



Том 5

№ 3

2025

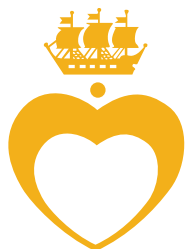
ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович





Том 5

№ 3

2025

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

УЧРЕДИТЕЛЬ:



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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

18+

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. Vax (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)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-80730 от 29 марта 2021 г.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

Периодичность — 6 выпусков в год.
Тираж — 1000 экземпляров.

Тематическая рассылка
по специалистам.

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

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

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

Подписка по каталогу «Пресса
России»: 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

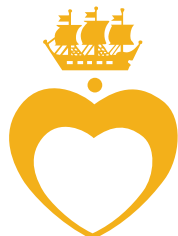
Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного
разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

© ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им.
В. А. Алмазова» Минздрава России, 2025.

Выход в свет 20.08.2025. Свободная цена

THE FOUNDER:



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

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

18+

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)

Registration certificate ПИ № ФС77-80730 dated March 29, 2021 issued by Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications (Roskomnadzor)

Publication frequency: 6 issues per year.
Circulation: 1,000 copies.

Distribution to specialists.

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

Publisher: FOUNDATION "ALMAZOV
FOUNDATION"

Address of editorial office and publishing
house: 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.

Subscription according to the Rospechat
agency catalog: subscription index 79638.

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

All rights reserved.

Printed by Typography Print24 LLC
5 Samoilova 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,
2025.

Published August 20, 2025. Open price

СОДЕРЖАНИЕ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

188 Василенко А. В., Попова О. А.,
Новичкова Д. А., Пулотова Т. И.,
Мхитарян П. С.
**ЭПИЛЕПСИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ
С МЕНИНГИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

212 Зорина Е. Ю., Данилов И. Н.,
Кужелева Е. Д., Синкевич Л. А.
**ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ
НА ФОНЕ ВЫРАЖЕННОЙ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

219 Рыков М. Ю.
**ЭТЮДЫ ИММУНОТЕРАПИИ: ОПЫТ
ПРИМЕНЕНИЯ ДЕНДРИТНЫХ
ВАКЦИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

230 Климович А. М., Фрумен А. Г.,
Береговский Д. А., Ефимцев А. Ю.,
Труфанов Г. Е.
**МИННО-ВЗРЫВНЫЕ РАНЕНИЯ:
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ И КОМПЬЮТЕРНАЯ
ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
ПОВРЕЖДЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ**

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

251 Иванилова А. А., Эйрих С. В.,
Корнева А. А., Никоненко А. М.,
Первунина Т. М., Васичкина Е. С.
**РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА ОБЩЕГО
ХОЛЕСТЕРИНА ДЛЯ РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКИ ДИСЛИПИДЕМИЙ У ДЕТЕЙ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА**

261 Кидяева А. В., Насырова Р. Ф.
**ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ
В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

272 Мухаметзянова К. И., Сазонова Д. С.
**АНАЛИЗ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ
В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ**

КАРДИОЛОГИЯ

283 Родионова А. Ю., Макарова О. В.,
Столов С. В.
**РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ
С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МЕТОДОМ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА:
ВЗГЛЯД ВРАЧА-ЭКСПЕРТА**

CONTENT

NEUROSURGERY

188 Vasilenko A. V., Popova O. A.,
Novichkova D. A., Pulotova T. I., Mkhitaryan P. S.
**EPILEPSY ASSOCIATED WITH MENINGIOMAS
OF THE BRAIN**

ONCOLOGY

212 Zorina E. Yu., Danilov I. N.,
Kuzheleva E. D., Sinkevich L. A.
**PRINCIPLES OF DRUG ANTITUMOR
TREATMENT AGAINST THE BACKGROUND
OF SEVERE CARDIOVASCULAR PATHOLOGY.
CLINICAL CASE**

219 Rykov M. Yu.
**STUDIES OF IMMUNOTHERAPY:
THE EXPERIENCE OF USING DENDRITIC
VACCINES IN THE TREATMENT OF PATIENTS
WITH CANCER**

RADIATION DIAGNOSTICS

230 Klimovich A. M., Frumen A. G.,
Beregovskii D. A., Efimtsev A. Yu., Trufanov G. E.
**MINE BLAST INJURIES: X-RAY AND COMPUTED
TOMOGRAPHIC DIAGNOSTICS OF LIMB
INJURIES**

INTERNAL DISEASE

251 Ivanilova A. A., Eirikh S. V., Korneva A. A.,
Nikonenko A. M., Pervunina T. M., Vasichkina E. S.
**RESULTS OF TOTAL CHOLESTEROL
SCREENING FOR EARLY DIAGNOSIS
OF DYSLIPIDEMIA IN SAINT PETERSBURG
CHILDREN**

261 Kidyaeva A. V., Nasyrova R. F.
**PHARMACOGENETIC TESTING IN PSYCHIATRIC
PRACTICE**

INFECTION DISEASE

272 Mukhametzyanova K. I., Sazonova D. S.
**ANALYSIS OF ANTIBACTERIAL THERAPY
OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA
IN THE THERAPEUTIC DEPARTMENT**

CARDIOLOGY

283 Rodionova A. Yu., Makarova O. V.,
Stolov S. V.
**REHABILITATION OF PATIENTS WITH
TERMINAL HEART FAILURE BY HEART
TRANSPLANTATION: A VIEW FROM AN EXPERT
PHYSICIAN**

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.853:616-006.328

ЭПИЛЕПСИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С МЕНИНГИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Василенко А. В.^{1,2}, Попова О. А.¹, Новичкова Д. А.², Пулотова Т. И.²,
Мхитарян П. С.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 образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Василенко Анна Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: vasilenko_anna@list.ru

Статья поступила в редакцию 09.01.2025
и принята к печати 29.01.2025

РЕЗЮМЕ

Данная статья посвящена основным вопросам, касающимся развития эпилептических приступов у пациентов с менингиомами головного мозга. Раскрыты генетические аспекты, связанные с формированием менингиомы у больных, и особенности локализации и степени злокачественности опухоли при каждой отдельной геномной подгруппе. Названы также факторы, играющие главную роль в возникновении пред- и послеоперационных эпилептических приступов. Хирургическая резекция менингиом на данный момент остается решающим фактором в излечении пациентов от инвалидизирующих симптомов. Но также важной темой, затронутой в данной статье, является необходимость в дальнейшем исследовании особенностей назначения противоэпилептической терапии пациентам в пред- и послеоперационном периодах, которые в основном заключаются в правильном установлении дозировки и сроков приема препаратов, что может изменить представление об эффективности купирования эпилептических приступов.

Ключевые слова: генетические аспекты менингиом, менингиомы головного мозга, послеоперационные приступы, противоэпилептические препараты, хирургическое лечение менингиом, эпилепсия

Для цитирования: Василенко А.В., Попова О.А., Новичкова Д.А. и др. Эпилепсия, ассоциированная с менингиомами головного мозга. Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(3):188-211. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-188-211. EDN: TUWQAS

EPILEPSY ASSOCIATED WITH MENINGIOMAS OF THE BRAIN

Vasilenko A. V.^{1,2}, Popova O. A.¹, Novichkova D. A.², Pulotova T. I.², Mkhitarian P. S.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

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

Received 09 January 2025; accepted
29 January 2025

ABSTRACT

This article is devoted to the main issues related to the development of epileptic seizures in patients with meningiomas of the brain. The genetic aspects associated with the formation of meningioma in patients and the features of the localization and degree of malignancy of the tumor in each individual genomic subgroup are disclosed. The factors that play a major role in the occurrence of pre- and postoperative epileptic seizures are also named. Surgical resection of meningiomas remains a crucial factor in the treatment of patients with disabling symptoms at the moment. But also, an important topic touched upon in this article is the need for further research into the specifics of prescribing antiepileptic therapy to patients in the pre- and postoperative period, which mainly consist in correctly setting the dosage and timing of taking drugs, which may change the perception of the effectiveness of relieving epileptic seizures.

Key words: antiepileptic drugs, epilepsy, genetic aspects of meningiomas, surgical treatment of meningiomas, meningiomas of the brain, postoperative seizures

For citation: Vasilenko AV, Popova OA, Novichkova DA, et al. Epilepsy associated with brain meningiomas. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(2):188-211. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-188-211. EDN: TUWQAS

Список сокращений: АЭП — антиэпилептические препараты, ЭКоГ — электрокортикография, ЭЭГ — электроэнцефалограмма.

ВВЕДЕНИЕ

Менингиомы являются одними из самых часто встречающихся первичных опухолей центральной нервной системы и составляют 30 % от всех опухолей головного мозга [1]. Заболеваемость менингиомой зависит от возраста, увеличиваясь с 0,14 на 100 000 людей в возрасте 0–19 лет до 37,75 на 100 000 в возрастной группе 75–84 лет [2]. Большинство менингиом возникают спорадически без идентифицируемой причины. Встречаемость менингиомы выше при семейных синдромах, включая нейрофиброматоз типа 2 (NF2), аутосомно-доминантное заболевание, которое вызвано мутацией потери функции в белке-супрессоре опухоли. Менингиомы также связаны с синдромом Ли-Фраумени, синдромом Горлина, множественной эндокринной неоплазией (MEN) типа 1, множественным менингиоматозом и болезнью Коудена. Дополнительные факторы риска включают в себя предварительное ионизирующее облучение черепа и связанное с образом жизни ожирение. И наоборот, курение сигарет, анамнез черепно-мозговых травм и использование мобильных телефонов не были достоверно связаны с развитием менингиом.

Менингиома представляет собой хорошо отграниченный узел округлой или подковообразной формы, нередко спаянный с твердой мозговой оболочкой. Они, как правило, имеют скрытое течение: многие из них обнаруживаются случайно при визуализации головного мозга [2]. Клинические проявления, обусловленные менингиомой, связаны с головной болью, очаговым неврологическим дефицитом; более чем у трети пациентов в какой-то момент заболевания возникают приступы эпилепсии [3]. Последние снижают качество жизни пациента и часто связаны также с когнитивными нарушениями, депрессией и утратой способности выполнять повседневные задачи [4–9].

В большинстве случаев менингиомы поддаются хирургическому лечению, и пациенты имеют благоприятный прогноз в будущем, но такое осложнение, как эпилепсия, является инвалидизирующим для многих людей, поэтому положительная динамика с отсутствием приступов после операции представляет одну из важных задач, которую врачи ставят перед собой. Так как причины эпилепсии, связанной с менингиомой, изучены недостаточно, и большинство исследований на сегодняшний день были сосредоточены на других проблемах (такие как рост

опухоли, уменьшение масс-эффекта и общая выживаемость пациентов), то понимание факторов риска и потенциальных механизмов имеет решающее значение для разработки улучшенных стратегий профилактики развития и лечения эпилепсии [10].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В РАЗВИТИИ МЕНИНГИОМ

За последнее десятилетие более 80 % спорадических менингиом были разделены как минимум на 7 отдельных геномных подгрупп на основе соматических драйверных мутаций со специфическими клиническими и прогностическими последствиями: NF2 с или без мутации в SWI/SNF, POLR2A, SMARCB1, SMARCE1, TRAF7, KLF4, молекулы, участвующие в сигнальном пути Sonic Hedgehog (HH) (SMO, SUFU) и сигнальные пути PI3K (AKT1E17K) [11].

NF2

NF2 кодирует белок цитоскелета, который участвует в пролиферации клеток и апоптозе. Одно из исследований на сегодняшний день выявило связь между драйверной мутацией, повлекшей развитие менингиомы, и повышенным риском появления судорог [12]. Gupte и соавторы продемонстрировали значительную связь между мутацией NF2 и предоперационными судорогами, однако оказалось, что только лишь драйверной мутации недостаточно. Считается, что эффект мутации опосредован через атипичные опухолевые клетки и перитуморальный отек. Мутации гена NF2 в менингиомах коррелируют с более высокой степенью злокачественности, что выражается в повышенном индексе пролиферации, наличии перитуморального отека, а также местоположении и инвазии опухоли [13–17]. Менингиомы с мутацией NF2, как правило, возникают вдоль конвекситальной поверхности мозга и имеют преимущественное латеральное расположение вдоль основания черепа (рис. 1).

Несколько исследований показали, что инактивация NF2 выключает функцию белка мерлина, влияя на позиционирование centrosом в профазе, правильную ориентацию веретена деления и т. д. [18]. На этих наблюдениях основана концепция о том, что при менингиомах, связанных с NF2, инактивация аллелей генов NF2 является основным механизмом, необходимым для инициации развития опухоли. Геномные изменения также могут играть роль в развитии менингиом у пациентов, не имеющих изменений в гене NF2.

Linsler и коллеги обнаружили, что делеция хромосомы 1p36 есть явный маркер рецидива и прогресси-

рования менингиом [19]. Можно сделать вывод, что не локализация опухоли, а именно ее агрессивные особенности, связанные с этим молекулярным подтипом, могут способствовать формированию приступов. Таким образом, наличие у пациента менингиомы и судорог может указывать на лежащую в основе мутацию NF2 и более агрессивное поведение опухоли.

Считается также, что морфологические изменения, которые появляются в период развития ткани головного мозга, такие как нарушение миграции нейронов, нарушение формирования синаптических везикул и изменения щелевых контактов между глиальными клетками, также способствуют возникновению судорог [20]. Хотя у детей менингиома встречается редко, эпилепсия была зарегистрирована как один из частых симптомов [21], и нарушение миграции нейронов может служить дополнительным механизмом эпилептогенеза у этой возрастной группы пациентов [1].

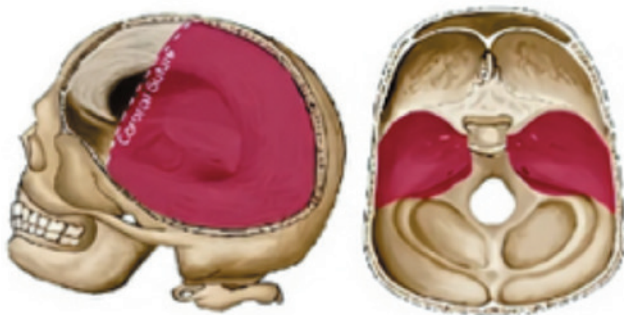


Рис. 1. Локализация менингиом с мутацией NF2 вдоль конвексимальной поверхности мозга и латерально вдоль основания черепа

Figure 1. Localization of meningiomas with NF2 mutation along the convexital surface of the brain and laterally along the base of the skull

SMARCB1

SMARCB1 — белок, являющийся частью комплекса ремоделирования хроматина [22], представлен повторяющимися мутациями p.Arg383Gln или p.Arg386His [22, 23]. В отличие от менингиом с мутацией NF2, при сочетании SMARCB1/NF2 они локализуются спереди от венечного шва и медиально вдоль серпа (рис. 2) [22]. Формирование атипичных менингиом часто связано с мутацией NF2 в сочетании с гиперметилированием либо с мутацией SMARCB1 [24].

SMARCE1

Ген SMARCE1, расположенный в 17q21.2, связан с образованием подтипа светлоклеточных ме-

нингиом (CCM). Fiorentini и соавторы сообщают о случае 16-летней девочки с множественными светлоклеточными менингиомами спинного мозга с подтвержденным гетерозиготным генотипом по гену SMARCE1 [25].

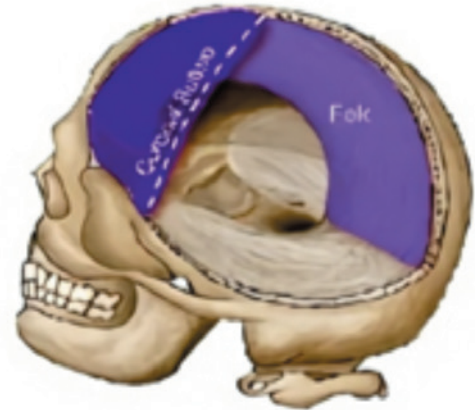


Рис. 2. Спереди от венечного шва и латерально вдоль серпа располагаются менингиомы, сочетающие мутации NF2 и SMARCB1

Figure 2. Anteriorly from the coronal suture and laterally along the sickle are meningiomas combining NF2 and SMARCB1 mutations

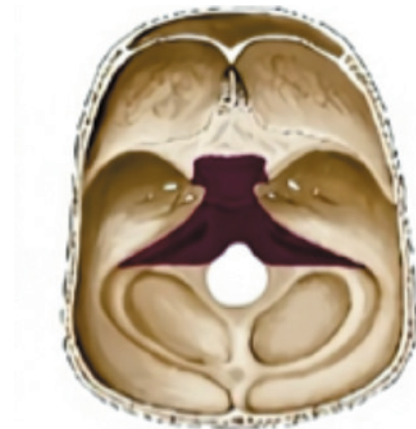


Рис. 3. Менингиомы с мутацией POLR2A локализуются на основании черепа по средней линии, захватывая турецкое седло и переднюю границу большого затылочного отверстия

Figure 3. Meningiomas with the POLR2A mutation are localized at the base of the skull along the midline, capturing the Turkish saddle and the anterior border of the large occipital foramen

POLR2A

Clark и коллеги обнаружили специфическую подгруппу доброкачественных менингиом, характеризующихся рецидивирующими мутациями в POLR2A, подтвержденными во всех образцах опухолевой ткани [26]. Более того, недавнее ретроспективное исследование показало, что для менингиом основания черепа I степени ВОЗ наличие мутаций в POLR2A может быть потенциальным маркером худшего прогноза и предиктором рецидива опухоли [27].

TRAF7

Мутации TRAF7 встречаются у четверти пациентов с менингиомой I и II степеней. TRAF7 кодирует убиквитинлигазу E3; большинство повторяющихся мутаций TRAF7 происходит в его С-концевом домене, что, как следствие, влияет на его способность связывать и регулировать целевые белки. TRAF7 — это многодоменный белок, который влияет на несколько сигнальных путей, избирательно помечая белки для деградации. В исследовании, проведенном Clark и соавторами, 67 из 72 мутаций TRAF7 соответствуют доменам WD40, которые выполняют важную функцию в контроле клеточного цикла, передаче сигнала и апоптозе. Это подчеркивает значимость TRAF7 в развитии менингиомы [28]. Большинство мутаций TRAF7 сочетаются с мутациями транскрипционного фактора KLF4, но на сегодняшний день функциональная связь между мутациями TRAF7 и KLF4 остается неясной [29]. Мутация TRAF7 обычно сочетается с мутацией в гене гомолога-1 вирусного онкогена тимомы мыши V-Akt (АКТ), который представляет собой подсемейство серин/треониновых протеинкиназ, влияющих на выживание, пролиферацию и инвазию раковых клеток.

Совместная мутация АКТ1 и TRAF7 привела к возникновению 60 % менингиом. Сама мутация АКТ1 связана с развитием 7–12 % доброкачественных опухолей, но встречается редко или почти отсутствует в менингиомах более высокой степени злокачественности [30].

