ЖТ в качестве протекторной терапии был назначен пропафенон из расчета 7,5 мг/кг/сут в 2 приема. Препарат пациент переносил хорошо, приступы тахикардии не рецидивировали.

На вторые сутки после старта терапии пропафеноном на ЭКГ появились внутрисердечная блокада, увеличилось время АВ проведения (PQ 230 мс), полная блокада правой ножки пучка Гиса (рис. 3).

Из-за выраженных нарушений внутрижелудочковой проводимости пропафенон отменен.

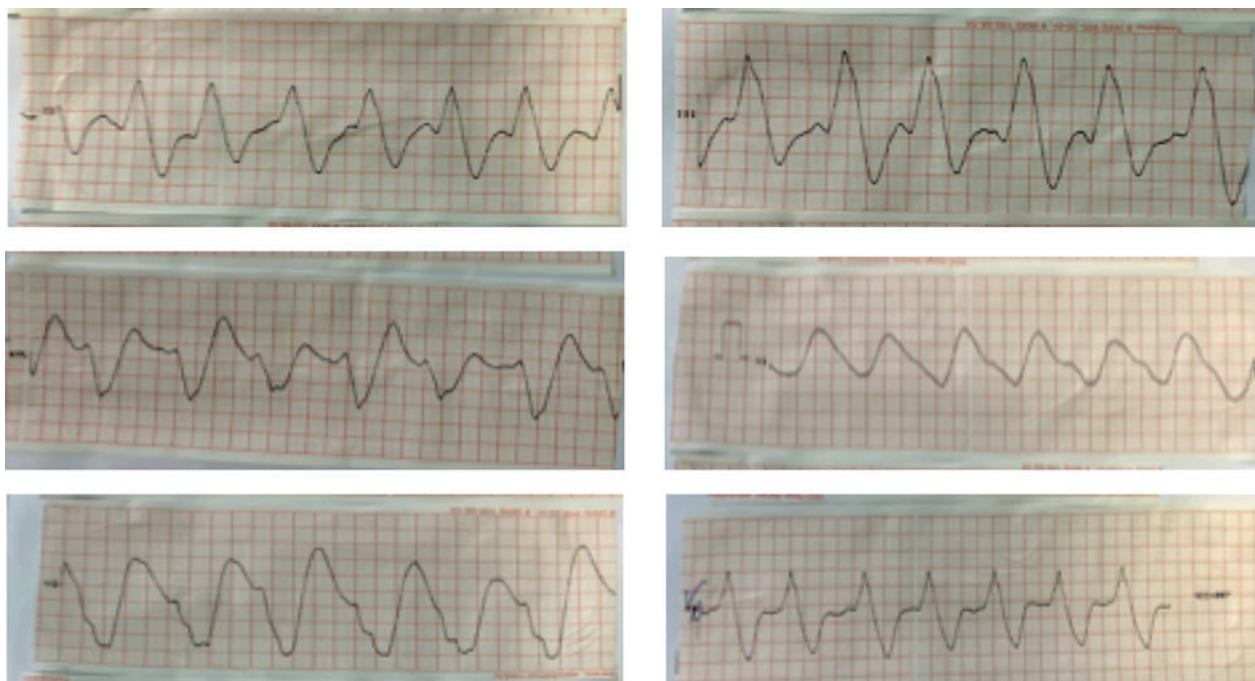


Рис. 2. Фрагменты ЭКГ пациента при рецидиве приступа ЖТ. Приступ желудочковой тахикардии с ЧСЖ 130–150 уд/мин.

Figure 2. Fragments of an ECG of a patient with a relapse of a gastrointestinal attack. An attack of ventricular tachycardia with a heart rate of 130–150 beats/min

Из беседы с матерью удалось выяснить, что 08.04.2020 и 09.04.2020 мальчик амбулаторно получал лечение по поводу носовых кровотечений. Мать давала ребенку препарат этализин (вместо назначенного этамзилата) в дозе 25 мг 2 раза в день (суммарно 75 мг). Препарат был приобретен в аптеке, фармацевт отпустила этализин по ошибке вместо этамзилата, назначенного гематологом для лечения носовых кровотечений.

С учетом данных о применении антиаритмического препарата этализин в суточной дозе 50 мг (3,6 мг/кг/сут) приступ тахикардии расценен как проявление проаритмогенного эффекта (отравления?) этализина. Назначена инфузионная терапия. Пропафенон — препарат из того же класса IC, усилил замедление внутрижелудочковой, внутрипредсердной и АВ-проводимости. И мог усилить проаритмогенный эффект.

После отмены антиаритмической терапии, на следующий день на ЭКГ от 11.04.2020 — возрастная норма (рис. 4).

Ритм синусовый с ЧСС 105 в мин. Р 80 мс PQ 130 мс. QRS 70 мс. RR 585 мс, QT 270/353 мс.

СМЭКГ от 13.04.2020: ЧСС средняя днем 111 уд/мин, ночью 93 уд/мин. Минимальная ЧСС 79 в мин. Максимальная ЧСС при ФН 175 в мин. В течение мониторингирования синусовый ритм со средней частотой 105 в мин. АВ-проведение в норме.

Зарегистрированы 3 предсердных экстрасистолы. 15 пауз синоатриальной блокады 2 ст. 2 типа с длительностью RR 1,1 с. Средний скорректированный QT интервал за сутки 412 мс. QTc интервал на минимальной ЧСС 392 мс. QT — динамика в пределах нормальных значений.

После отмены пропафенона ребенок антиаритмическую терапию не получал.

Катамнез: наблюдается кардиологом амбулаторно, жалоб нет. Приступов тахикардии не отмечено.

Обследован через 3,5 года в ноябре 2023 г. Вес 20 кг. Рост 122 см. Анализ крови общий: эр. $4,2 \cdot 10^{10}$, гем. 117 г/л, лей. $6,1 \cdot 10^9$, лимф. 35 %, мон. 7 %, гран. 57 %. СОЭ 5 мм/ч. Биохимический анализ крови: калий 4,4 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, хлор 103 ммоль/л, кальций общий 2,54 ммоль/л, фосфор 1,6 ммоль/л, ЩФ 408 Ед/л, АЛТ 20,9 Ед/л, АСТ 40,4 Ед/л, креатинин 69,3 мкмоль/л, мочевины 5,23 мкмоль/л, мочевая кислота 378 мкмоль/л, холестерин 4,88 ммоль/л, триглицериды 1,68 (норма до 1,24).

СМЭКГ от 01.11.2023: ЧСС средняя днем 98 уд/мин, ночью 83 уд/мин. Минимальная ЧСС 72 уд/мин. Максимальная ЧСС при ФН 166 уд/мин. В течение мониторингирования синусовый ритм со средней частотой 92 уд/мин. АВ-проведение в норме. Зарегистрирована единичная предсердная эктопическая активность в виде 12 одиночных предсерд-