KLF4

KLF4 представляет собой фактор транскрипции, участвующий в различных клеточных сигнальных путях. Его экспрессия индуцируется множеством факторов, включая воспаление, повреждение ДНК и окислительный стресс, а его посттрансляционная регуляция во многом зависит от деградации, индуцированной онкосупрессором pVHL [31, 32]. Было показано, что KLF4 регулирует важные пути клеточной дифференцировки, пролиферации, воспаления

и апоптоза; является ключевым фактором в генерации индуцированных плюрипотентных стволовых клеток и стимулировании ангиогенеза посредством активации VEGF [33, 34]. Данные исследований показали, что около 10–14 % менингиом содержат мутацию KLF4 — p.K409Q (KLF4 K409Q) [28, 35]. Опухоли с мутацией KLF4K409Q часто характеризуются медленным ростом, а также способны приводить к тяжелому перитуморальному отеку, который, в свою очередь, имеет тенденцию вызывать множество тяжелых неврологических симптомов, в том числе эпилепсию. Единственным решением в данном случае будет хирургическая резекция, но из-за сложного расположения опухоли в основании черепа и повышенного риска серьезных послеоперационных осложнений при опухолях с большим перитуморальным отеком очевидна необходимость альтернативных вариантов лечения [36, 37].

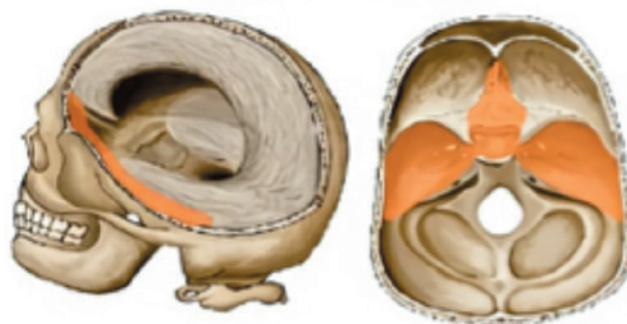


Рис. 4. Менингиомы с мутациями TRAF7 и KLF4 занимают срединное положение на основании мозга, а также область пирамид височных костей

Figure 4. Meningiomas with TRAF7 and KLF4 mutations occupy a median position at the base of the brain, as well as the area of the pyramids of the temporal bones

Spreckelsen и коллеги утверждают, что мутация KLF4 K409Q при менингиоме приводит к активации пути HIF-1 α , делая клетки чувствительными к гипоксии; данный эффект можно блокировать ингибированием mTOR с помощью темсиролимуза [38]. В исследовании *in vitro* было показано, что опухолевые клетки, обработанные темсиролимузом, образовывали значительно меньшие колонии, имели сильно измененную морфологию, а уровень KLF4 и зависимых от него генов VEGF, HK2 и PGK1 был снижен. Важно отметить, что этот эффект был одинаково сильным в условиях гипоксии. В исследовании *in vivo* были имплантированы опухолевые клетки в основание чере-

па и производилось лечение мышей ингибитором mTOR — темсиролимуsom. При лечении темсиролимуsom на модели менингиомы основания черепа медиана общей выживаемости (KLF4 wt и KLF4 K409Q) увеличивалась на 9 дней (17 против 26 дней) по сравнению с мышами, не получавшими лечения. Эти данные идентифицируют темсиролимуsom как многообещающий агент преимущественно при опухолях основания черепа KLF4 K409Q [38].



Рис. 5. Менингиомы, содержащие мутации в TRAF7 + PI3K, занимают переднюю и среднюю черепные ямки

Figure 5. Meningiomas containing mutations in TRAF7 + PI3K occupy the anterior and middle cranial fossa

Менингоангиоматоз

Менингоангиоматоз — редкая таупатия головного мозга. Он характеризуется доброкачественным поражением мягкой и паутинной оболочек головного мозга, обычно затрагивающим кору головного мозга, а также лептоменингеальной и менингovasкулярной пролиферацией. Менингоангиоматоз (МА) связан с нейрофиброматозом 2 типа (NF2) в 12–35 % случаев, хотя большинство случаев носят спорадический характер [39]. Преобладающим симптомом у пациентов со спорадической МА являются судороги, которые возникают примерно в 50–90 % случаев [40]. Часто МА ассоциирован с другими патологиями, одной из которых является менингиома — МА-менингиома [41]. МА-менингиома связана с делецией гена NF2 и потерей белка мерлина, что указывает на неопластическую природу опухоли [42]. Ким и коллеги обнаружили потерю гетерозиготности на хромосомах 1p32, 9p21 и 22q12 при МА-менингиоме и на хромосомах 9p21 и 22q12 при МА [43].

Основываясь на приведенных выше генетических аспектах, можно предположить, что определенную роль в излечении от менингиом и свя-

занных с ними эпилептических приступов может сыграть генная терапия. Например, исследователи обнаружили, что аденовирус и вирус герпеса можно эффективно использовать для лечения данной опухоли. Было выявлено, что вирус простого герпеса является первым онколитическим вирусом, эффективным при лечении менингиом [44]. Это открывает новое направление генной терапии менингиом, хотя из-за кратковременности терапевтического эффекта и неконтролируемых инсерционных мутаций было проведено лишь несколько доклинических исследований [45]. Связь между мутациями, ассоциированными с развитием менингиом, и судорогами остается на ранних стадиях исследования, поэтому необходимо больше времени, чтобы лучше понять генетические и молекулярно-механистические основы этиологии судорог при менингиомах.

ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЕ ПРИСТУПЫ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ МЕНИНГИОМАХ

Систематический обзор, объединяющий данные 33 различных исследований, опубликованных в период с 1980 по 2014 годы, показал, что приблизительно у 29 % пациентов с менингиомой перед операцией возникают эпилептические приступы [3]. По типу это фокальные приступы с нарушением сознания или без нарушения сознания, а также вторично-генерализованные приступы [46].

Пол и возраст были признаны самыми частыми факторами, которые связывали с появлением предоперационных эпилептических приступов при менингиоме. Хотя данная патология в два раза чаще встречается у женщин, несколько исследований показали, что у мужчин при наличии менингиомы чаще появляются приступы эпилепсии, чем у женщин [3, 46–48], что может быть связано с общим ростом заболеваемости эпилепсией различной этиологии среди мужчин [49]. У большинства пациентов с менингиомой имеются также головные боли или неврологический дефицит, помимо наличия эпилептических приступов [50, 51]. Была установлена связь, что наличие головной боли снижает вероятность возникновения приступов в предоперационном периоде [3, 46, 52]. Так, Chaichana и его коллеги провели исследование среди 626 пациентов, перенесших хирургическую резекцию супратенториальных менингиом, и обнаружили, что вероятность эпилептических приступов при отсутствии головной боли на начальном этапе в два раза выше, чем при ее наличии [46]. Авторы предположили, что отсутствие головной боли может способствовать более ранней диагностике и лечению эпилепсии, связанной с менингиомой.

Другими факторами, которые в большей степени связаны с развитием эпилепсии, являются перитуморальный отек головного мозга (ПОГМ) [52] и локализация опухоли. Перитуморальный отек имеет наибольшую прогностическую ценность в отношении развития предоперационной эпилепсии [10]. Данный отек часто характеризуется сосудистым происхождением, связанным с ангиогенезом опухоли, а точнее — с соответствующим увеличением кровоснабжения новообразования [53]. Локальная гипоксия, которая развивается в тканях, окружающих опухоль, ведет к нейротрансмиссивным изменениям и нарушению гематоэнцефалического барьера [54–60]. Например, есть предположение, что высокие концентрации калия, натрия и глутамата, обнаруживаемые в перитуморальном отеке, могут способствовать повышенной возбудимости нейронов и эпилептогенезу тканей вокруг опухоли [46, 61–63]. Также изменения связывают с различными молекулярными факторами, включая VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), MMP (матриксная металлопротеиназа) 2 и 9 и аквапорины 4 и 5 [53, 64–70].

Между локализацией опухоли и развитием эпилепсии также есть закономерность. В ряде исследований показано, что менингиомы, расположенные вне основания черепа, например, на конвексительной поверхности, с большей вероятностью связаны с возникновением эпилепсии [13, 14, 16, 17, 46]. Данное предположение можно объяснить тем, что неокортекс чаще является местом возникновения эпилептогенных очагов, а данные менингиомы имеют большую площадь контакта с корой головного мозга [71–74]. Так, Lieu и Hwong (2000) определили, что возникновение приступов эпилепсии в предоперационном периоде напрямую зависит от локализации патологического процесса в височной области и может быть связано не только с менингиомой, но и с мезиальным склерозом или фокальной кортикальной дисплазией [13, 75]. Интересен факт, что большой размер объемного образования, более высокая степень злокачественности и даже возникновение очагового неврологического дефицита на дооперационном этапе не всегда свидетельствуют о росте именно менингиомы, но могут наблюдаться и при других опухолях головного мозга височной локализации [3].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ВИЗУАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕНИНГИОМ

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является стандартным методом рентгенологиче-

ской диагностики и наблюдения за менингиомой (рис. 6). На МРТ опухоли обычно имеют изоинтенсивный сигнал на T1 и T2 ВИ либо слабо гипоинтенсивный на T1 и T2 ВИ, гомогенную структуру с четко очерченными контурами [76]. Менингиомы являются экстрааксиальными (внемозговыми) опухолями, и иногда можно увидеть наличие скопления жидкости, прилегающей к опухоли [77].

Менингиомы спинного мозга представляют собой экстрамедуллярные, интрадуральные образования с признаками визуализации аналогичными тем, что наблюдаются при внутричерепных менингиомах. Менингиомы спинного мозга могут отличаться от шванном наличием «дурального хвоста» при МРТ-визуализации (рис. 7).

Для дифференциальной диагностики менингиом по степени ВОЗ возможно использование МРТ с перфузией: исследование 24 менингиом ВОЗ классов 2, 3 и 24 менингиом ВОЗ класса 1 показало, что объем крови точно отражает экспрессию рецепторов роста эндотелия сосудов, поэтому данная информация может быть применима для диагностики. Кроме того, степень перфузии менингиом может помочь отличить опухоли различной дифференцировки: например, гетерогенная гиперперфузия у пациентов может быть в значительной мере связана с высокой степенью злокачественности менингиомы [32].

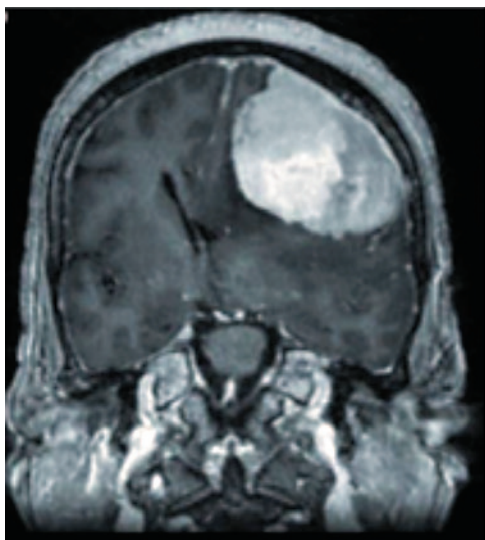
Пациентам, которым противопоказана МРТ, может быть выполнена компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением. На КТ часто обнаруживают внутриочаговую кальцификацию, а в опухолях, расположенных вдоль кости, также можно увидеть костные изменения, такие как гиперостоз и др. [77].

Иногда могут наблюдаться множественные менингиомы (менингиоматоз), особенно у больных с наследственными синдромами (например, NF-2), но обнаружение множественных экстрааксиальных очагов нужно дифференцировать с метастазами [77].

Вовлечение церебральных сосудов является общим признаком, особенно для менингиом основания черепа, которые могут заключать в себе сонные и базилярные артерии или их ветви. Визуализация сосудов, такая как МР-венограмма, бывает полезна при парасагитальных опухолях, которые могут вовлекать верхний сагиттальный синус в результате прямой инвазии опухоли либо вторично приводить к компрессии или тромбозу синуса [78].

К сожалению, обычная МРТ не всегда достоверна при выявлении раннего рецидива, и существует потребность в применении новых методов МРТ и исследований ядерной медицины для на-

а



б

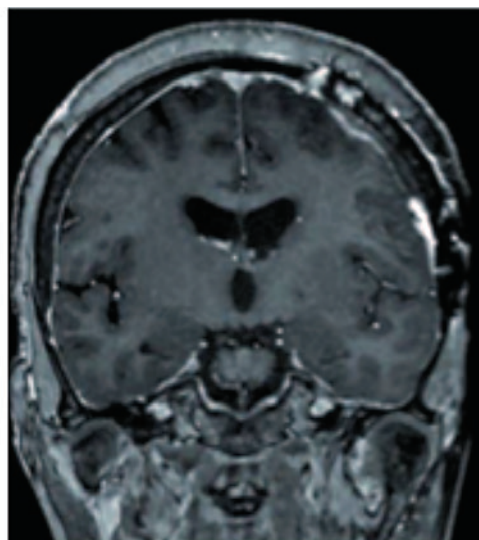


Рис. 6. МРТ T1 фронтальный срез: менингиома левой лобной доли: а) контрастное изображение, демонстрирующее опухоль, прилежащую к твердой мозговой оболочке: гомогенное образование, отличающееся от прилежащего головного мозга; б) последующая резекция опухоли и контрастное усиление твердой мозговой оболочки, которое представляет собой послеоперационные изменения или наличие остаточной опухоли

Figure 6. MRI T1 frontal section: meningioma of the left frontal lobe: a) contrast image showing a tumor adjacent to the dura mater: a homogeneous formation that differs from the adjacent brain; b) subsequent resection of the tumor and contrast enhancement of the dura mater, which represents postoperative changes or the presence of a residual tumor



Рис. 7. Менингиома спинного мозга с «дуральным хвостом» (стрелка) на МРТ с контрастированием гадолинием

Figure 7. Spinal cord meningioma with a “dural tail” (arrow) on MRI with gadolinium contrast

блюдения за менингиомами [79, 80]. В этих целях можно прибегнуть к позитронно-эмиссионной томографии — ПЭТ (рис. 8) с использованием аналога соматостатинового рецептора, меченного 68-галлием (68-Ga-DOTATE), и 18-фторэтилтирозина (18-FET) [81].

Электроэнцефалограмма

Использование интраоперационного ЭЭГ-мониторинга коры при удалении опухолей постепенно вне-

дряется в клиническую практику. Его преимущество заключается в том, что под руководством коркового электрода могут быть определены точные границы резекции, удастся избежать остаточных эпилептогенных очагов, эффективно предотвратив послеоперационную трудноизлечимую эпилепсию и значительно ускорив восстановление пациента [82].

Несколько исследований показали, что наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ до отмены АЭП связано с рецидивом после отмены: отноше-

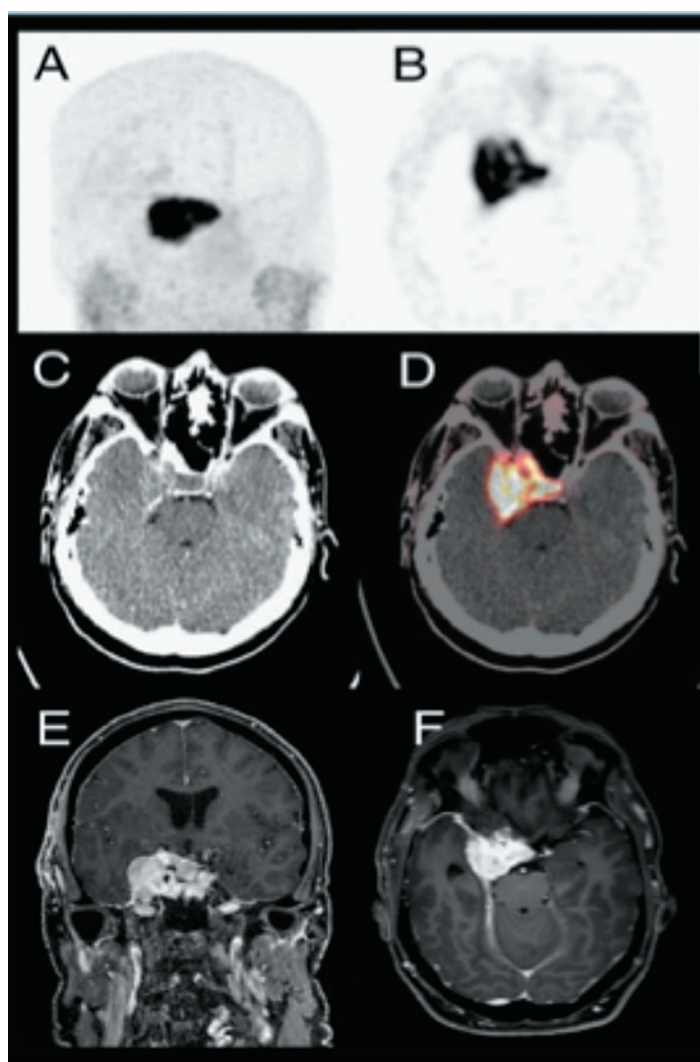


Рис. 8. Менингиома кавернозного синуса: а) ПЭТ-КТ в коронарной плоскости; в) ПЭТ-КТ в аксиальной плоскости; с) компьютерная томография в аксиальной плоскости; d) компьютерная томография и ПЭТ-КТ в аксиальной плоскости; е) МРТ T1-взвешенная с контрастным усилением в коронарной плоскости; ф) МРТ T1-взвешенная с контрастным усилением в аксиальной плоскости

Figure 8. Meningioma of the cavernous sinus: a) PET-CT in the coronary plane; c) PET-CT in the axial plane; c) computed tomography in the axial plane; d) computed tomography and PET-CT in the axial plane; e) T1-weighted contrast-enhanced MRI in the coronary plane; f) T1-weighted MRI with contrast enhancement in the axial plane

ние риска рецидива приступа составило 1,5 % [83]. Эпилептиформная активность на ЭЭГ является одним из основных предикторов рецидива приступа, однако остаются трудности с внедрением в рутинную клиническую практику данного метода. Также было предложено, чтобы ЭЭГ стала обязательной частью послеоперационных мероприятий для оценки факторов риска развития эпилепсии и возможного назначения противоэпилептических препаратов; необходимы дальнейшие крупные многоцентровые исследования в целях внедрения метода в клиническую практику [82].

ЛЕЧЕНИЕ МЕНИНГИОМ

На данный момент существует несколько способов лечения менингиом и ассоциированной с ними эпилепсии, которые включают в себя хирургическую резекцию, лучевую и медикаментозную терапию. Какой из способов предпочтительнее, зависит от локализации, размера опухоли и степени перитуморального отека, вовлечения в патологический процесс близлежащих сосудистых и нервных структур, а также коры головного мозга.

Для многих пациентов с бессимптомным течением опухоли необходимо регулярное наблюдение с использованием визуализации. Для прогрессирующих менингиом, которые сопровождаются проявлением клинических симптомов, стандартом лечения остается хирургическая резекция [2]. Однако возможность полной резекции может быть ограничена рядом факторов: локализация опухоли, вовлечение близлежащих венозных синусов твердой мозговой оболочки, артерий, черепных нервов, инвазия в структуры головного мозга и др. [84]. Хирургическое лечение более актуально, когда судороги становятся рефрактерными к двум или более противосудорожным препаратам, часто с усугубляющим раздражением коры от опухоли или перитуморального отека (PTE) [85].