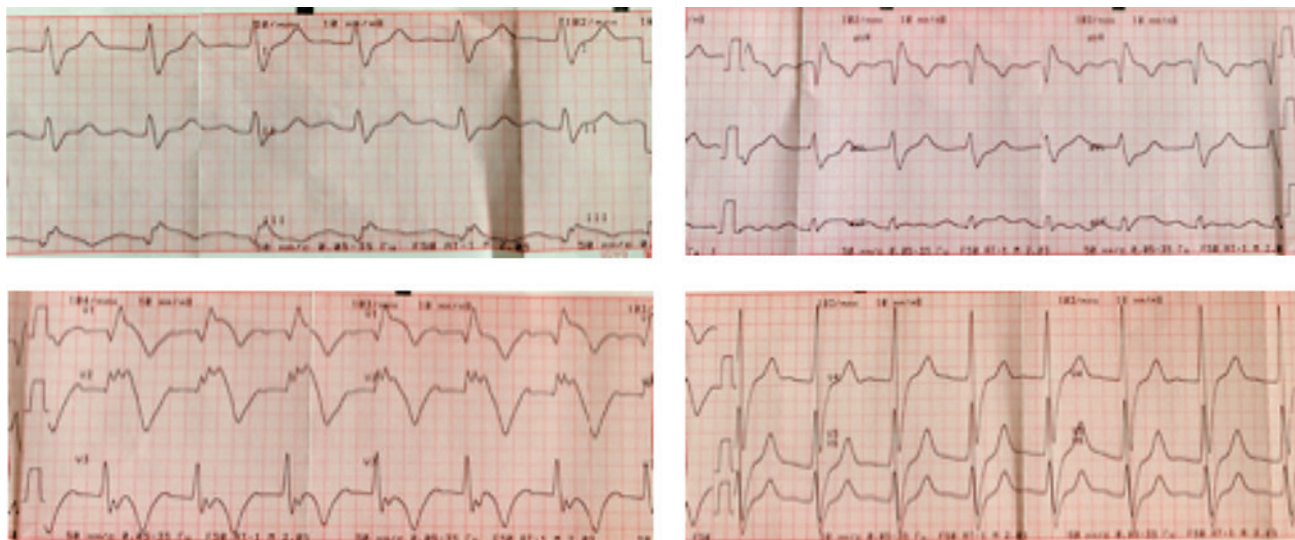


Рис. 3. ЭКГ пациента на вторые сутки после старта терапии пропафеноном. Внутрипредсердная блокада, увеличилось время АВ проведения (PQ 230 мс), полная блокада правой ножки пучка Гиса

Figure 3. ECG of the patient on the second day after the start of propafenone therapy. Intra-atrial blockade, increased AV time (PQ 230 ms), complete blockade of the right leg of the His bundle

ных экстрасистол. Желудочковая эктопическая активность не обнаружена. Выявлено 19 эпизодов пауз за счет синоатриальной блокады 2 ст. 2 типа, длительностью до 1,2 с. Средний скорректированный QT интервал за сутки 416 мс (от 381 до 457 мс). QTc на мин. ЧСС 420 мс. Значимое удлинение QTc не зарегистрировано.

ЭхоКГ — в пределах возрастной нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Желудочковая тахикардия встречается сравнительно редко в практике детского кардиолога, с частотой до 6 % среди всех тахиаритмий у детей по данным литературы [2].

Приступ желудочковой тахикардии, особенно впервые возникший, требует от врача быстрых и правильных действий по дифференциальной диагностике и лечению, так как промедление может привести к грозным и необратимым осложнениям. ЖТ являются основной причиной внезапной сердечной смерти.

В нашем случае при сборе анамнеза, осмотре, инструментальных исследованиях исключались органические заболевания сердца, врожденные каналопатии, возможные вторичные причины.

Одновременно ребенок получал лечение по принятым алгоритмам купирования гемодинамически значимого приступа ЖТ [3].

Так как в первые сутки после госпитализации сведений об ошибочном приеме этацизина амбулаторно в течение двух суток накануне не было, после купирования приступа был назначен пропafenон в качестве протекторной терапии. Отменен на 2-е сутки терапии из-за выраженного замедления внутрижелудочковой проводимости.

На фоне инфузионной терапии отмечена выраженная положительная динамика как в клиническом состоянии, так и по данным ЭКГ. В дальнейшем пациент антиаритмическую терапию не получал. Приступы ЖТ не рецидивировали в течение 3,5 года. По данным ежегодных обследований на ЭКГ, СМЭКГ, ЭхоКГ структурные изменения сердца, маркеры врожденных электрических заболеваний не выявлены. По результатам СМЭКГ желудочковая эктопическая активность не обнаружена. Это позволяет нам еще раз убедиться, что причиной устойчивого, гемодинамически значимого приступа ЖТ у данного ребенка явился проаритмогенный эффект принятого по ошибке этацизина. Суточная доза принятого препарата составила 3,6 мг/кг/сут. Вероятно, сопутствующая патология почек (единственная правая почка; хронический пиелонефрит, вторичный; ПМР справа 4 ст. в единственную правую почку; состояние после ЭКР в 2018 г. по поводу ПМР 4 ст. в правую единственную почку; реимплантация правого мочеточника справа в 2020 г.; ХБП 3 стадия, СКФ по ф. Шварца

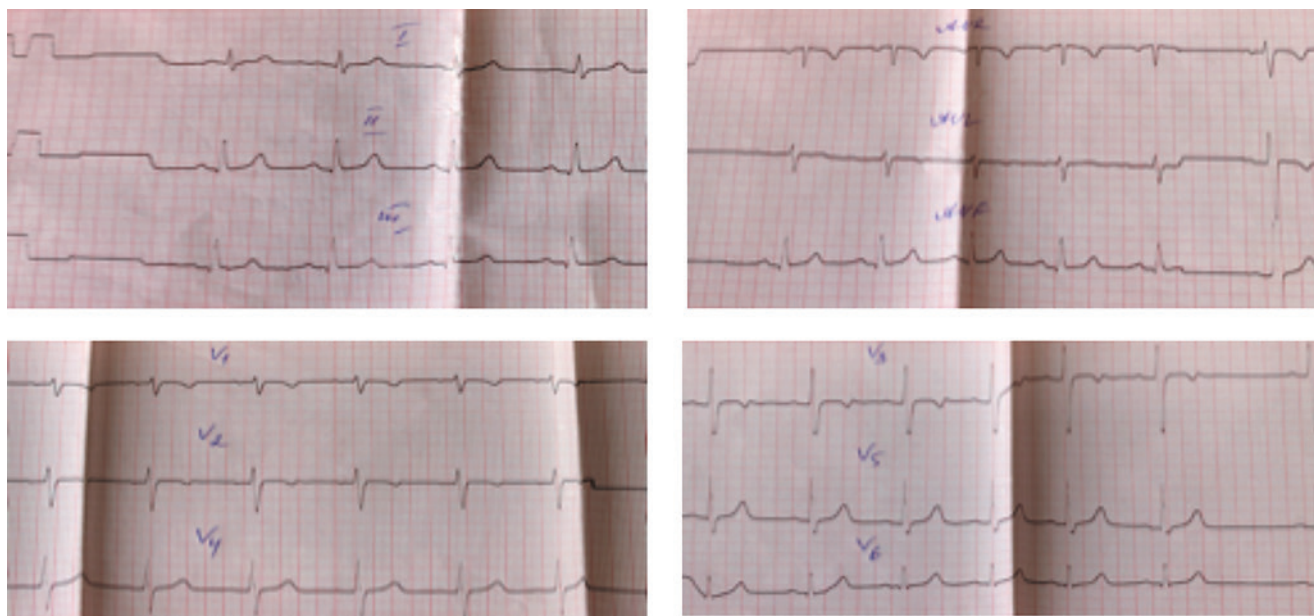


Рис. 4. ЭКГ на следующий день после отмены антиаритмической терапии. Возрастная норма

Figure 4. ECG on the day after discontinuation of antiarrhythmic therapy. The age norm

55) способствовала проявлению нежелательного эффекта этацизина.

Согласно официальной инструкции по применению этацизина, проаритмический эффект с риском внезапной смерти; остановка синусового узла встречаются очень редко. Пациентам с нарушениями функций почек следует соблюдать осторожность (при тяжелых нарушениях функций почек применение противопоказано) [10].

У взрослых описаны появления бругадоподобных изменений и вторичное удлинение интервал QT на фоне терапии этацизином [11, 12].

Описания проаритмогенного эффекта терапевтических доз этацизина у детей в доступной литературе нам найти не удалось. Описан случай развития тяжелого отравления с развитием полной АВ-блокады, а затем трепетания желудочков (проаритмогенный эффект?) у ребенка 2 лет 11 мес. Ребенок с нормальной функцией почек получал лечение по поводу острого миокардита с частой наджелудочковой аритмией. Назначенную доктором дозу препарата 0,8 мг/кг/сут мать самовольно увеличила до 3,2 мг/кг/сут, что вызвало кому и трепетание желудочков уже в первые сутки после нарушения рекомендаций [13].