В зависимости от локализации опухоли хирургический подход к резекции менингиом различен. Конвекситальные менингиомы относительно легко поддаются удалению, но составляют лишь около одной шестой от всех менингиом. Парасагиттальные опухоли являются поверхностными, но при этом более сложны для резекции, потому что они часто прорастают в верхний сагиттальный синус, кость и распространяются под надкостницей. Хирургическое лечение данной разновидности менингиом может иметь несколько степеней резекции, которые составляют широко используемую в клинической практике классификацию Simpson. При этом частота рецидива напрямую зависит

от тотальности удаления не только самой опухоли, но также гиперостоза и пораженного синуса, что соответствует Simpson I. Таким образом, чем меньше радикальность удаления опухоли, тем больше риск рецидива. Менингиомы основания черепа требуют более совершенных хирургических методов и подходов для безопасного доступа к опухоли без обширной ретракции тканей головного мозга и их повреждения [86]. В качестве альтернативы лучевую терапию следует рассматривать как предварительный подход к лечению, если вероятным исходом является субтотальная резекция [84].

Основная цель при хирургическом лечении менингиомы, как правило, состоит в уменьшении объемного эффекта и/или сокращении очагового неврологического дефицита, но устранение эпилептических приступов также является важной целью при лечении пациентов с эпилепсией, ассоциированной с менингиомой [87]. Поскольку у больных эпилепсией, связанной с опухолью, есть две основные хирургические цели — контроль над опухолью и контроль над приступами, — несколько авторов обсуждали, должен ли измениться хирургический подход в этих случаях [3, 16, 88]. Данное предложение особенно актуально при опухолях височной доли, которые чаще связаны с развитием эпилепсии, чем новообразования других локализаций. Хотя ясно, что контроль эпилептических приступов намного лучше после тотальной резекции, чем после субтотальной, но прогрессирование эпилепсии также бывает связано с глиозом, дисгенезией коры и склерозом гиппокампа, что может привести к продолжению приступов даже при массивной тотальной резекции первичного очага [89]. Таким образом, некоторые авторы выступают за более обширную резекцию в случаях эпилепсии, ассоциированной с менингиомой височной области, утверждая, что подобный подход обеспечивает лучший контроль над приступами [90–93].

В одном ретроспективном исследовании Giulioni и коллеги (2009) проанализировали исходы приступов у 28 пациентов, перенесших специализированную операцию по поводу глионейрональных опухолей, вызывающих височную эпилепсию. Половине больных была выполнена только резекция очага, в то время как другим — резекция поражения вместе с индивидуальной амигдалогиппокампэктомией и передней височной лобэктомией [92]. Контроль над приступами был значительно лучше у лиц, перенесших расширенную резекцию (93 % без приступов), по сравнению с теми, кто подвергся очаговой резекции (43 % без приступов), хотя размер выборки в этом исследовании является небольшим. Степень резекции при опухолях ви-

сочной доли низкой степени была дополнительно изучена в метаанализе, включающем 1181 пациента в 41 исследовании [86]. Субтотальная резекция повреждения привела к исчезновению приступов только у 43 % пациентов, 79 % — достигли этого результата при тотальной резекции, а 87 % — избавились от приступов с помощью резекции с гиппокампэктомией и/или передней височной лобэктомией [86].

Еще одним важным моментом в хирургии опухолевой эпилепсии является использование ЭКОГ для картирования эпилептогенной зоны. Большинство записей ЭКОГ при опухолевой эпилепсии выполняется интраоперационно: это может быть полезно, чтобы ограничить зону резекции [2].

Лучевая терапия

Лучевая терапия (ЛТ) используется в качестве адъювантной терапии (после резекции) и при рецидивах ранее удаленных менингиом. Применяются наружная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), стереотаксическая радиохирургия (SRS) и фракционная стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) [93].

Как правило, опухоли степени I по ВОЗ облучают дозой примерно 50 Гр, а опухоли степеней II–III по ВОЗ — до 60 Гр ежедневными дозами в течение 5–6 недель с помощью ДЛТ [2,94]. Хотя эти дозы используются в большинстве клинических исследований при облучении менингиом, оптимальная дозировка, особенно для опухолей степени II, строго не установлена.

Стереотаксическая радиохирургия (SRS) обычно применяется для опухолей < 30 мм в диаметре, которые непосредственно не сдавливают чувствительные к облучению структуры, такие как зрительная хиазма [95]. Основные токсические эффекты ДЛТ зависят от местоположения, но обычно включают очаговую алопецию, преходящие очаговые отеки; эндокринопатии, когнитивные нарушения, риск цереброваскулярных событий и/или вторичного злокачественного новообразования [2, 96].

Для адъювантной ЛТ целью лечения является предотвращение прогрессирования злокачественного новообразования и снижение частоты рецидивов. В случаях менингиом II степени (атипичная) и III степени (анapластическая) существует значительно больший риск рецидива и роль адъювантной ЛТ даже после массивной тотальной резекции велика [97, 98]. Важно отметить, что нет единого мнения о дозе и сроках адъювантной ЛТ для этих более агрессивных менингиом. Применение ЛТ рекомендуется при менингиомах с проявлением очаговых неврологических симптомов после опе-

рации при II и III степенях, больших (> 30 мм) или не полностью резецированных опухолях I степени [99, 100].

В двух ретроспективных исследованиях было обнаружено, что уменьшение размера опухоли после стереотаксической радиохирургии или гипофракционной стереотаксической лучевой терапии является прогностическим фактором долгосрочного контроля над опухолью через 5 и 10 лет. Безрецидивная пяти- и десятилетняя выживаемость составили 93,4 % и 95,7 % соответственно, при дозах выше 13 Гр [95]; дозы следует подбирать в зависимости от степени, размера и расположения опухоли. При рецидивирующих, множественных или обширных поражениях дистанционная лучевая терапия является стандартным методом с дозой до 70 Гр для менингиом II–III степеней.

Любой вид лучевой терапии может вызвать патологические изменения в мозге, включая демиелинизацию, аксональные повреждения, глиоз и сосудистые изменения, которые впоследствии могут вызвать отек и стать фактором развития эпилептогенного очага в мозге *de novo* или усугубить существующую эпилепсию [101]. Судороги могут проявиться спустя нескольких месяцев или несколько лет после лучевой терапии, поэтому пациенты должны быть проинформированы об этом, и в случае появления симптомов судорог им стоит немедленно обратиться к лечащему врачу для подбора противосудорожной терапии [102]. У больных, которым уже были назначены антиэпилептические препараты в качестве профилактики развития эпилепсии или при наличии приступов до лучевой терапии, увеличивается риск развития судорог впервые, связанный с ЛТ, или ухудшения картины уже имеющегося заболевания; в отношении этих лиц следует индивидуально рассмотреть сроки приема противосудорожной терапии и варианты увеличения сроков отмены антиэпилептических препаратов [103, 104].

В исследовании Zada и соавторов, в котором участвовало 116 пациентов, перенесших операцию «Гамма-нож» по поводу менингиомы, в течение 75 месяцев не наблюдалось эпилептических приступов [83]. Pollack и коллеги сообщили о 1,6 % новых или усугубившихся приступах после радиохирургии [94]. Hwang и соавторы провели исследование, в котором участвовали 133 пациента, лечившиеся с помощью стереотаксической радиохирургии в период с 2009 по 2016 годы. В течение этого периода наблюдения пострadioхирургический перитуморальный отек развился у 43 человек (29,9 %), вызвав связанные с этим судороги у 23 из них (16,0 %). Постradioхирургический перитумораль-

ный отек был доказан на МРТ, сделанной в период наблюдения за пациентами; перитуморальный отек не был зафиксирован только у 1 пациента с первым судорожным приступом через 4 месяца после стереотаксической радиохирургии, которому данный метод лечения был назначен для контроля над остаточной опухолью после субтотальной резекции менингиомы. Комбинация из нескольких препаратов АЭП была дана 8 больным (50,0 %), у которых развились приступы после радиохирургического лечения; монотерапия АЭП была назначена оставшимся пациентам. Пять человек (31,3 %) достигли контроля приступов с помощью применения АЭП; 3 (18,8 %) из них отказались от приема АЭП в течение периода наблюдения. Тем не менее, 11 пациентов (68,7 %) не смогли достичь контроля над судорогами с помощью АЭП. Основываясь на результатах данного исследования, авторы считают, что следует тщательно подбирать пациентов для стереотаксической радиохирургии и изучать возможности использования противосудорожных препаратов для предотвращения пострадиохирургических судорог, также необходим более долгий профилактический прием АЭП у больных после стереотаксической радиохирургии [105].

Медикаментозная терапия

В тех случаях, когда оперативное вмешательство невозможно либо из-за характеристик расположения опухоли, либо из-за противопоказаний к операции, таких как пожилой возраст и плохой функциональный статус, фармакологические вмешательства могут быть использованы для уменьшения частоты судорог у этих пациентов. Эпилепсия у лиц с опухолями головного мозга обычно является фокальной (или парциальной). При выборе противоэпилептического препарата из множества одобренных необходимо учитывать тип эпилепсии, индивидуальные особенности больного, определяемые возрастом, полом, сопутствующей патологией и текущей терапией [106, 107].

Лечение эпилепсии всегда начинается с назначения одного фармацевтического средства из группы противоэпилептических препаратов. Препаратами первой линии для монотерапии фокальной эпилепсии являются леветирацетам, карбамазепин, фенитоин и зонисамид, которые относятся к противоэпилептическим препаратам эффективности класса 1A [108]. Карбамазепин и фенитоин считаются наиболее эффективными при фокальной эпилепсии, за ними следует вальпроевая кислота. Преимуществами применения леветирацетама являются отсутствие лекарственного взаимодействия с другими препаратами, а также щадящее

влияние на когнитивные функции: 25 % пациентов, принимающих леветирацетам, не приводят жалоб на их нарушение [109, 110]. Однако примерно у 5 % больных развивается сонливость, тошнота/рвота, головная боль, бессонница, депрессия или агрессивное поведение, при которых обычно показана отмена леветирацетама [111]. Вальпроевая кислота является противосудорожным препаратом класса 1B, который одобрен для лечения фокальной эпилепсии; широко применяется при опухолях головного мозга, хотя в качестве побочных эффектов может вызывать повышенный аппетит и тремор [112]. Основную проблему при использовании вальпроевой кислоты представляет дозозависимый риск тромбоцитопении из-за прямого токсического воздействия на клетки-предшественники костного мозга [113, 114]. Вальпроевая кислота является единственным сильнодействующим противоэпилептическим средством, ингибирующим некоторые ферменты, что может увеличивать воздействие на органы фенobarбитала — за счет ингибирования CYP2C9, и ламотриджина — за счет ингибирования фермента UGT1A4. Также известно несколько вредных лекарственных взаимодействий вальпроевой кислоты с химиотерапевтическими агентами [115]. Стоит заметить, что кортикостероиды часто используются для лечения перитуморального отека, поэтому препараты, индуцирующие P450, увеличивают клиренс кортикостероидов, что ограничивает их эффективность [114]. Отсутствие индукции P450 является одним из преимуществ леветирацетама перед другими противоэпилептическими препаратами при лечении опухолевой эпилепсии [116].

В случае, если первая монотерапия дает недостаточный эффект и замена препарата оказалась неэффективной, то можно попробовать ввести дополнительный противоэпилептический препарат [117, 118]. Метаанализ показал, что леветирацетам и вальпроевая кислота в качестве дополнительного лекарственного препарата более эффективны по сравнению с другими противоэпилептическими средствами [119, 120]. В ретроспективном анализе наблюдалось прекращение приступов у 77,7 % пациентов, принимавших один леветирацетам, у 69,5 % — при монотерапии вальпроевой кислотой и у 60,3 % — при их комбинации, если какой-либо из препаратов не был эффективен [121]. При недостаточной эффективности вышеперечисленных препаратов в качестве дополнительных средств можно выбрать лакосамид, ламотриджин или зонисамид [108, 117, 122, 123]. Существует широкий диапазон сообщений об эффективности каждого отдельного противоэпилептического препарата:

Таблица 1. Характеристика противоэpileптических препаратов, применяемых при наличии эpileптических приступов у пациентов с менингиомой

Table 1. Characteristics of antiepileptic drugs used in the presence of epileptic seizures in patients with meningioma

Препарат	Тип приступов	Предпочтительная локализация менингиом при назначении АЭП	Механизм действия	Основные побочные эффекты	Работы, исследовавшие эффективность препаратов
Первое поколение					
Фенобарбитал	Фокальные и первично-, вторично- генерализованные тонико- клонические приступы	Препарат широкого спектра действия (при различной локализации менингиом)	Повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к ГАМК, приводит к раскрытию нейрональных каналов для ионов хлора	Астения, головокружение, общая слабость, атаксия, нистагм, парадоксальная реакция, агранулоцитоз, мегалобластная анемия, тромбоцитопения	Evan F, Joiner BA, Brett E, et al., 2018 [128]
Фенитоин	Фокальные и генерализованные тонико- клонические приступы; может усугубить миоклонические судороги	Расположение менингиомы в височной доле	Блокатор Na ⁺ -каналов	Дискразия крови, гепатит, токсический эпидермальный некролиз, волчаночноподобные реакции, гирсутизм	Evan F, Joiner BA, Brett E, et al., 2018 [128]
Карбамазепин	Фокальные и генерализованные тонико- клонические приступы; может усугубить миоклонические судороги	Расположение менингиомы в височной доле	Блокатор Na ⁺ -каналов	Лейкопения, гипонатриемия, токсический эпидермальный некролиз	Okudan ZV, et al., 2022 [129]
Вальпроевая кислота	Фокальные и генерализованные тонико- клонические приступы, абсансы и миоклонические судороги	Препарат широкого спектра действия (при различной локализации менингиом)	Агонисты ГАМК-рецепторов, блокаторы Na ⁺ -каналов, ингибиторы глутамата	Гепатотоксичность, тромбо- и нейтропения, тремор, увеличение массы тела, выпадение волос	Harward SC, Rolston JD, Englot DJ, 2020 [10]
Второе поколение					
Габапентин	Фокальные и генерализованные тонико- клонические приступы; может усугубить миоклонические судороги	Широкий спектр локализации	Блокатор кальциевых каналов P/Q-типа	Прибавка в весе (2–3 %), периферические отеки (2–8 %)	Zhao L, Zhao W, Hou Y, et al., 2020 [45]

Ламотриджин	Фокальные и генерализованные тонико- клонические приступы; может усугубить миоклонические судороги	В височной доле	Блокатор Na ⁺ -каналов	Сыпь, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром, головная боль, атаксия	Nevit SJ, Smith CT, Weston J, et al., 2018 [130]
Топирамат	Фокальные и генерализованные тонико- клонические приступы	Расположение менингиомы в лобной доле	Блокатор Na ⁺ -каналов, агонист ГАМК-рецепторов, блокатор рецепторов NMDA	Нарушение когнитивных функций, гепатотоксичность, камнеобразование	Liu YT, Chen GT, Huang YC, et al., 2020 [131]
Леветирацетам	Фокальные и генерализованные тонико-клонические приступы; может усугубить миоклонические судороги	При различной локализации менингиом	Связывание с синаптическим везикулярным белком 2A (SV2A)	Сонливость, астения, раздражительность, психоз	Ahmed RE, Tang H, Asemota A, et al., 2022 [1]
Окскарбазепин	Фокальные и генерализованные тонико- клонические приступы; может усугубить миоклонические судороги	Расположение менингиомы в височной доле	Блокатор Na ⁺ -каналов	Сонливость, головная боль, диплопия, токсический эпидермальный некролиз, угнетение костномозгового кровообращения, гипонатриемия	Ahmed RE, Tang H, Asemota A, et al., 2022 [1]
Третье поколение					
Лакосамид	Фокальные и генерализованные тонико- клонические приступы	Расположение менингиомы в височной доле	Блокатор медленных Na ⁺ -каналов	Головокружение, головная боль, тошнота, диплопия, снижение четкости зрения, когнитивные нарушения, кожные реакции	Ahmed RE, Tang H, Asemota A, et al., 2022 [1]
Перампанел	Фокальные и генерализованные тонико- клонические приступы	Расположение менингиомы в лобной доле	Антагонист AMPA-рецепторов	Головокружение, сонливость, повышенная утомляемость, головные боли, расстройство координации движений	Rossi J, Cavallieri F, Bassi MC, et al., 2023 [132]
Зонисамид	Фокальные и генерализованные тонико-клонические приступы, миоклонические судороги	Расположение менингиомы в лобной доле	Блокатор Na ⁺ -и Ca ⁺⁺ -каналов	Сонливость, атаксия, головокружение, камнеобразование	Ahmed RE, Tang H, Asemota A, et al., 2022 [1]

окскарбазепин в качестве монотерапии — 62,9 %; топирамат в виде монотерапии — 55,6 %; габапентин, прегабалин, тиагабин, зонисамид в качестве дополнительной терапии — 27,4–100 %; леветирацетам как в монотерапии, так и в качестве дополнения — от 47,4 % до 88 %; лакосамид в качестве дополнительного препарата — 42,9 % [124]. В настоящее время стандартные и новые испытания противозепилептических препаратов (SANAD) I и II представлены двумя крупнейшими рандомизированными открытыми исследованиями для подбора монотерапии у лиц с впервые диагностированной фокальной и генерализованной эпилепсией. При фокальной эпилепсии 1721 пациент получал карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, габапентин или топирамат в SANAD I, а 990 пациентов принимали ламотриджин, зонисамид или леветирацетам в SANAD II. В обоих исследованиях ламотриджин продемонстрировал более высокую эффективность, которая была основана, главным образом, на лучшей переносимости (9,7 % побочных эффектов у ламотриджина против 17,9 % у топирамата, 13,8 % у окскарбазепина, 13,2 % у карбамазепина и 9,2 % у габапентина) [125, 126]. Характеристики различных противозепилептических препаратов представлены в таблице 1 [111, 127].

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ПРИСТУПЫ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ МЕНИНГИОМЕ

Многочисленные исследования, проведенные за последние несколько десятилетий, изучали течение эпилепсии после резекции менингиомы. В этих исследованиях у 70 % пациентов было достигнуто полное избавление от приступов после операции, при этом отдельные показатели колебались от 19 % до 90 % [46, 133–136]. Можно предположить, что улучшенные микрохирургические методы и более ранняя диагностика способствовали тенденции к улучшению результатов с течением времени.

Послеоперационные осложнения, такие как инфекционное поражение, гематомы и гидроцефалия, могут еще больше увеличить отек головного мозга и увеличить риск развития эпилепсии [1]. Как и в случае эпилепсии в предоперационном периоде, наблюдается связь между локализацией опухоли и приступами в послеоперационном периоде; однако, в отличие от приступов до операции, расположение опухоли в основании черепа связано более часто с эпилепсией после резекции [3]. Это может быть вызвано более сложной хирургической тактикой при опухолях основания черепа, часто требующей большей ретракции тканей головного мозга, а также меньшей частотой тотальной ре-

зекции опухоли [137, 138]. Перитуморальный отек также влияет на исходы эпилепсии в послеоперационном периоде, потому что изменения тканей могут сохраняться после хирургического лечения, и дальнейшие исследования, связывающие анализ хирургических образцов с профилями послеоперационных приступов, могут улучшить способность прогнозировать развитие эпилепсии после резекции и в связи с чем может быть назначена профилактическая противозепилептическая терапия. Многочисленные исследования показали, что у пациентов с предоперационными приступами эпилепсии меньше шансов полностью избавиться от них, если менингиома связана со значительным перитуморальным отеком головного мозга [13, 139, 140]. Также была изучена связь между прогрессией опухоли и послеоперационными приступами эпилепсии; во многих случаях после рецидива опухоли у больных с предшествующей резекцией менингиомы наблюдалось возобновление эпилептических приступов [17, 46, 135, 136, 141].