Наш клинический случай показывает, что, проводя дифференциальную диагностику причин развития жизнеугрожающих аритмий у детей, нельзя забывать о возможности реализации проаритмогенного действия антиаритмических препаратов.

Необходимо в дальнейшем исследовать механизм возникновения проаритмогенного эффекта препаратов IC группы, выявлять ранние маркеры потенциальных осложнений на ЭКГ, изучать безопасность применения этих препаратов у детей с нарушением выделительной функции почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 3-летнего ребенка с ХБП 3 ст. (СКФ по ф. Шварца 55) на фоне ошибочного приема этацизина в дозе 3,6 мг/кг/сут развилось тяжелое жизнеугрожающее нарушение сердечного ритма, проявившееся устойчивой желудочковой тахикардией с развитием синкопальных состояний, аритмогенного шока, острой сердечной недостаточности, потребовавшей повторной ЭИТ и интенсивной терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца у детей. СПб: Изд-во «Человек». 2012. С. 303–314.
2. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии» 3-е изд. М: Медпрактика-М, 2013. С. 203, 544–563.
3. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. 2020.
4. Кулес В.Г. Пономаренко Е.Л. Стародубцев А.К. Опыт применения этацизина у больных инфарктом миокарда // Кардиология. 1987. Т. 27. № 5. С. 97–98.
5. Сметнев А.С., Пономаренко Е.Л., Колтунова М.И., Шугушев Х.Х. Сравнительное изучение эффективности этацизина, этмозина и ритмилена у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца // Кардиология. 1987. Т. 24. № 5. С. 24.
6. Кушаковский М.С. Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. Руководство для врачей. СПб: Фолиант, 2017. С. 108, 393–437.
7. Сметнев А.С., Гроссу А.А., Шевченко Н.М. Аритмогенное действие антиаритмических препаратов у больных с пароксизмальной наджелудочковой реципрокной тахикардией // Кардиология. 1987. Т. 27. С. 39–40.
8. Нагорная Н.В., Карташова О.С., Пшеничная Е.В. Опыт применения этацизина у детей с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького // Здоровье ребенка. 2006. № 3. С. 61–64. <http://mif-a.com/archive/article/888>
9. Школьников М.А., Березницкая В.В. Диагностика и медикаментозное лечение желудочковой экстрасистолы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. № 2.
10. Этацин, инструкция по применению. Официальная инструкция, зарегистрированная Минздравом РФ (<http://grls.rosminzdrav.ru>)
11. Сазонова Ю.Н. Манифестация электрокардиографических признаков синдрома Бругада на фоне терапии антиаритмическим препаратом Ic класса Этацизином. Медицинский вестник Юга России. 2021;12(4):62–66. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-62-66>
12. Цыганков Е.В., Донецкая О.Л., Горюхина А.А. Изменения ЭКГ на фоне приема этацизина. Материалы 9-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) и 2-го Конгресса «Клиническая электрокардиология». 2008.
13. Баранова Е.А., Чанчикова М.В., Шукан Д.И., Войтович А.С. Случай острого медикаментозного

отравления этаизином. БГМУ, 3-я детская клиническая больница г. Минска. <https://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/5449>

Информация об авторах:

Котомина Ольга Владимировна, заведующая ОФД, врач — детский кардиолог, БУЗ ВО «Вологодская областная детская больница № 2»;

Погодин Вадим Вениаминович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации БУЗ ВО «Вологодская областная детская больница № 2»;

Пазгалева Юлия Леонидовна, детский кардиолог, БУЗ ВО «Вологодская областная детская больница № 2».

Authors information:

Kotomina Olga V., Head of the Department of Internal Medicine, Pediatric Cardiologist, Vologda Regional Children's Hospital No. 2;

Pogodin Vadim V., Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at Vologda Regional Children's Hospital No. 2;

Pazgaleva Yulia L., pediatric cardiologist, Vologda Regional Children's Hospital No. 2.