Многие исследователи выступают за более широкое использование пред- и послеоперационной ЭЭГ у пациентов с менингиомой, чтобы помочь количественно оценить риск развития эпилепсии, потому что регистрация эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) позволяет прогнозировать риск развития приступов после резекции менингиомы [136].

Chaichana и другие ученые показали в своих исследованиях, что в их когорте пациентов резекция менингиомы привела к полному исчезновению приступов у 83 % больных с контролируемыми и у 59 % — с не контролируемыми противозепилептическими препаратами предоперационными приступами (2013). Это наблюдение позволяет предположить, что тяжесть приступов до операции предсказывает вероятность их сохранения после вмешательства.

Пациенты с менингиомой, у которых никогда не было приступов, имеют повышенный риск их развития после резекции опухоли. В различных клинических сериях сообщалось о частоте новых приступов в диапазоне от 0 % до 42,9 % [3]. Частота новых послеоперационных приступов оказалась ниже в самых последних хирургических исследованиях и составляла менее 5 % [142, 143].

Возникновение новых приступов после операции сподвигло многих предложить использование профилактических противозепилептических препаратов для всех людей во время операции по поводу менингиомы [144–146]. В нерандомизированном исследовании проводилось наблюдение за 180 пациентами без приступов, перенесших резекцию

конвекситальной менингиомы: 51 человек получал профилактические противоэпилептические препараты и 129 — их не получали. Только у одного больного развились послеоперационные эпилептические приступы, и он получал профилактическую терапию [10]. Для лучшего отбора пациентов и использования противоэпилептических препаратов в послеоперационном периоде была попытка применить систему оценки STAMPE в лечении эпилепсии у лиц с менингиомой [136]. Была предложена простая система оценки, состоящая из возможных факторов риска, таких как сенсомоторный дефицит, прогрессирование опухоли, возраст < 55 лет, серьезные хирургические осложнения, предоперационные приступы эпилепсии, послеоперационная ЭЭГ с эпилептиформной активностью и отек головного мозга. При этом риск судорог после резекции менингиомы повышался у пациентов с оценкой STAMPE 3 и более [147].

В указанных выше исследованиях и других более ранних работах не поддерживается использование профилактических противоэпилептических препаратов у пациентов с менингиомой без эпилепсии в анамнезе, но если учесть тот факт, что перитуморальный отек чаще других факторов связан с развитием эпилепсии, то можно рассмотреть возможность профилактического применения противоэпилептических препаратов именно у данной группы лиц [148–151]. Также продолжительность профилактического лечения противоэпилептическими препаратами должна быть строго ограниченной, если у пациента отсутствуют приступы; для установления этого промежутка времени необходимы более расширенные исследования.

Еще один важный вопрос, требующий более подробного изучения, связан с тем, что необходимо установить сроки отмены противоэпилептических препаратов. В серии исследований Chaichana и коллеги продемонстрировали, что 40 % пациентов с медикаментозно контролируемыми приступами эпилепсии, развившимися до операции, и 22 % пациентов с эпилепсией, которая не контролировалась медикаментозно до операции (препараты данным больным были назначены после резекции менингиомы), смогли отказаться от противоэпилептической терапии через 27 месяцев после операции [46]. Эти данные свидетельствуют о том, что для некоторых больных с эпилепсией, связанной с менингиомой, противоэпилептические препараты будут назначены на ограниченный срок до хирургической резекции или после нее; другим людям может потребоваться пожизненная терапия противоэпилептическими препаратами даже после тотальной резекции опухоли.

В подтверждение вышесказанного хотелось бы привести один клинический случай пациента с менингиомой, приступы у которого рецидивировали, несмотря на тотальное удаление опухоли.

Описание случая: пациент 58 лет 25.04.2014 госпитализирован в экстренном порядке в нейрохирургическое отделение СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» с наличием в анамнезе судорожного припадка. На момент поступления состояние удовлетворительное, явления дизартрии, горизонтальный нистагм, слабость конвергенции. Проба Барре слева +, симптом Бабинского слева +. На КТ головного мозга объемное образование левой гемисферы (в межполушарной щели) 17*15*26 мм, накапливающее контраст, окруженное перифокальным пальмарным отеком. Предварительный диагноз: менингиома левой теменной доли. Была выполнена декомпрессионная трепанация черепа в левой теменно-затылочной области с удалением менингиомы по Simpson II. Диагноз на основании патогистологического исследования: менинготелиоматозная менингиома.

Через две недели выполнена пластика трепанационного окна титановой пластиной. В послеоперационном периоде проведен курс дегидратационной, ноотропной, антибактериальной терапии. Дренаж удален на 2-е сутки.

КТ-контроль: состояние после удаления менингиомы, мозговое вещество расправилось, смещения срединных структур нет. Неврологическая симптоматика нивелировалась. Рекомендовано: Депакин Хроно 300 мг на ночь постоянно, МРТ контроль через 6 месяцев.

Спустя 8 лет от первой госпитализации по поводу эпилептических приступов 01.11.2022 пациент поступил в Клинику им. Э. Э. Эйхвальда с поставленным после консультации невролога-эпилептолога диагнозом: локально обусловленная симптоматическая эпилепсия с простыми и сложными парциальными вторично-генерализованными судорожными тонико-клоническими эпилептическими припадками, срыв ремиссии (от 21.08.2022).

Было рекомендовано:

1. Повышение дозы Депакин Хроно до 1500 мг/сут.
2. Назначение трилептала 1200 мг/сут.
3. МРТ головного мозга с контрастным усилением.
4. ЭЭГ-контроль через 2–3 месяца.
5. Наблюдение нейрохирурга.

При повторном приеме в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 12.10.2023 был назначен постоянный длительный прием Депакин

Хроно 1500 мг/сут, трилептала 1200 мг/сут, МРТ контроль 1 раз в год, ЭЭГ контроль 1 раз в 6 месяцев. Повторная консультация по показаниям и в динамике с результатами исследований.

Таким образом, основываясь на данном клиническом случае, можно сделать ряд выводов:

1. Срыв ремиссии произошел у пациента несмотря на тотальное удаление менингиомы по Simpson II и постоянный прием противоэpileптического препарата Депакин Хроно 300 мг, что, по нашим предположениям, связано с недостаточной для данного больного дозой препарата. Поэтому неврологом-эpileптологом было принято решение повысить дозировку Депакин Хроно и добавить второй ПЭП (трилептал).

2. Спустя год соблюдения последних рекомендаций по приему противоэpileптических препаратов в связи с отсутствием за это время рецидивов эpileптических приступов было принято решение продолжить постоянный длительный прием назначенных ПЭП.

Все вышесказанное заставляет предположить, что правильная дозировка и постоянный прием не менее 2 противоэpileптических препаратов в послеоперационном периоде с динамическим контролем приступов по ЭЭГ каждые 3 месяца помогут избежать рецидива судорожных припадков и, возможно, сократить срок противоэpileптической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Менингиомы являются одной из наиболее распространенных первичных опухолей центральной нервной системы и часто связаны с развитием эpileпсии. Эpileпсия — это инвалидизирующее заболевание, которое снижает качество жизни человека, поэтому контроль приступов является важной целью лечения данной группы пациентов. Такие факторы, как перитуморальный отек, более молодой возраст, мужской пол, отсутствие головной боли и локализация опухоли вне основания черепа, часто связаны с развитием эpileпсии в предоперационном периоде, и таким пациентам назначают противоэpileптическую терапию для уменьшения частоты приступов до хирургического лечения. У большинства этих лиц резекция менингиомы приводит к исчезновению эpileпсии, но для некоторых больных с непрекращающимися приступами или тех, у кого развились приступы эpileпсии впервые после операции, контроль эpileпсии с помощью противоэpileптической терапии имеет решающее значение. На данный момент продолжается изучение данной проблемы: например, рандомизирован-

ное контролируемое исследование STOP ‘ЕМ с датой окончания в сентябре 2027 года [152].

Таким образом, необходимо более подробное изучение причин эpileптических приступов и их соответствующего хирургического и медикаментозного лечения у пациентов с менингиомой, а также критериев назначения противоэpileптической терапии, времени ее начала и окончания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ahmed RE, Tang H, Asemota A, et al. Meningioma Related Epilepsy- Pathophysiology, Pre/postoperative Seizures Predicators and Treatment J Front. Oncol. 2022; 12. [https://doi: 10.3389/fonc.2022.905976](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.905976).
2. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, et al. An overview of meningiomas. J Future Oncology. 2018;14(21):2161–2177. [https://doi: 10.2217/fon-2018-0006](https://doi.org/10.2217/fon-2018-0006).
3. Englot DJ, Magill ST, Han SJ, et al. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg. 2016 Jun;124(6):1552–61. [https://doi: 10.3171/2015.4.JNS142742](https://doi.org/10.3171/2015.4.JNS142742). Epub. 2015 Dec 4.
4. Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. Lancet Neurol. 2004. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00680-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00680-5)
5. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. Lancet Neurol. 2007. [https://doi: 10.1016/S1474-4422\(07\)70103-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70103-5).
6. Jacoby A, Wang W, Vu TD, et al. Meanings of epilepsy in its sociocultural context and implications for stigma: findings from ethnographic studies in local communities in China and Vietnam. Epilepsy Behav. 2008;12(2):286–97. [https://doi: 10.1016/j.yebeh.2007.10.006](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.10.006).
7. Chaichana KL, Parker SL, Olivi A, et al. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas Clinical article. J Neurosurg. 2009. 111(2):282–92. [https://doi: 10.3171/2009.2.JNS081132](https://doi.org/10.3171/2009.2.JNS081132).
8. Ruda R, Trevisan E, Soffietti R, et al. Epilepsy and brain tumors. Curr Opin Oncol. 2010;22(6):611–20. [https://doi: 10.1097/CCO.0b013e328333de99d](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328333de99d).
9. Sizoo EM, Braam L, Postma TJ, et al. Symptoms and problems in the end-of-life phase of high-grade glioma patients. NeuroOncol. 2010;12(11):1162–6. [https://doi: 10.1093/neuonc/nop045](https://doi.org/10.1093/neuonc/nop045). Epub 2010 Jan 27.
10. Harwards S-C, Rolston J-D, Englot D-J, et al. Seizures in meningioma. J Handbook of Clinical

Neurology. 2020;170:187–200. [https://doi: 10.1016/B978-0-12-822198-3.00053-7](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822198-3.00053-7).

11. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al. Genomic Analysis of Non-NF2 Meningiomas Reveals Mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Jay Cooke, Private Banker*. 2014;339 (March):1077–1081. [https://doi: 10.1126/science.1233009](https://doi.org/10.1126/science.1233009). Epub 2013 Jan 24.

12. Gupte TP, Li C, Jin L, et al. Clinical and genomic factors associated with seizures in meningiomas. *J Neurosurg*. 2020;35(3):835–844. [https://doi: 10.3171/2020.7.JNS201042](https://doi.org/10.3171/2020.7.JNS201042).

13. Lieu AS, Howng SL, et al. Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res*. 2000;38(1):45–52. [https://doi: 10.1016/S0920-1211\(99\)00066-2](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(99)00066-2).

14. Chen WC, Magill ST, Englot DJ, et al. Factors associated with pre- and postoperative seizures in 1033 patients undergoing supratentorial meningioma resection. *Neurosurgery*. 2017;(81):297–306. [https://doi: 10.1093/neuros/nyx001](https://doi.org/10.1093/neuros/nyx001).

15. Baumgarten P, Sarlak M, Baumgarten G, et al. Focused review on seizures caused by meningiomas. *Epilepsy Behav*. 2018;88:146–151. [https://doi: 10.1016/j.yebeh.2018.09.002](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.002).

16. Chozick BS, Reinert SE, Greenblatt SH. Incidence of seizures after surgery for supratentorial meningiomas: a modern analysis. *J Neurosurg*. 1996(84):382–386. [https://doi: 10.3171/jns.1996.84.3.0382](https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.3.0382).

17. Chow SY, Hsi MS, Tang LM, et al. Epilepsy and intracranial meningiomas. *Chin Med J, Free China*. 1995;(55):151–155.

18. Hebert AM, DuBoff B, Casaletto JB, et al. Merlin/ERM proteins establish cortical asymmetry and centrosome position. *J Genes Dev*. 2012;26:2709–2723. [https://doi: 10.1101/gad.194027.112](https://doi.org/10.1101/gad.194027.112).

19. Linsler S, Kraemer D, Driess C, et al. Molecular Biological Determinations of Meningioma Progression and Recurrence. *PLoS ONE*. 2014; 9(4):1–8. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0094987](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094987)

20. van Diessen E, Diederer SJ, Braun KP, et al. Functional and Structural Brain Networks in Epilepsy: What Have We Learned? *Epilepsia*. 2013;54(11):1855–65. [https://doi: 10.1111/epi.12350](https://doi.org/10.1111/epi.12350).

21. Mehta N, Bhagwati S, Parulekar G. Meningiomas in Children: A Study of 18 Cases. *J Pediatr Neurosci*. 2009;4(2):61–5. [https://doi: 10.4103/1817-1745.57322](https://doi.org/10.4103/1817-1745.57322).

22. Smith MJ, et al. Germline and somatic mutations in meningiomas. *J Cancer Genet*. 2015;208(4):107–114. [https://doi: 10.1016/j.cancergen.2015.02.003](https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2015.02.003).

23. Sievers P, Sill M, Blume C, et al. Clear cell meningiomas are defined by a highly distinct DNA methylation profile and mutations in SMARCE1. *J Acta Neuropathol*. 2021;141(2):281–290. [https://doi: 10.1007/s00401-020-02247-2](https://doi.org/10.1007/s00401-020-02247-2).

24. Harmanci AS, Youngblood MW, Clark VE, et al. Integrated genomic analyses of de novo pathways underlying atypical meningiomas. *J Nat Commun*. 2017;8:14433. [https://doi: 10.1038/ncomms14433](https://doi.org/10.1038/ncomms14433).

25. Fiorentini E, Giunti L, Rita A, et al. SMARCE1-related meningiomas: A clear example of cancer predisposing syndrome. *European Journal of Medical Genetics*. 2023;66(7). [https://doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104784](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2023.104784).

26. Clark VE, Harmanci AS, Bai H, et al. Recurrent somatic mutations in POLR2A define a distinct subset of meningiomas. *J Nature Genetics*. 2016;48(10):1253–1259. [https://doi: 10.1038/ng.3651](https://doi.org/10.1038/ng.3651).

27. Okano A, Miyawaki S, Hongo H, et al. Associations of pathological diagnosis and genetic abnormalities in meningiomas with the embryological origins of the meninges. *J Scientific Reports*. 2021;11(1):6987. [https://doi: 10.1038/s41598-021-86298-9](https://doi.org/10.1038/s41598-021-86298-9).

28. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al. Genomic Analysis of Non-NF2 Meningiomas Reveals Mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Jay Cooke, Private Banker*. 2014;339 (March):1077–1081. [https://doi: 10.1126/science.1233009](https://doi.org/10.1126/science.1233009).

29. Sablina A, Najm P, Zhao P, et al. Loss of TRAF7 and KLF4 cooperate to activate the RAS-like GTPase signaling and promote meningioma. *Department of Oncology*. 2021;81(16):4218–4229. [https://doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3669](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-3669).

30. Proctor DT, Ramachandran S, Lama S, et al. Towards Molecular Classification of Meningioma: Evolving Treatment and Diagnostic Paradigms. *World Neurosurgery*. 2018;119:366–373. [https://doi: 10.1016/j.wneu.2018.08.019](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.019).

31. Evans PM, Liu C. Roles of Krüppel-like factor 4 in normal homeostasis, cancer and stem cells. *J Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2008;40(7):554–64. [https://doi: 10.1111/j.1745-7270.2008.00439.x](https://doi.org/10.1111/j.1745-7270.2008.00439.x).

32. Gamper AM, Qiao X, Kim J, et al. Regulation of KLF4 turnover reveals an unexpected tissue-specific role of pVHL in tumorigenesis. *J Mol Cell*. 2012;45:233–243. [https://doi: 10.1016/j.molcel.2011.11.031](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.11.031).

33. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *J Cell*. 2007;131:861–872. [https://doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019](https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019).

34. Tang HL, Zhu HD, Wang XC, et al. KLF4 is a tumor suppressor in anaplastic meningioma stem-like cells and human meningiomas. *J Mol Cell Biol*. 2017;9:315–324. [https://doi: 10.1093/jmcb/mjx023](https://doi.org/10.1093/jmcb/mjx023).

35. Reuss DE, Piro RM, Jones DTW, et al. Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations. *J Acta Neuropathol*. 2013;125:351–358. [https://doi: 10.1007/s00401-013-1093-x](https://doi.org/10.1007/s00401-013-1093-x).

36. Regelsberger J, Hagel C, Emami P, et al. Secretory meningiomas: a benign subgroup causing life-threatening

complications. *J Neuro-Oncology*. 2009;11:819–824. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-109>.

37. Patil CG, Veeravagu A, Lad SP, et al. Craniotomy for resection of meningioma in the elderly: a multicentre, prospective analysis from the National Surgical Quality Improvement Program. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:502–505. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.185074>.

38. Spreckelsen N, Waldt N, Poetschke R, et al. KLF4K409Q-mutated meningiomas show enhanced hypoxia signaling and respond to mTORC1 inhibitor treatment. *J Acta Neuropathologica Communications* 2020;(41). <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00912-x>.

39. Coy S, Rashid R, Stemmer-Rachamimov A, et al. An update on the CNS manifestations of neurofibromatosis type 2 [Internet]. *Acta Neuropathol*. 2020;139:643–65. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02029-5>.

40. Zhang C, Wang Y, Wang X, et al. Sporadic meningioangiomatosis with and without meningioma: analysis of clinical differences and risk factors for poor seizure outcomes. *Acta Neurochir*. 2015;157:841–53. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2375-y>.

41. Kim NR, Choe G, Shin SH, et al. Childhood meningiomas associated with meningioangiomatosis: Report of five cases and literature review. *Neuropathol. Appl Neurobiol*. 2002;28:48–56. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2990.2002.00365.x>.

42. Perry A, Kurtkaya-Yapici Ö, Scheithauer BW, et al. Insights into meningioangiomatosis with and without meningioma: A clinicopathologic and genetic series of 24 cases with review of the literature. *Brain Pathol*. 2005;15:55–65. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2005.tb00100.x>.

43. Kim NR, Cho SJ, Suh YL. Allelic loss on chromosomes 1p32, 9p21, 13q14, 16q22, 17p, and 22q12 in meningiomas associated with meningioangiomatosis and pure meningioangiomatosis. *J Neurooncol*. 2009;94:425–30. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9879-3>.

44. Yazaki T, Manz HJ, Rabkin SD, Martuza RL. Treatment of human malignant meningiomas by G207, a replication-competent multmutated herpes simplex virus 1. *Cancer Res*. 1995;55:4752–6.

45. Zhao L, Zhao W, Hou Y, et al. An Overview of Managements in Meningiomas. *J Neuro-Oncology and Neurosurgical Oncology* 2020;10:1523. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01523>.

46. Chaichana KL, Pendleton C, Zaidi H, et al. Seizure control for patients undergoing meningioma surgery. *World Neurosurg*. 2013;79(3–4):515–24. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.02.051>.

47. Ferrante L, Acqui M, Artico M, et al. Cerebral meningiomas in children. *Childs Nerv Syst*. 1989;(5):83–86.

48. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J. Neurooncol*. 2010;99(3):307–314.

49. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*. 2002;(43):1402–1409. <https://doi.org/10.1007/BF00571115>.

50. Hamasaki T, Yamada K, Yano S, et al. Higher incidence of epilepsy in meningiomas located on the premotor cortex: a voxel-wise statistical analysis. *Acta Neurochir*. 2012;(154): 2241–2249. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1511-1>.

51. Hamasaki T, Yamada K, Kuratsu J-i. Seizures as a presenting symptom in neurosurgical patients: a retrospective single-institution analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 115: 2336–2340. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.08.016>.

52. Bogdanovic I, Ristic A, Ilic R, et al. Factors associated with preoperative and early and late postoperative seizures in patients with supratentorial meningiomas. *Epileptic Disord*. 2023 Apr;25(2):244–254. DOI: 10.1002/epd2.20021. Epub 2023 May 6. PMID:36939715.

53. Pistolesi S, Fontanini G, Camacci T, et al. Meningioma-associated brain oedema: the role of angiogenic factors and pial blood supply. *J Neurooncol*. 2002;(60):159–164. <https://doi.org/10.1023/a:1020624119944>.

54. Kim OJ, Yong Ahn J, Chung YS, et al. Significance of chronic epilepsy in glial tumors and correlation with surgical strategies/ *J Clin Neurosci*. 1990.11(7):702–5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2003.09.018>.

55. Haglund MM, Berger MS, Kunkel DD, et al. Changes in gamma-aminobutyric acid and somatostatin in epileptic cortex associated with low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 1992;(77):209–216. <https://doi.org/10.3171/jns.1992.77.2.0209>.

56. Kawaguchi T, Kameyama S, Tanaka R. Peritumoral edema and seizure in patients with cerebral convexity and parasagittal meningiomas. *Neurol Med Chir*. 1996;36(8):568–73. <https://doi.org/10.2176/nmc.36.568>.

57. Lobato RD, Alday R, Gomez PA, et al. Brain oedema in patients with intracranial meningioma. Correlation between clinical, radiological, and histological factors and the presence and intensity of oedema. *Acta Neurochir*. 1996;138(5):485–93; discussion 493–4. <https://doi.org/10.1007/BF01411166>.

58. Simis A, Pires de Aguiar PH, Leite CC, et al. Peritumoral brain edema in benign meningiomas: correlation with clinical, radiologic, and surgical factors and possible role on recurrence. *Surg Neurol*. 2008;70(5):471–7; discussion 477. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2008.03.006>.

59. Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral

- changes. *Neurosurg Rev.* 2009 Jul;32(3):275–84; discussion 284–6. [https://doi: 10.1007/s10143-009-0191-7](https://doi.org/10.1007/s10143-009-0191-7).
60. Ruda` R, Trevisan E, Soffietti R, et al. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 2010 Nov;22(6):611–20. [https://doi:10.1097/CCO.0b013e32833de99d](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32833de99d).
61. Chan PH, Fishman RA, Lee JL, et al. Effects of excitatory neurotransmitter amino acids on swelling of rat brain cortical slices. *J Neurochem.* 1979 Dec;33(6):1309–15. [https://doi: 10.1111/j.1471-4159.1979.tb05278.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1979.tb05278.x).
62. Fishman RA, Chan PH, et al. Metabolic basis of brain edema. *Adv Neurol.* 1980;28:207–15.
63. Yuen TI, Morokoff AP, Bjorksten A, et al. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas. *Neurology.* 2012 Aug 28;79(9):883–9. [https://doi: 10.1212/WNL.0b013e318266fa89](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318266fa89).
64. Yoshioka H, Hama S, Taniguchi E, et al. Peritumoral brain edema associated with meningioma: influence of vascular endothelial growth factor expression and vascular blood supply. *Cancer.* 1999 Feb 15;85(4):936–44. [https://doi:10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990215\)85:4<936::aid-cnrcr23>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990215)85:4<936::aid-cnrcr23>3.0.co;2-j).
65. Nordqvist AC, Smurawa H, Mathiesen T. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in meningiomas associated with different degrees of brain invasiveness and edema. *J Neurosurg.* 2001 Nov;95(5):839–44. [https://doi: 10.3171/jns.2001.95.5.0839](https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.5.0839).
66. Ng WH, Hy JW, Tan WL, et al. Aquaporin-4 expression is increased in edematous meningiomas. *J Clin Neurosci.* 2009 Mar;16(3):441–3. [https://doi: 10.1016/j.jocn.2008.04.028](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2008.04.028).
67. Murakoshi H, Wang H, Yasuda R. Local, persistent activation of Rho GTPases during plasticity of single dendritic spines. *Nature.* 2011 Apr 7;472(7341):100–4. [https://doi: 10.1038/nature09823](https://doi.org/10.1038/nature09823).
68. Iwado E, Ichikawa T, Kosaka H, et al. Role of VEGF and matrix metalloproteinase-9 in peritumoral brain edema associated with supratentorial benign meningiomas. *Neuropathology.* 2012 Dec;32(6):638–46. [https://doi: 10.1111/j.1440-1789.2012.01312.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2012.01312.x).
69. Lambert N, Hindy NE, Adler C, et al. Expression of aquaporin 5 and the AQP5 polymorphism A (-1364) C in association with peritumoral brain edema in meningioma patients. *J Neurooncol.* 2013 Apr;112(2):297–305. [https://doi: 10.1007/s11060-013-1064-z](https://doi.org/10.1007/s11060-013-1064-z).
70. Nassehi D, et al. Intracranial meningiomas, the VEGF-A pathway, and peritumoral brain oedema. *Dan Med J.* 2013 Apr;60(4):B4626.
71. Fried I, Kim JH, Spencer DD. Limbic and neocortical gliomas associated with intractable seizures: a distinct clinicopathological group. *Neurosurgery.* 1994 May;34(5):815–23; discussion 823–4. [https://doi: 10.1227/00006123-199405000-00005](https://doi.org/10.1227/00006123-199405000-00005).
72. Liigant A, Haldre S, Oun A, et al. Seizure disorders in patients with brain tumors. *Eur Neurol.* 2001;45:46–50. [https://doi: 10.1159/000052089](https://doi.org/10.1159/000052089).
73. Lynam LM, Lyons MK, Drazkowski JF, et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007 Sep;109(7):634–8. [https://doi: 10.1016/j.clineuro.2007.05.017](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2007.05.017).
74. Lee JW, Wen PY, Hurwitz S, et al. Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. *Arch Neurol.* 2010 Mar;67(3):336–42. [https://doi: 10.1001/archneurol.2010.2](https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.2).
75. Engel J, Bragin A, Staba R, et al. High-frequency oscillations: what is normal and what is not? *Epilepsia.* 2009 Apr;50(4):598–604. [https://doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01917.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01917.x).
76. Kukanov KK, Ushanov VV, Zabrodskaya YuM, et al. Ways to personalize the treatment of patients with recurrent and continued growth of intracranial meningiomas. *Russian Journal of Personalized Medicine.* 2023;3(3):48–63. In Russian [Куканов К.К., Ушанов В.В., Забродская Ю.М. и др. Пути персонализации лечения пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(3):48–63]. <https://doi.org/10.18705/2782-38062023-3-3-48-63>.
77. Watts J, Box G, Galvin A, et al. Magnetic resonance imaging of meningiomas: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2014;5(1):113–122. [https://doi: 10.1007/s13244-013-0302-4](https://doi.org/10.1007/s13244-013-0302-4).
78. Rutten I, Cabay J-E, Withofs N, et al. PET/CT of skull base meningiomas using 2-18F-fluoro-L-tyrosine: initial report. *J. Nucl. Med.* 2007;48(5):720–725. [https://doi:10.2967/jnumed.106.038216](https://doi.org/10.2967/jnumed.106.038216).
79. Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, et al. Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. *J. Nuc. Med.* 2015;56(3):347–353. [https://doi: 10.2967/jnumed.114.149120](https://doi.org/10.2967/jnumed.114.149120).
80. Afshar-Oromieh A, Wolf MB, Kratochwil C, et al. Comparison of 68Ga-DOTATOC-PET/CT and PET/MRI hybrid systems in patients with cranial meningioma: initial results. *Neuro-oncology.* 2015;17(2):312–319. [https://doi: 10.1093/neuonc/nou131](https://doi.org/10.1093/neuonc/nou131).
81. Bosnyak E, Kamson DO, Guastella AR, et al. Molecular imaging correlates of tryptophan metabolism via the kynurenine pathway in human meningiomas. *Neuro-oncology.* 2015;17(9):1284–1292. [https://doi: 10.1093/neuonc/nov098](https://doi.org/10.1093/neuonc/nov098).
82. Benbadis SR, Beniczky S, Bertram E, et al. The role of EEG in patients with suspected epilepsy. *Seminars in Epileptology.* 2020 Apr 1;22(2):143–155. [https://doi: 10.1684/epd.2020.1151](https://doi.org/10.1684/epd.2020.1151).

83. Tatum WO, Rubboli G, Kaplan PW, et al. Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. *ClinNeurophysiol.* 2018 May;129(5):1056–1082. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.01.019>.
84. Zada G, Başkaya MK, Shah MV. Introduction: surgical management of skull base meningiomas. *Neurosurg. Focus.* 2017 Oct;43(VideoSuppl2): Intro. <https://doi.org/10.3171/2017.10.FocusVid.Intro>.
85. Peart R, Melnick K, Cibula J, et al. Clinical management of seizures in patients with meningiomas: Efficacy of surgical resection for seizure control and patient-tailored postoperative anti-epileptic drug management. *Neurooncol Adv.* 2023 Jun 3;5(Suppl 1):i58–i66. <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdac136>.
86. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, et al. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia.* 2012 Jan;53(1):51–7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03269.x>.
87. Oya S, Kawai K, Nakatomi H, Saito N. Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO grade I meningiomas. *J. Neurosurg.* 2012;117(1):121–128. <https://doi.org/10.3171/2012.3.JNS111945>.
88. Ramamurthi B, Ravi B, Ramachandran. Convulsions with meningiomas: incidence and significance. *SurgNeurol.* 1980 (14):415–416.
89. Sun SQ, Hawasli AH, Huang J, et al. An evidence-based treatment algorithm for the management of WHO grade II and III meningiomas. *Neurosurg. Focus.* 2015;38(3):1–11. <https://doi.org/10.3171/2015.1.FOCUS14757>.
90. Jooma R, Yeh HS, Privitera MD, et al. Lesionectomy versus electrophysiologically guided resection for temporal lobe tumors manifesting with complex partial seizures. *J Neurosurg.* 1995;83:231–236. <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.2.0231>.
91. Bilginer B, Yalnizoglu D, Soylemezoglu F, et al. Surgery for epilepsy in children with dysembryoplastic neuroepithelial tumor: clinical spectrum, seizure outcome, neuroradiology, and pathology. *Childs Nerv. Syst.* 2009;25:485–491. <https://doi.org/10.1007/s00381-008-0762-x>.
92. Giulioni M, Rubboli G, Marucci G, et al. Seizure outcome of epilepsy surgery in focal epilepsies associated with temporomesial glioneuronal tumors: lesionectomy compared with tailored resection. *J Neurosurg.* 2009;111:1275–1282. <https://doi.org/10.3171/2009.3.JNS081350>.
93. Walcott BP, Nahed BV, Brastianos PK, Loeffler JS. Radiation treatment for WHO grade II and III meningiomas. *Front. Oncol.* 2013;3:227. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00227>.
94. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, et al. Stereotactic radiosurgery of World Health Organization grade II and III intracranial meningiomas: treatment results on the basis of a 22-year experience. *Cancer.* 2012;118(4):1048–1054. <https://doi.org/10.1002/cncr.26362>.
95. Sheehan JP, Cohen-Inbar O, Ruangkanchanasetr R, et al. Post-radiosurgical edema associated with parasagittal and parafalcine meningiomas: a multicenter study. *J. Neurooncol.* 2015;125(2):317–324. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1911-1>.
96. Sheehan JP, Starke RM, Kano H, et al. Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: a multicenter study. *J. Neurosurg.* 2015;122(6):1479–1489. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS14139>.
97. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery.* 2009;64(1):56–60. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000330399.55586.63>.
98. Komotar RJ, Iorgulescu JB, Raper DMS, et al. The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas. *J. Neurosurg.* 2012;117(4):679–68. <https://doi.org/10.3171/2012.7.JNS112113>.
99. Dziuk TW, Woo S, Butler EB, et al. Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J. Neurooncol.* 1998;37(2):177–188. <https://doi.org/10.1023/a:1005853720926>.
100. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):e383–e391. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30321-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30321-7).
101. Tang Y, Li Y, Luo D, et al. Epilepsy related to radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Epilepsy Res.* 2011 Sep;96(1–2):24–8. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.04.010>.
102. Grewal J, Grewal HK, Forman AD, et al. Seizures and epilepsy in cancer: etiologies, evaluation, and management. *J Curr Oncol Rep.* 2008 Jan;10(1):63–71. <https://doi.org/10.1007/s11912-008-0010-2>.
103. van Breemen MSM, Rijsman RM, Taphoorn MJB, et al. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol.* 2009 Sep;256(9):1519–26. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5156-9>.
104. Smart D. Radiation toxicity in the central nervous system: mechanisms and strategies for injury reduction. *J Semin Radiat Oncol.* 2017 Oct;27(4):332–339. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2017.04.006>.
105. Hwang K, Kim DG, Paek SH, et al. Seizures After Stereotactic Radiosurgery for Benign Supratentorial Meningiomas: An Uncontrollable Type of Seizure? *J World Neurosurgery.* 2019 Mar; 123:e549–e556. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.11.211>.
106. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of

Neurology. Neurology. 2000;54:1886–1893. <https://doi:10.1212/wnl.54.10.1886>.

107. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO* Task Force. *Eur. J Neurol.* 2010;17:1124–1133. <https://doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x>.

108. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013; 54:551–563. <https://doi:10.1111/epi.12074>.

109. Helmstaedter C, Witt J-A. The effects of levetiracetam on cognition: a non-interventional surveillance study. *Epilepsy and Behavior.* 2008 Nov;13(4):642–9. <https://doi:10.1016/j.yebeh.2008.07.012>.

110. deGroot M, Douw L, Sizoo EM, et al. Levetiracetam improves verbal memory in high-grade glioma patients. *NeuroOncol.* 2013;15:216–223. <https://doi:10.1093/neuonc/nos288>.

111. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ, et al. Epilepsy and brain tumors. *J Handbook of Clinical Neurology.* 2016;134:267–85. <https://doi:10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5>.

112. Tinchon A, Oberndorfer S, Marosi C, et al. Haematological toxicity of Valproic acid compared to Levetiracetam in patients with glioblastoma multiforme undergoing concomitant radio-chemotherapy: a retrospective cohort study. *J Neurol.* 2015;(262):179–186. <https://doi:10.1007/s00415-014-7552-z>.

113. Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM, et al. Nitrosourea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: Increase of haematologic toxicity. *Ann. Oncol.* 2001;12(2):217–219. <https://doi:10.1023/a:1008331708395>.

114. Simo M, Velasco R, Graus F, et al. Impact of antiepileptic drugs on thrombocytopenia in glioblastoma patients treated with standard chemoradiotherapy. *J Neurooncol.* 2012 Jul;108(3):451–8. <https://doi:10.1007/s11060-012-0836-1>.

115. Bénit CP, Vecht CJ. Seizures and cancer: drug interactions of anticonvulsants with chemotherapeutic agents, tyrosine kinase inhibitors and glucocorticoids. *NeuroOncol Pract.* 2016 Dec;3(4):245–260. <https://doi:10.1093/nop/npv038>.

116. Kaal EC, Vecht CJ. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 2004 Nov;16(6):593–600. <https://doi:10.1097/01.cco.0000142076.52721.b3>.

117. French JA, Faught E, et al. Rational polytherapy. *Epilepsia.* 2009;50(1):63–68. <https://doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02238.x>.

118. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs-Rational polytherapy? *Seizure-*

European Journal of Epilepsy. 2011 Jun; 20(5):369–75. <https://doi:10.1016/j.seizure.2011.01.004>.

119. Otoul C, Arrigo C, van Rijckevorsel K, et al. Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol.* 2005;28(2):72–8. <https://doi:10.1097/01.wnf.0000159956.87511.67>.

120. Bodalia PN, Grosso AM, Sofat R, et al. Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76: 649–667. <https://doi:10.1111/bcp.12083>.

121. Kerkhof M, Dielemans JCM, van Breemen MS, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *NeuroOncol.* 2013 Jul;15(7):961–7. <https://doi:10.1093/neuonc/not057>.

122. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res.* 1997 Mar;26(3):423–32. [https://doi:10.1016/s0920-1211\(96\)01007-8](https://doi:10.1016/s0920-1211(96)01007-8).

123. Saria MG, Corle C, Hu J, et al. Retrospective analysis of the tolerability and activity of lacosamide in patients with brain tumors. *J Neurosurg.* 2013;(118):1183–1187. <https://doi:10.3171/2013.1.JNS12397>.

124. Maschio M, Dinapoli L, Sperati F, et al. Oxcarbazepine monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: open-label pilot study for assessing the efficacy, tolerability and impact on quality of life. *J Neurooncol.* 2012a. 2012 Feb;106(3):651–6. <https://doi:10.1007/s11060-011-0689-z>.

125. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Mar 24;369(9566):1000–15. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(07\)60460-7](https://doi:10.1016/S0140-6736(07)60460-7).

126. Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. SANAD II collaborators. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet.* 2021 Apr 10;397(10282):1363–1374. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(21\)00247-6](https://doi:10.1016/S0140-6736(21)00247-6).

127. Kanner AM, Bicchi MM, et al. Antiseizure Medications for Adults with Epilepsy. *Clinical Review & Education.* 2022 Apr 5; 327(13):1269–1281. <https://doi:10.1001/jama.2022.3880>.

128. Evan F, Joiner BA, Brett E, et al. Effectiveness of perioperative antiepileptic drug prophylaxis for early and late seizures following oncologic neurosurgery: a

meta-analysis. *J Neurosurgery*. 2018 Apr 27;130(4):1274–1282. [https://doi: 10.3171/2017.10.JNS172236](https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS172236).

129. Okudan ZV, et al. Reflex epilepsy: triggers and management strategies. *J Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018 Jan 18;(14):327–337. [https://doi: 10.2147/NDT.S107669](https://doi.org/10.2147/NDT.S107669).

130. Nolan SJ, Smith CT, Weston J, et al. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Nov 14;11(11):CD001031. [https://doi:10.1002/14651858.CD001031.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001031.pub3).

131. Liu YT, Chen GT, Huang YC, et al. Effectiveness of dose-escalated topiramate monotherapy and add-on therapy in neurosurgery-related epilepsy. *J Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec. 24;99(52):e23771. [https://doi: 10.1097/MD.00000000000023771](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023771).

132. Rossi J, Cavallieri F, Bassi MC, et al. Efficacy and Tolerability of Perampanel in Brain Tumor-Related Epilepsy: A Systematic Review. *J Biomedicine*. 2023 Feb 21;11(3):651. [https://doi: 10.3390/jbiomedicine11030651](https://doi.org/10.3390/jbiomedicine11030651).

133. Fang S, Zhan Y, Xie YF, et al. Predictive value of electrocorticography for postoperative epilepsy in patients with supratentorial meningioma. *J Clin Neurosci*. 2013 Jan;20(1):112–6. [https://doi: 10.1016/j.jocn.2012.02.021](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.02.021).

134. Ravindranath K, Vasudevan MC, Pande A, et al. Management of pediatric intracranial meningiomas: an analysis of 31 cases and review of literature. *Childs Nerv Syst*. 2013 Apr;29(4):573–82. [https://doi: 10.1007/s00381-012-2010-7](https://doi.org/10.1007/s00381-012-2010-7).

135. Zheng Z, Chen P, Fu W, et al. Early and late postoperative seizure outcome in 97 patients with supratentorial meningioma and preoperative seizures: a retrospective study. *J Neurooncol*. 2013;(114):101–109. [https://doi: 10.1007/s11060-013-1156-9](https://doi.org/10.1007/s11060-013-1156-9).

136. Wirsching HG, Morel C, Gmür C, et al. Predicting outcome of epilepsy after meningioma resection. *J Neuro-Oncology*. 2016;18(7):1002–1010. [https://doi: 10.1093/neuonc/nov303](https://doi.org/10.1093/neuonc/nov303).

137. Raza SM, Gallia GL, Brem H, et al. Perioperative and long-term outcomes from the management of parasagittal meningiomas invading the superior sagittal sinus. *Neurosurgery*. 2010 Oct;67(4):885–93; discussion 893. [https://doi:10.1227/NEU.0b013e3181ef2a18](https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181ef2a18).

138. Alvernia JE, Dang ND, Sindou MP. Convexity meningiomas: study of recurrence factors with special emphasis on the cleavage plane in a series of 100 consecutive patients. *J Neurosurg*. 2011 Sep;115(3):491–8. [https://doi: 10.3171/2011.4.JNS101922](https://doi.org/10.3171/2011.4.JNS101922).

139. Tsuji M, Shinomiya S, Inoue R, et al. Prospective study of postoperative seizure in intracranial meningioma. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1993 Jun;47(2):331–4. [https://doi: 10.1111/j.1440-1819.1993.tb02094.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1993.tb02094.x).

140. Im SH, Wang KC, Kim SK, et al. Childhood meningioma: unusual location, atypical radiological findings, and favorable treatment outcome. *Childs Nerv Syst*. 2001 Nov;17(11):656–62. [https://doi: 10.1007/s003810100507](https://doi.org/10.1007/s003810100507).

141. Chan RC, Thompson GB. Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases. *J Neurosurg*. 1984 Jan;60(1):52–60. [https://doi: 10.3171/jns.1984.60.1.0052](https://doi.org/10.3171/jns.1984.60.1.0052).

142. Sanai N, Sughrue ME, Shangari G, et al. Risk profile associated with convexity meningioma resection in the modern neurosurgical era. *J Neurosurg*. 2010 May;112(5):9139. [https://doi:10.3171/2009.6.JNS08149](https://doi.org/10.3171/2009.6.JNS08149).

143. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Chang EF, et al. Postoperative seizures following the resection of convexity meningiomas: are prophylactic anticonvulsants indicated? *Clinical article. J Neurosurg*. 2011 Mar;114(3):705–9. [https://doi:10.3171/2010.5.JNS091972](https://doi.org/10.3171/2010.5.JNS091972).

144. North JB, Penhall RK, Hanieh A, et al. Phenytoin and postoperative epilepsy. A double-blind study. *J Neurosurg*. 1983 May;58(5):672–7. [https://doi: 10.3171/jns.1983.58.5.0672](https://doi.org/10.3171/jns.1983.58.5.0672).

145. Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, et al. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir*. 1990;103(1–2):47–51. [https://doi: 10.1007/BF01420191](https://doi.org/10.1007/BF01420191).

146. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci*. 2003 May;30(2):106–12. [https://doi: 10.1017/s0317167100053361](https://doi.org/10.1017/s0317167100053361).

147. Ellis EM, Drumm MR, Rai SM, et al. Long-term antiseizure medication use in patients after meningioma resection: identifying predictors for successful weaning and failures. *J Neurooncol*. 2023 Oct;165(1):201–207. [https://doi: 10.1007/s11060-023-04481-6](https://doi.org/10.1007/s11060-023-04481-6).

148. Matthew E, Sherwin AL, Welner SA, et al. Seizures following intracranial surgery: incidence in the first postoperative week. *Can J Neurol Sci*. 1980 Nov;7(4):285–90. [https://doi:10.1017/s0317167100022757](https://doi.org/10.1017/s0317167100022757).

149. Kvam DA, Loftus CM, Copeland B, et al. Seizures during the immediate postoperative period. *Neurosurgery*. 1983 Jan;12(1):14–7. [https://doi: 10.1227/00006123-198301000-00003](https://doi.org/10.1227/00006123-198301000-00003).

150. Kuijlen JM, Teernstra OP, Kessels AG, et al. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: a metaanalysis. *Seizure*. 1996 Dec;5(4):291–8. [https://doi:10.1016/s1059-1311\(96\)80023-9](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(96)80023-9).

151. Telfeian AE, Philips MF, Crino PB, et al. Postoperative epilepsy in patients undergoing

craniotomy for glioblastoma multiforme. J.Exp.Clin. Cancer Res. 2001 Mar;20(1):5–10.

152. Jenkinson M, Helmy A, Huckey H, et al. Surgeons Trial of Prophylaxis for Epilepsy in Seizure Naïve Patients with Meningioma: A Randomized Controlled Trial (STOP 'Em). Neuro-Oncol. Pract. 2020. <https://doi:10.1093/neuonc/noaa215>.815

Информация об авторах:

Василенко Анна Владимировна, к.м.н., заведующая учебной частью, доцент кафедры нейрохирургии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; доцент кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Попова Ольга Андреевна, студент 6-го курса лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Новичкова Дарья Андреевна, студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Пулотова Тахмина Иброхимджоновна, студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Мхитарян Паруйр Сергеевич, заместитель главного врача по цифровой трансформации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Vasilenko Anna V., PhD Med, head of teaching unit, associate professor at Neurosurgery Dept, Almazov National Medical Research Centre; associate professor at Neurology Dept named after acad. S. V. Davidenkov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Popova Olga A., 6th year student of the Faculty of Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Novichkova Daria A., 6th year student of the Faculty of Medicine of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Pulotova Takhmina I., 6th year student of the Faculty of Medicine of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Mkhitaryan Paruyr S., Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work of the University Clinic, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК [616-006+616.1]:615.277.3

ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ ВЫРАЖЕННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Зорина Е. Ю., Данилов И. Н., Кужелева Е. Д., Синкевич Л. А.

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

Контактная информация:

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

Статья поступила в редакцию 22.04.2025
и принята к печати 26.05.2025

РЕЗЮМЕ

Современная онкология сталкивается с проблемой лечения злокачественных новообразований (ЗНО) у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), такими как сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертензия, кардиомиопатии и нарушения ритма. Противоопухолевая терапия (химиотерапия, таргетные препараты, иммунотерапия, лучевая терапия) может усугублять кардиоваскулярные риски, что требует особого подхода к выбору лечения, минимизации рисков и сохранению эффективности противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиопротекция, кардиотоксичность, оценка кардиориска, химиотерапия

Для цитирования: Зорина Е.Ю., Данилов И.Н., Кужелева Е.Д., Синкевич Л.А. Принципы лекарственного противоопухолевого лечения на фоне выраженной сердечно-сосудистой патологии. Клинический случай. Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(3):212-218. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-212-218. EDN: STNQFQ

PRINCIPLES OF DRUG ANTITUMOR TREATMENT AGAINST THE BACKGROUND OF SEVERE CARDIOVASCULAR PATHOLOGY. CLINICAL CASE

Zorina E. Yu., Danilov I. N., Kuzheleva E. D., Sinkevich L. A.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Zorina Ekaterina Yu.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: Zorina_EYu@almazovcentre.ru

Received 22 April 2025; accepted 26 May 2025

ABSTRACT

Modern oncology is faced with the problem of treating malignant neoplasms in patients with severe cardiovascular diseases, such as heart failure, coronary heart disease, hypertension, cardiomyopathy and rhythm disorders. Antitumor therapy (chemotherapy, targeted drugs, immunotherapy, radiation therapy) can exacerbate cardiovascular risks, which requires a special approach to the choice of treatment, minimizing risks and maintaining the effectiveness of antitumor therapy.

Key words: assessment of cardiorisk, cardiooncology, cardioprotection, cardiotoxicity, chemotherapy

For citation: Zorina EYu, Danilov IN, Kuzheleva ED, Sinkevich LA. Principles of drug antitumor treatment against the background of severe cardiovascular pathology. Clinical case. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(3):212-218. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-212-218. EDN: STNQFQ

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, ЗНО — злокачественные новообразования, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССП — сердечно-сосудистая патология, ССС — сердечно-сосудистая система, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХТ — химиотерапия, ЭИТ — электроимпульсная терапия, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, cTn — сердечный тропонин.

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди онкологических пациентов достигает от 30 % до 60 %, что осложняет выбор противоопухолевой терапии [1]. Общий риск сердечной смерти у больных со злокачественными образованиями и с установленным ССЗ составляет 76 %, что в 3 раза выше, чем у лиц без кардиопатологий [2]. Таким образом, необходимо на первичном этапе дообследовать пациентов по кардиологическому профилю, выполнить стратификацию исходного сердечно-сосудистого риска и подобрать оптимальную терапию, так как кардиотоксичность противоопухолевого лечения неизбежна и потенциально фатальна. Смертность пациентов на фоне противоопухолевой терапии от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) составляет 3,2 % [3].

Основные проблемы выбора противоопухолевого лечения при ССП:

1. Исходные показатели сердечно-сосудистой системы (ССС) не позволяют инициировать противоопухолевую терапию.

Риск дисфункции левого желудочка (ЛЖ) особенно высок у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, что объясняется истощением компенсаторных механизмов сердца на фоне противоопухолевой терапии [4]. Необходимо изучать патогенез исходной и сопутствующей ССП, поскольку они определяют тактику противоопухолевой терапии.

Основными, значимыми ССП, которые требуют коррекции перед началом химиотерапии (ХТ), являются:

- нарушения ритма/проводимости — противопоказанием является наличие полной АВ-блокады, частота сердечных сокращений < 50 уд/мин, с удлинением интервала QTc > 480 мс [5];
- артериальная гипертензия (АГ) — требует коррекции неконтролируемая АГ (стойкое АД $>$

180/110 мм рт. ст. без коррекции), тяжелая сердечная недостаточность (фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 40 %) [6–8];

- острые сердечно-сосудистые события — при возникновении инфаркта миокарда инициация противоопухолевого лечения может быть рассмотрена только после реваскуляризации и по окончании острого периода (1 мес.) [4];

- риски тромбозмболических событий — вне зависимости от наличия или отсутствия тромбозмболий в анамнезе. При возникновении тромбозмболических событий терапия может быть возобновлена в течение нескольких дней при положительной динамике на фоне антикоагулянтного лечения (продолжительность не менее 6 мес.) [9].

Таким образом, на выбор тактики противоопухолевой терапии влияет определение исходного состояния ССП. Для практического онколога важно учитывать, что у больных без ССЗ возможно применение стандартных режимов химиотерапии, включая высокодозные антрациклины и комбинированные схемы, с стандартным мониторингом [10]. Однако уже при наличии исходной ССП требуется особый подход: обязательная оценка сердечного риска, стратификация по риску кардиоваскулярных событий, ассоциированных с методом противоопухолевого лечения и с пациент-ассоциированными факторами, выбор менее кардиотоксичных альтернатив, модификация доз, применение кардиопротекторов и усиленный мониторинг сердечной функции [5].

2. Сложности выбора схемы противоопухолевой терапии.

Стоит учитывать, что любое противоопухолевое лечение не свободно от кардиотоксического эффекта. Ни один противоопухолевый препарат не свободен от кардиотоксичности. С учетом исходных показателей ССС, следующим этапом проводится индивидуализированный по профилю кардиотоксичности выбор препаратов на основе исходных сердечно-сосудистых патологий пациента. Выделяют 2 типа кардиотоксичности: 1 тип — необратимая дисфункция миокарда, причина гибели кардиомиоцитов; 2 тип — обратимая дисфункция кардиомиоцитов вследствие частичного повреждения митохондрий и основных протеинов [5].

3. На фоне противоопухолевой терапии и наличия исходной ССП происходит стремительная декомпенсация, что снижает возможности восстановления сердечной функции и продолжения противоопухолевого лечения.

При проявлении кардиотоксичности во время химиотерапии, на фоне исходной ССП происходит

быстрая декомпенсация пациента, соответственно возникает ограничение ресурсов и времени для принятия кардиопротективных мер. Зачастую требуется рассмотрение отмены противоопухолевой терапии, с возможностью ее возобновления после стабилизации пациента.

Чтобы предотвратить проблемы в тактике подбора противоопухолевой терапии, следует придерживаться принципов:

1. Оценка сердечно-сосудистого риска перед началом терапии с формированием групп мониторинга.

Определение доступного спектра противоопухолевой терапии и сохранение баланса между онкологической эффективностью и кардиологической безопасностью возможно исключительно после оценки сердечно-сосудистого риска. Для этого используют: 1. Функциональное обследование сердечно-сосудистой системы пациента, которое включает проведение эхокардиографии (ЭхоКГ), электрокардиографии (ЭКГ), магнитно-резонансной томографии сердца (при необходимости), оценку биомаркеров (тропонины, NT-proBNP), липидного профиля, консультацию кардиолога. 2. Шкалы стратификации риска: шкалы оценки базового риска, разработанные HFA-ICOS (Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society); критерии NYHA (оценка выраженности хронической сердечной недостаточности); шкала

CHA2DS2-VASc (оценка вероятности кардиоэмболического инсульта и назначения антикоагулянтов); шкала HAS-BLED (оценка рисков кровотечений); шкала Khorana (оценка риска вторичных тромбоэмболических осложнений) [5, 6].

2. Определение доступного спектра противоопухолевой терапии с учетом профиля кардиотоксичности.

Для определения опций противоопухолевого лечения учитывают исходные ССП, описанные ранее, патогенез которых не должен пересекаться с кардиотоксичными механизмами действия противоопухолевых препаратов. Кроме того, учитывают дозы, режимы введения и возможность эффективного использования сопроводительной кардиопротективной терапии [5, 8].

3. Усиленный мониторинг на фоне лечения и своевременное проведение кардиопротективной терапии.

После оценки ССС и подбора противоопухолевого препарата следует составить план динамического контроля и определить объем необходимых обследований. Последний формируется на основании группы риска кардиоваскулярных осложнений. Группы риска соответствуют индивидуальному объему мониторинга. При очень высоком риске проводится ЭхоКГ перед началом ХТ, перед

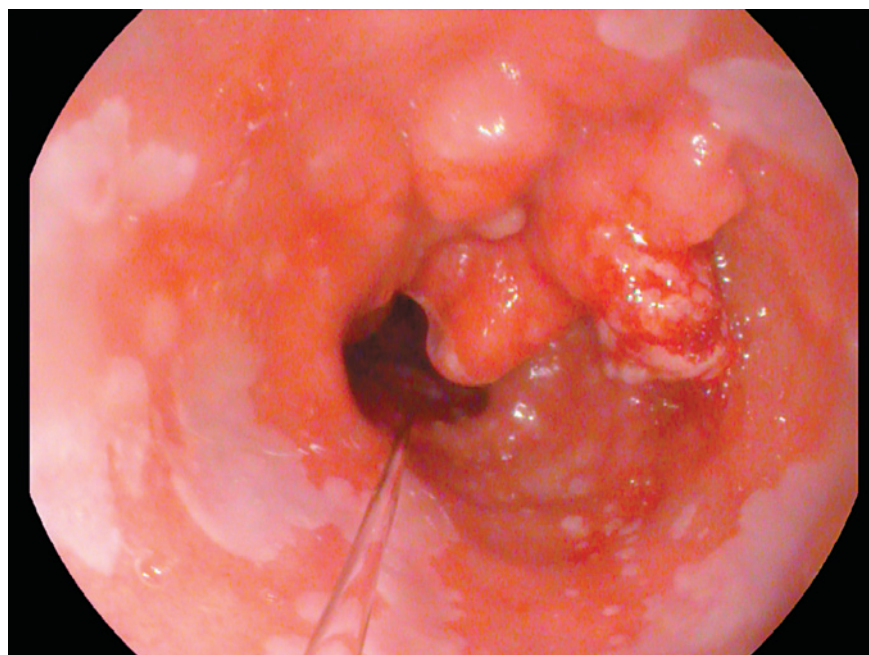


Рис. 1. Фиброгастродуоденоскопия до комплексного лечения

Figure 1. Fibrogastroduodenoscopy before complex treatment

каждым последующим курсом, в конце лечения через 3, 6 и 12 месяцев. Рекомендуется ЭКГ, контроль лабораторных показателей (исследование уровня сердечного тропонина (сТн), натрийуретических пептидов (НУП)), ЭхоКГ во время ХТ. Умеренный риск предполагает выполнение ЭхоКГ через 3 и 6 месяцев после ХТ. Рекомендуется ЭКГ, сТн, ЭхоКГ во время ХТ. При низком риске — проведение ЭхоКГ и/или ЭКГ, сТн, НУП в конце последнего курса ХТ [5]. Развитие кардиотоксических эффектов на фоне химиотерапии — вопрос времени, зависящий от степени кардиотоксичности.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Е., 64 года, с диагнозом: аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода cT2N0M0, а также выраженной сердечно-сосудистой патологией: кардиомиопатия смешанного генеза (тахииндуцированная, токсическая, ишемическая), ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий. ХСНнФВ2а II ФК, персистирующая форма фибрилляции предсердий, тахисистолия, вне пароксизма, радиочастотная катетерная изоляция легочных вен от 2003, 2016, 2018 гг. При выполнении фиброгастродуоденоскопии по месту жительства было выявлено образование в нижней трети пищевода на фоне цилиндроклеточной метаплазии определялось экзофитное образование (прокси-

мальный край на расстоянии около 35 см от резцов, дистальный край на расстоянии 40 см от резцов), нижняя граница на 10 мм выше Z-линии.

Выполнена биопсия, по результатам которой установлена высоко- и умеренно дифференцированная аденокарцинома (рис. 1).

Проведена оценка органов отдаленного метастазирования (мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием) — признаков отдаленного метастазирования, а также увеличенных лимфоузлов не выявлено, визуализирована опухоль нижней трети пищевода (неравномерное утолщение стенки до 15 мм на протяжении не менее 35 мм, накапливающее контрастный препарат).

По данным ЭКГ — фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма с частотой желудочковых сокращений 124 в минуту. S-тип ЭКГ, одиночные желудочковые экстрасистолы, неполная блокада левой ножки пучка Гиса.

По данным ЭхоКГ — фракция выброса левого желудочка снижена до 52 %, а также отмечается уплотнение полулуния аортального клапана, створок митрального клапана.

Пациент консультирован кардиологом центра. На момент принятия решения пациент принимал — продакса 150 мг 2 раза в день, беталок 50 мг 2 раза в день, дигоксин 0,25 мг в будни, диувер 5 мг, аторис 20 мг.

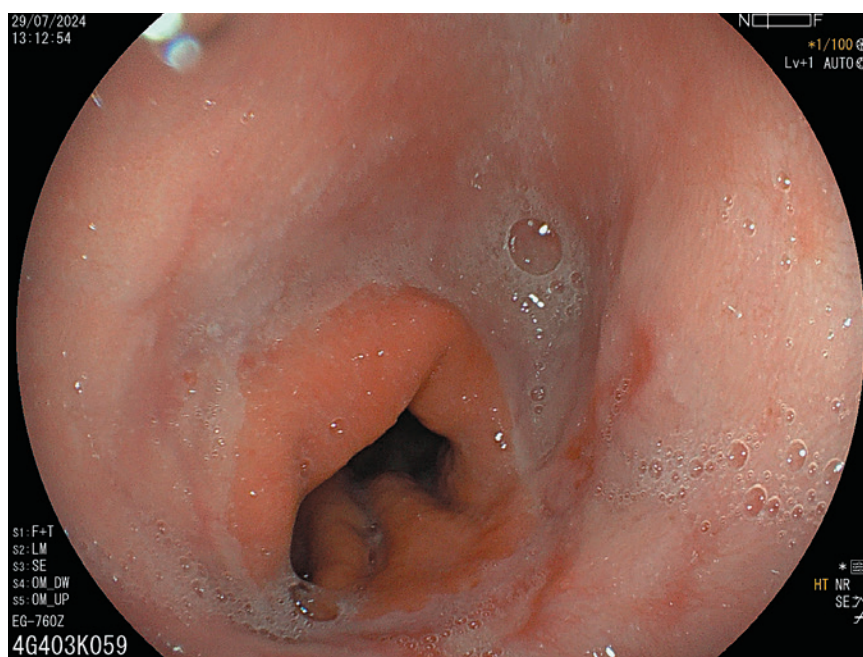


Рис. 2. Фиброгастродуоденоскопия после комплексного лечения

Figure 2. Fibrogastroduodenoscopy after complex treatment

По заключению кардиолога абсолютных противопоказаний к противоопухолевому лечению не было, скорректирована терапия (увеличена дозировка бета-адреноблокаторов).

Пациент рассматривался на мультидисциплинарном консилиуме с участием врача-онколога, врача-радиотерапевта, врача-хирурга-онколога, врача-кардиолога. Было принято коллегиальное решение об инициации 4 циклов неоадьювантной терапии в режиме FOLFOX (лейковорин, фторурацил, оксалиплатин) с дальнейшей оценкой контрольных обследований и при отсутствии прогрессирования заболевания хирургическим лечением с дальнейшим проведением адьювантной терапии по той же схеме.

Мониторинг ССО включал выполнение ЭКГ, ЭхоКГ, определение уровня тропонинов перед каждым циклом ХТ и после него.

На фоне проведения 4-го цикла неоадьювантной химиотерапии у пациента возникла фибрилляция предсердий, которая потребовала перевода в отделение реанимации и восстановления ритма посредством электроимпульсной терапии (ЭИТ).

В связи с сохраняющейся фибрилляцией предсердий, несмотря на терапию бета-блокаторами в максимальных дозировках, консилиумом было принято решение о выполнении 4-й попытки радиочастотной катетерной изоляции легочных вен в короткие сроки, при неэффективности — решение вопроса и CRT-D + абляция АВ-соединения. Также в данную госпитализацию пациенту выполнена коронаропластика со стентированием передней межжелудочковой артерии, достигнута полная реваскуляризация миокарда.

После контрольного обследования проведен онкологический мультидисциплинарный консилиум в составе врача-онколога, врача-радиотерапевта, врача-хирурга-онколога, врача-кардиолога, врача — сердечно-сосудистого хирурга: на момент принятия решения достигнута полная реваскуляризация миокарда, пароксизм ФП купирован. Учитывая данные контрольного обследования, отмечен отсроченный частичный регресс опухоли через 9 недель после завершения неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). Однако хирургическое лечение было исключено из-за невозможности отмены двойной дезагрегантной терапии. Принято решение о выполнении 2 консолидирующих циклов химиотерапии по прежней схеме. В период проведения 2 циклов противоопухолевого лечения у пациента практически отсутствовал синусовый ритм, сохранялось снижение толерантности к нагрузке, по ЭхоКГ сохранялось снижение глобальной сократимости ЛЖ с ФВ 41–

42 %. Вновь была выполнена ЭИТ, но эффект был крайне короткий.

Коллегиально принято решение об установке пациенту двухкамерного постоянного электрокардиостимулятора с последующей деструкцией АВ-соединения в связи с отсутствием эффекта от 4 радиочастотных катетерных абляций и приема антиаритмических препаратов в максимальных дозировках, кроме того, это позволило провести полноценное лечение злокачественного новообразования пищевода.

После кардиохирургических вмешательств пациент успешно прооперирован по поводу рака пищевода в объеме одномоментной субтотальной резекции пищевода с лимфаденэктомией и пластикой с помощью трансплантата желудка. По послеоперационному гистологическому заключению — умеренно-дифференцированная тубулярная аденокарцинома пищевода cT2N0M0/ypT1aN0, лечебный патоморфоз может соответствовать TRG2 по системе A. Mandard. Учитывая объем предоперационного лечения, клинический ответ, данные гистологического исследования и состояние ССС, принято решение о завершении протокола комплексного лечения.

На момент написания статьи пациент находится в стойкой ремиссии в течение 19 месяцев (рис. 2).

ВЫВОДЫ

Одновременное лечение двух конкурирующих патологий позволило достичь стойкой ремиссии после проведения комплексного противоопухолевого протокола. У пациентов с тяжелой ССП подобный подход реализуем в условиях многопрофильного центра с участием мультидисциплинарной команды.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bonsu J, Charles L, Guha A, et al. Representation of Patients With Cardiovascular Disease in Pivotal Cancer Clinical Trials. *Circulation*. 2019;139. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039180.
2. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *European Heart Journal*. Vol. 40, Issue 48, 21 December 2019, P. 3889–3897. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz766>

3. Gon Y, Zha L, Sasaki T, et al. Heart Disease Mortality in Cancer Survivors: A Population-Based Study in Japan. *J Am Heart Assoc.* 2023 Dec 5;12(23):e029967. DOI:10.1161/JAHA.123.029967. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38014664; PMCID: PMC10727325.

4. Chazova IE, Ageev FT, Aksenova AV, et al. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Eurasian heart journal.* 2022;(1):6–79. In Russian [Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский кардиологический журнал.* 2022;(1):6–79]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-1-6-79>.

5. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4703. In Russian [Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4703]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4703.

6. Belenkov YuN, Ilgisonis IS, Kirichenko YuYu, Murtuzaliev ShM. Cardio-oncology today: digest of the first European clinical guidelines (2022). *Kardiologiya=Cardiology.* 2023;63(7):3–15. In Russian [Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Кириченко Ю.Ю., Муртузалиев Ш.М. Кардиоонкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года. *Кардиология.* 2023;63(7):3–15].

7. Shavarova E, Khachaturyan E, Pokatayev I, Kobalava Zh. Current diagnosis and treatment of arterial hypertension induced by antiangiogenic antitumor agents. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya=Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):32–36. In Russian [Шаварова Е.К., Хачатурян Э.А., Покатаев И.А., Кобалава Ж.Д. Современные алгоритмы диагностики и лечения артериальной гипертензии, ассоциированной с антиангиогенной противоопухолевой терапией. *Клиническая фармакология и терапия.* 2021;32(2):32–36]. DOI:10.32756/0869-5490-2023-2-32-36.

8. Vicenya MV, Ageev FT, Orlova RV, Poltavskaya MG, Potievskaya VI. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. *Practical recommendations RUSSCO, part 2. Malignant tumors, 2023 (vol. 13), #3s2, pp. 86–111.* In Russian [Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Потиевская В.И. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. *Практические*

рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2. С. 86–111]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-86-111.

9. Somonova OV, Antukh EA, Vardanyan AV, et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2. 2022 (vol. 120);12:159–170.* In Russian [Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022 (том 120);12:159–170]. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-159-170.*

10. Ellis GK, Livingston RB, Gralow JR, et al. Dose-Dense Anthracycline-Based Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2002;20(17):3637–3643. DOI:10.1200/jco.2002.12.113.

Информация об авторах:

Зорина Екатерина Юрьевна, к.м.н., врач-онколог высшей квалификационной категории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Данилов Иван Николаевич, к.м.н., доцент, врач-хирург высшей квалификационной категории, врач-онколог, заведующий кафедрой факультетской хирургии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кужелева Елизавета Дмитриевна, клинический ординатор-онколог кафедры факультетской хирургии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Синкевич Лилия Алексеевна, лаборант кафедры факультетской хирургии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Zorina Ekaterina Yu., Candidate of Medical Sciences, oncologist of the highest qualification category of Almazov National Medical Research Centre;

Danilov Ivan N., Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, surgeon of the highest qualification category, oncologist, Head of the Department of Faculty Surgery with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Kuzheleva Elizabeth D., clinical resident oncologist of the Department of Faculty Surgery with the Clinic of Almazov National Medical Research Centre;

Sinkevich Lilia A., laboratory assistant of the Department of Faculty Surgery with the Clinic of Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 615.37:616-006

ЭТЮДЫ ИММУНОТЕРАПИИ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕНДРИТНЫХ ВАКЦИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Памяти академика М. И. Давыдова

Рыков М. Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный социальный университет», Москва, Россия
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт информатизации и организации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Рыков Максим Юрьевич,
ФГБОУ ВО «Российский
государственный социальный
университет»,
ул. Вильгельма Пика, 4, стр. 1, Москва,
Россия, 129226.
E-mail: wordex2006@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
10.03.2025 и принята к печати
29.04.2025

РЕЗЮМЕ

Введение. Персонализированная медицина — революционный подход к лечению, основанный на том, что генетические особенности, физиологические процессы, воздействие окружающей среды и образ жизни формируют индивидуальный профиль, который необходимо учитывать при разработке лечебной стратегии. Это особенно актуально при заболеваниях, имеющих сложный патогенез и низкую эффективность стандартных методов лечения, например, при глиомах высокой степени злокачественности. Глиомы, занимающие до 46 % всех опухолей ЦНС, представляют серьезную проблему для онкологии, поскольку пятилетняя выживаемость не превышает 10 %. Эта трагическая статистика подталкивает исследователей к поиску новых, более эффективных методов лечения. **Цель исследования.** Обосновать целесообразность применения клеточной иммунотерапии, а также аллогенных (донорских) иммунокомпетентных клеток, вводимых непосредственно в спинномозговую жидкость, у пациентов с рецидивами глиом. **Материалы и методы.** Сформирована группа из пяти пациентов в возрасте от 2 до 16 лет: у троих диагностирована анапластическая астроцитома (АА) — одна из наиболее распространенных форм глиом, у одного — мультиформная глиобластома (МГ) — наиболее агрессивная форма глиом. На момент включения в исследование у больного с МГ диагностирован третий рецидив заболевания, что свидетельствует о резистентности опухоли к предыдущим методам лечения. У пятого пациента диагностирована диффузная глиома (ДГ) ствола головного мозга, локализация которой исключала хирургическое вмешательство. Среднее время до первого рецидива

ва у пациентов составило 12 мес. (4–16 мес.), до второго — 5 мес. (1–8 мес.). Это иллюстрирует стремительное прогрессирование болезни и критическую потребность в новых стратегиях лечения. Протокол иммунотерапии, использованный в исследовании, состоял из двух основных компонентов. Во-первых, пациентам вводили аутологичную вакцину на основе дендритных клеток (ДВ) — специализированных клеток иммунной системы, способных «представлять» опухолевые антигены Т-лимфоцитам, активируя иммунный ответ против злокачественных клеток. Использование аутологичных дендритных клеток минимизирует риск отторжения и побочных эффектов. Во-вторых, важная составляющая терапии — интратекальные/внутрижелудочковые инъекции аллогенных иммунокомпетентных клеток. Это ключевой момент исследования, поскольку введение донорских клеток напрямую в ЦНС позволяет достичь высокой концентрации иммунных клеток в области опухоли, усиливая противоопухолевый эффект. **Результаты.** У двух из трех пациентов с АА достигнут значительный интервал без прогрессирования заболевания — 67 и 71 мес. соответственно. Эти данные указывают на потенциально высокую эффективность применяемой комбинированной иммунотерапии. Более того, пациент с третьим рецидивом МГ, который исчерпал стандартные варианты лечения, жив без дополнительной терапии спустя 15 лет. **Заключение.** Поскольку полученные результаты основаны на небольшом числе пациентов, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности и безопасности описываемого метода. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию протокола лечения, определение наиболее эффективных комбинаций клеток и увеличение выборки пациентов для получения более достоверных статистических данных.

Ключевые слова: адоптивная терапия аллогенными клетками, астроцитомы, глиобластома, дендритная вакцина, иммунотерапия, персонализированная медицина

Для цитирования: Рыков М.Ю. Этюды иммунотерапии: опыт применения дендритных вакцин при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2025;5(3):219-229. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-219-229. EDN: SFGWBB

STUDIES OF IMMUNOTHERAPY: THE EXPERIENCE OF USING DENDRITIC VACCINES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CANCER

In memory of Academician M. I. Davydov

Rykov M. Yu.

Russian State Social University, Moscow, Russia
Central Research Institute of Informatization and Healthcare Organization, Moscow, Russia

Corresponding author:

Rykov Maksim Yu.,
Russian State Social University,
Wilhelm Peak str., 4, p. 1, Moscow, Russia,
129226.
E-mail: wordex2006@rambler.ru

Received 10 March 2025; accepted 29
April 2025

ABSTRACT

Introduction. Personalized medicine is a revolutionary approach to treatment based on the fact that genetic characteristics, physiological processes, environmental influences and life-style form an individual profile that must be taken into account when developing a treatment strategy. This is especially true in diseases with a complex pathogenesis and low effectiveness of standard treatment methods, for example, in gliomas with a high degree of malignancy. Gliomas, which occupy up to 46 % of all tumors of the CNS, pose a serious problem for oncology. Even with the use of combination therapy, including surgery, radiation and chemotherapy, the five-year survival rate of patients remains extremely low, and does not exceed 10 %. This tragic statistic pushes researchers to search for new, more effective treatments. **Aim.** To substantiate the expediency of using cellular immunotherapy, as well as allogeneic (donor) immunocompetent cells injected directly into the cerebrospinal fluid in patients with recurrent gliomas. **Materials and methods.** A group of five patients aged 2 to 16 years was formed: three were diagnosed with anaplastic astrocytoma (AA), one of the most common forms of gliomas. One patient suffered from glioblastoma multiforme (MG), the most aggressive and fastest-growing form of glioma, and he had a third recurrence of the disease, indicating a high degree of tumor resistance to previous treatments. The fifth patient was diagnosed with diffuse glioma (DG) of the brain stem, the localization of which excluded surgical intervention. The average time to the first relapse in patients was 12 months (4–16 months), to the second — 5 months (1–8 months). This illustrates the rapid progression of the disease and the critical need for new treatment strategies. The immunotherapy protocol used in the study consisted of two main components. First, patients were given an autologous vaccine based on dendritic cells (DV), specialized cells of the immune system capable of “presenting” tumor antigens to T lymphocytes, activating the immune response against malignant cells. The use of autologous dendritic cells minimizes the risk of rejection and side effects. Secondly, intrathecal/intraventricular injections of allogeneic immunocompetent cells were an important

component of therapy. This is a key point of the study, since the introduction of donor cells directly into the central nervous system allows for a high concentration of immune cells in the tumor area, enhancing the antitumor effect. **Results.** Two out of three AA patients achieved a significant interval without disease progression — 67 and 71 months, respectively. These data indicate a potentially high efficacy of the combined immunotherapy used. Moreover, a patient with a third MG relapse who has exhausted standard treatment options is alive without additional therapy after 15 years. **Conclusion.** Since the data are based on a small number of patients, further studies are needed to confirm the efficacy and safety of this method. Further research should focus on optimizing the treatment protocol, identifying the most effective cell combinations, and increasing the patient sample to obtain more reliable statistical data.

Key words: allogenic cell adoptive therapy, astrocytoma, dendritic vaccine, glioblastoma, immunotherapy, personalized medicine

For citation: Rykov MYu. Studies of immunotherapy: the experience of using dendritic vaccines in the treatment of patients with cancer. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(3):219-229. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-219-229. EDN: SFGWBB

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластомы (ГБМ) являются наиболее злокачественными из глиальных опухолей. В структуре первичных опухолей головного мозга ГБМ составляют более 50 %, в детской онкологии — 1,2 на 100 тыс. населения [1, 2].

Даже в случаях тотальной резекции (на основании рентгенологических критериев) практически у всех пациентов развиваются рецидивы, что объясняется высокой степенью инвазии ГБМ [3]. Другой причиной неблагоприятного ответа на лечение является гетерогенность опухоли [4, 5]. Обозначенные факторы объясняют среднюю выживаемость пациентов, которая не превышает 14 мес. [2, 6].

Изложенное подтверждается и общей выживаемостью (ОВ) пациентов: 2-летняя составляет 38 %, 3-летняя ОВ не превышает 10 % [7–9]. ОВ детей в первый год составляет 85,5 % и снижается до 70,9 % и 27,3 % в течение второго и третьего года соответственно. Медиана выживаемости в течение первых трех лет снижается до 68,1 %, 23,7 % и 4,3 % соответственно [9].

Вместе с тем, иммунотерапевтические подходы к лечению обладают некоторой эффективностью [10, 11]. Это объясняется активацией механизмов врожденного противоопухолевого иммунитета путем индукции специфических иммунных реакций против опухоль-ассоциированных антигенов [12, 13].

Важное направление иммунотерапии — дендритные вакцины (ДВ) [14]. Результаты исследований I–II фаз показывают, что применение ДВ и адоптивной клеточной терапии характеризуется низкой токсичностью. Однако эффективность ограничивают некоторые нерешенные проблемы. Одна из них — поиск мишеней для активации антигенпрезентирующих и цитотоксических клеток. Другая — непрогнозируемый ответ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обосновать целесообразность применения клеточной иммунотерапии, а также аллогенных иммунокомпетентных клеток у пациентов с рецидивами глиом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, которое проводилось на базе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, включено 5 пациентов в возрасте от 2 до 16 лет, из них у 2 диагностирована анапластическая астроцитома (АА) головного мозга, у 1 — АА спинного мозга (C7-Th10), у 1 — мультиформная глиобластома (МГБ) и у 1 — диффузная опухоль моста. Характеристика пациентов и предшествовавшее включению в исследование лечение представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of patients

№	Пол	Возраст, лет	Диагноз	Событийность до включения в протокол	Лечение, проведенное до включения в протокол
1	Ж	3,2	Диффузная опухоль моста	Первичный	ЛТ 54 Гр + ТМЗ
2	М	11	АА спинного мозга, 2-й рецидив	1) Рецидив 1 2) Рецидив 2	ХЛ + ЛТ 45,8 Гр 1) ХЛ + ТМЗ № 5 2) биопсия
3	Ж	5,6	АА головного мозга, 1-й рецидив	1) Рецидив 1	ХЛ + ЛТ 56 Гр + ТМЗ 1) операция
4	М	2	АА головного мозга, 2-й рецидив	1) Рецидив 1 2) Рецидив 2	ХЛ + ТМЗ 1) ХЛ + ПХТ (кармустин + иринотекан) 2) биопсия
5	М	16	МГБ, 3-й рецидив	1) Рецидив 1 2) Рецидив 2 3) Рецидив 3	ХЛ + ЛТ 58 Гр + ТМЗ 1) ХЛ + гамма-нож 25 Гр 2) ХЛ + кибер-нож 20 Гр + ХТ 3) биопсия

Примечание: ЛТ — лучевая терапия, ХЛ — хирургическое лечение, ПХТ — полихимиотерапия, ТМЗ — темозоломид, АА — анапластическая астроцитома, МГБ — мультиформная глиобластома.

Note: RT — radiation therapy, ST — surgical treatment, PCT — polychemotherapy, TMZ — temozolomide, AA — anaplastic astrocytoma, MGB — glioblastoma multiforme.

У всех пациентов отмечено прогрессирование опухолевого процесса на фоне предшествовавшего лечения. У одного больного до начала иммунотерапии диагностирован первый рецидив, у двух — второй и у одного — третий.

Включение пациентов в исследование проводилось в 2006–2008 гг. В ту эпоху клинику возглавлял академик РАН М. И. Давыдов, автор статьи занимал должность старшего научного сотрудника НИИ детской онкологии и гематологии. Как истинный хирург Михаил Иванович не уделял должного внимания иммунотерапии, но и не препятствовал исследованиям, которые проводились под руководством заместителя директора НИИ детской онкологии и гематологии профессора Г. Л. Менткевича с участием ведущего научного сотрудника отделения трансплантации костного мозга д.м.н. И. С. Долгополова и старшего научного сотрудника лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ экспе-

риментальной диагностики и терапии опухолей к.м.н. Г. З. Чкадуа.

На момент включения в исследование у всех пациентов на основании МРТ диагностирована остаточная опухоль. Всем больным, за исключением пациента с локализацией опухолевого процесса в стволе¹, проводилась биопсия для получения опухолевого материала.

Программа терапии. Протокол предусматривал интратекальное (вентрикулярное) введение аллогенных лимфоцитов, полученных от HLA-частично совместимых родственных доноров, а также дендритных клеток, сенсibilизированных лизатом опухоли. Продолжительность курса лечения составляла два года либо до момента прогрессирования заболевания, если оно возникало раньше. Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась каждые три месяца. Длительность периода наблюдения варьировалась от 3 месяцев до 15 лет.

¹ Материал получен из образцов опухолевой ткани, хранящейся в биобанке.

Таблица 2. Состав сепарата донорских лимфоцитов

Table 2. Composition of the donor lymphocyte separator

№	Пол	Возраст, лет	Диагноз	Проточная флоуцитометрия		
				CD3+ $\times 10^9$	CD56+/CD16+/ CD3- $\times 10^9$	CD34+ $\times 10^7$
1	Ж	3,2	Диффузная опухоль моста	4,1	0,9	3,2
2	М	11	АА спинного мозга 2-й рецидив	16,8	1,2	10,1
3	Ж	5,6	АА головного мозга 1-й рецидив	3,9	0,8	4,3
4	М	2	АА головного мозга 2-й рецидив	3,3	1,0	2,1
5	М	16	МГБ, 3-й рецидив	4,3	1,7	6,3

Примечание: АА — анапластическая астроцитома, МГБ — мультиформная глиобластома.

Note: AA — anaplastic astrocytoma, MGB — glioblastoma multiforme.

В качестве доноров аллогенных иммунокомпетентных клеток (аллоИК) для интратекальных вливаний выступали родственники пациентов. В двух случаях донорами являлись матери, в двух — отцы и в одном случае — бабушка. Несовпадение по HLA у пары донор-реципиент составляло 3 из 6 антигенов в пяти случаях. В одном случае наблюдалась совместимость только по 1 из 6 HLA-антигенов.

Перед забором материала проводилась стимуляция донора гранулоцитарными колониестимулирующими факторами на протяжении четырех дней. Забор донорских лимфоцитов выполнялся с помощью цитафереза на поточном клеточном сепараторе. В среднем обрабатывалось 0,8 (от 0,75 до 1,2) объема циркулирующей крови донора.

Полученный продукт цитафереза разделялся на 20 доз в стерильных условиях ламинарного бокса, замораживался с добавлением диметилсульфоксида (ДМСО) и хранился в криобанке (в жидком азоте). Оценка субпопуляций аллогенных лимфоцитов производилась с использованием проточной цитометрии по поверхностным маркерам (CD34+, CD4+, CD8+, CD3-/CD56+, HLA-DR+). Состав сепарата донорских лимфоцитов представлен в таблице 2.

В отличие от ауто- и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, когда доза трансплантируемых клеток рассчитывается на килограмм веса пациента в рамках режима конди-

онирования, клеточная иммунотерапия не требует подобного подхода. Это обусловлено тем, что в трансплантациях ГСК основная задача — полная регенерация кроветворной и иммунной функций реципиента.

При системной и локальной иммунотерапии применяются дозы от 10^5 до 10^{11} клеток. При локальном введении аллогенных иммунных клеток ключевым фактором является размер опухоли, а не вес, рост или возраст пациента. Это связано с тем, что клетки, введенные, например, за гематоэнцефалический барьер, не распространяются по организму так, как при системном введении.

Для купирования гидроцефально-гипертензионного синдрома пациентам назначались высокие дозы дексаметазона (0,4 мг/кг), что приводило к подавлению иммунитета. По этой причине оценка иммунного статуса на фоне терапии кортикостероидами не проводилась. Дальнейшее лечение началось после отмены кортикостероидов и стабилизации состояния после интратекального введения аллогенных цитотоксических лимфоцитов.

Изготовление дендритных вакцин. Дендритные клетки (ДК), полученные из собственных клеток пациента (аутологичные), выделяли из мононуклеарной фракции периферической крови. Забор материала осуществляли с помощью лейкофереза,

обычно через 7–14 дней после проведения биопсии. Для получения 2–3 млрд мононуклеаров в среднем обрабатывали около 0,7 объема циркулирующей крови пациента (диапазон колебался от 0,5 до 1,3 объема).

Общепринятый протокол для генерации ДК и их последующей криоконсервации был подробно описан в предыдущих публикациях [15, 16]. В зрелом состоянии ДК характеризовались экспрессией поверхностных маркеров CD80, CD83, CD86 и CCR7.

Проведение клеточной терапии. В течение первых трех месяцев лечения зрелые дендритные клетки (ДК) в количестве около 2,8 млн (от 2,5 до 5,0 $\times 10^6$) вводились внутривенно в четыре точки вблизи основных лимфатических узлов с интервалом в две недели. Затем, на протяжении последующих двух лет, инъекции повторялись каждые четыре недели.

После размораживания и удаления ДМСО, клетки аллоИК вводились интратекально посредством спинномозговой пункции. При наличии резервуара Оммайя введение осуществлялось интравентрикулярно. В первые три месяца терапии выполнялось еженедельное введение (всего 12 инъекций), с последующим переходом на ежемесячные инъекции в течение девяти месяцев (общее количество — 9 инъекций).

Среднее количество введенных клеток составило: CD3+ — 6,5 $\times 10^8$ (от 3,3 до 16,3), CD56+/CD16+/CD3- — 1,1 $\times 10^8$ (от 0,8 до 1,7) и CD34+ — 5,2 $\times 10^6$ (от 2,1 до 10,1).

Статистическая обработка данных. Для анализа данных применялась программа SPSS версии 22.0. Оценка выживаемости больных в течение двух лет после рецидива осуществлялась с помощью метода Каплана-Мейера. Под цензурированием понимались случаи, когда пациенты оставались в живых на момент окончания двухлетнего срока наблюдения, в то время как случаи смерти в течение этого периода считались нецензурированными [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У трех больных (один с глиобластомой и двое с астроцитомами головного мозга) не было отмечено прогрессирования болезни на протяжении более чем 3 лет. Один из пациентов продолжает наблюдаться в течение 15,3 года без признаков рецидива. У двух больных с астроцитомами время до возобновления заболевания составило 67 и 71 месяц, причем 39 и 47 месяцев из этого периода — после завершения иммунотерапии.

Первый из двух пациентов с астроцитомой, поступивший в исследование в двухлетнем возрасте

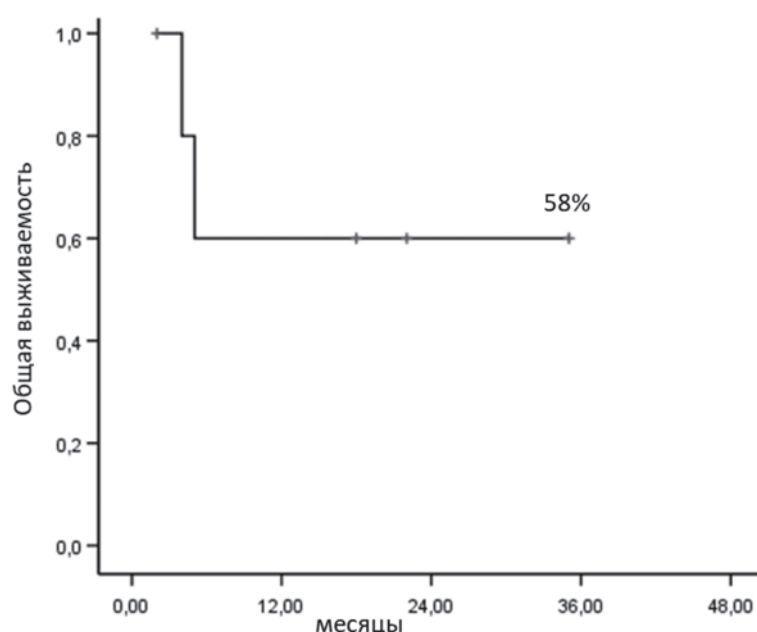


Рис. 1. Общая двухлетняя выживаемость пациентов

Figure 1. Overall two-year patient survival

и не подвергавшийся лучевой терапии, умер дома через 70 месяцев после начала иммунотерапии. Причиной смерти, по словам родственников, стал отек мозга, вызванный инфекцией.

У второго пациента возникла вторичная опухоль в ранее не подвергавшейся облучению области мозга. Биопсия не была выполнена. Больной получал химиотерапию по месту жительства, которая не дала результатов, и умер от прогрессирования болезни через 4 месяца после рецидива. В обоих случаях патоморфологическое исследование не проводилось из-за отказа родителей.

Два пациента (с диффузной опухолью моста и астроцитомой спинного мозга) не продемонстрировали положительной реакции на лечение и скончались от прогрессирования заболевания во время иммунотерапии, через 5 и 6 месяцев после ее начала соответственно.

Медиана наблюдения за пациентами составила 67 мес. Двухлетняя ОВ составила 58 % (рис. 1).

Маркер ожидаемого ответа. В рамках исследования участники получили в общей сложности 121 инъекцию аллогенных иммунокомпетентных клеток (аллоИК) и 105 введений дендритных вакцин (ДВ). Побочные эффекты были зафиксированы у трех пациентов, они проявились в виде кожной гиперемии в области вакцинации, что характерно для реакций гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ). У одного пациента РГЗТ возникла после второй инъекции, а у двух — после третьей. В дальнейшем РГЗТ наблюдалась после каждой последующей инъекции ДВ, что, вероятно, указывает на формирование клеточного иммунного ответа на опухолевые антигены. Размер инфильтрата в месте инъекции варьировался от 7 до 9 мм и не демонстрировал тенденции к уменьшению. Было замечено, что у лиц с прогрессирующим заболеванием РГЗТ не возникала. Вероятно, развитие РГЗТ может служить маркером ожидаемого терапевтического ответа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования в области иммунотерапии продемонстрировали обнадеживающие результаты у пациентов с рецидивирующими новообразованиями ЦНС. Клинические исследования, в том числе III фазы, показали длительную стабилизацию заболевания, а в некоторых случаях — регрессию и ремиссию [13, 18–20].

Глиобластома (ГБМ) представляет собой опухоль с низкой иммуногенностью, характеризующуюся преобладанием макрофагов и микроглии

при ограниченном проникновении цитотоксических Т-лимфоцитов, что снижает эффективность иммунотерапии [21]. Опухоль также секретирует цитокины (например, CCL-2), которые стимулируют миграцию моноцитов и Т-регуляторных клеток в опухоль, снижая цитотоксическую активность CD8+ лимфоцитов [22].

Клетки глиомы способны экспрессировать PD-L1 и подавлять активность Т-клеток. Кроме того, факторы, выделяемые опухолевыми клетками, уменьшают экспрессию молекул HLA класса I и стимулируют синтез молекул HLA класса II, что ослабляет цитотоксический Т-клеточный ответ и смещает баланс в сторону CD4+ Т-клеточного ответа [23].

Клетки ГБМ и анапластической астроцитомы (АА) характеризуются низкой мутационной нагрузкой и дефицитом репарации ДНК, что также ограничивает эффективность иммунотерапии [24].

В связи с этим, акцент делается на разработке комбинированных подходов, включающих использование адаптивной Т- и NK-клеточной терапии, противоопухолевых препаратов, ингибиторов контрольных точек иммунитета и цитокинов [13, 14].

Предлагаемая стратегия иммунотерапии основывается на стимуляции собственного иммунитета пациента путем введения аутологичной противоопухолевой вакцины, содержащей лизат опухолевых клеток пациента, что позволяет дендритным клеткам (ДК) представлять наиболее актуальные антигены опухоли и специфически активировать иммунокомпетентные клетки-эффекторы [25].

В работе Wheeler с коллегами было обследовано 32 больных с глиобластомой, как с первичным (11 человек), так и с рецидивирующим течением (21 человек). Им проводили инъекции ДК, содержащих аутологичный лизат опухолевых клеток. Более чем у половины (53 %) пациентов после вакцинации наблюдалось усиление выработки IFN- γ , специфичного к антигенам опухоли. Статистически значимое увеличение отмечено после второго введения, а пиковые значения — после третьего. Среднее время до рецидива составило 642 дня ($\pm$ 61 день), в то время как у пациентов, иммунная система которых не показала повышения уровня IFN- γ , этот показатель был 430 дней ($\pm$ 50 дней).

В нашем исследовании у лиц с положительным ответом на иммунотерапию наблюдалась выраженная реакция лимфоузлов, расположенных рядом с местами инъекций вакцины, а также развитие клеточного иммунного ответа.

В японском клиническом исследовании I/II фазы было выявлено существенное увеличение медианы общей выживаемости у 18 пациентов с ре-

цидивизирующей ГБМ, получивших ДК с опухолевым лизатом, по сравнению с контрольной группой (480 дней против 400 дней). В рамках этого исследования некоторым больным проводилось внутриопухолевое введение ДК через резервуар Оммаи в комбинации со стандартными внутривенными инъекциями.

Vik-Mo и соавторы, изучая применение аутологичной противоопухолевой вакцины у пациентов с ГБМ, обнаружили иммунный ответ у всех участников, а также увеличение времени до прогрессирования в 2,9 раза по сравнению с контрольной группой.

Другим ключевым направлением нашей работы является одновременное использование адоптивной клеточной иммунотерапии и введение дендритных клеток. Полученные данные позволили разработать концепцию, согласно которой совокупность неизмененных иммунных клеток (подгруппы Т-лимфоцитов, NK-клеток от HLA-несовместимого донора) влияет на клетки глиобластомы как посредством молекул МНС I и II классов, так и через KIR-активирующие рецепторы. Аналогичный подход применяется при выполнении частично-совместимых аллогенных трансплантаций.

Следует отметить, что использование аллогенных иммунных клеток имеет ограничения. Существуют отдельные публикации о введении аллогенных лимфоцитов донора непосредственно в спинномозговую жидкость (интратекально или через резервуар Оммаи). Данная процедура была признана безопасной и сопровождалась незначительными побочными эффектами, связанными с люмбальной пункцией. Во всех описанных случаях была достигнута продолжительная ремиссия.

В рамках нашего исследования мы не выявили серьезных нежелательных явлений, таких как энцефалопатия, отек мозга или системная токсичность. Таким образом, проводимое лечение не оказало отрицательного воздействия на качество жизни пациентов. Механизм противоопухолевого действия еще предстоит полностью выяснить. Возможно, эффективность связана с прямым цитотоксическим влиянием донорских аллогенных Т-лимфоцитов и NK-клеток на опухолевые клетки, осуществляемым через распознавание специфических антигенов. Альтернативное предположение заключается в том, что донорские лимфоциты, взаимодействуя с опухолевыми макрофагами и другими компонентами стромы, повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера, тем самым облегчая доступ иммунной системы пациента, предварительно активированной аутологичными ДК, к клеткам глиомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования открывают новые горизонты и дают надежду на повышение выживаемости пациентов. Поскольку эти результаты основаны на применении иммунотерапевтических методов у небольшого числа больных, необходимы дальнейшие, более масштабные научные изыскания для подтверждения эффективности и безопасности данного метода, направленные на оптимизацию протокола лечения, определение наиболее эффективных комбинаций клеток и увеличение выборки пациентов для получения более достоверных статистических данных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The author declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803–20. DOI:10.1007/s00401-016-1545-1.
2. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Oct;23(10):1985–96. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-14-0275.
3. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, et al. ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008 Mar;62(3):564–76; discussion 564–76. DOI:10.1227/01.neu.0000317304.31579.17.
4. Cui Y, Tha KK, Terasaka S, et al. Prognostic Imaging Biomarkers in Glioblastoma: Development and Independent Validation on the Basis of Multiregion and Quantitative Analysis of MR Images. *Radiology.* 2016 Feb;278(2):546–53. DOI:10.1148/radiol.2015150358.
5. Ellingson BM. Radiogenomics and imaging phenotypes in glioblastoma: novel observations and correlation with molecular characteristics. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015 Jan;15(1):506. DOI:10.1007/s11910-014-0506-0.
6. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, et al. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017 Jan 1;18(1):3–9. DOI:10.22034/APJCP.2017.18.1.3.
7. Witthayanuwat S, Pesee M, Supaadirek C, et al. Survival Analysis of Glioblastoma Multiforme. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(9):2613–2617. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.9.2613.

8. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:987–96. DOI:10.1056/NEJMoa043330.
9. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol*. 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1–v100. DOI:10.1093/neuonc/noz150.
10. Auffinger B, Thaci B, Nigam P, et al. New therapeutic approaches for malignant glioma: in search of the Rosetta stone. *F1000 Med Rep*. 2012;4:18. DOI:10.3410/M4-18.
11. Rolle C, Sengupta S, Lesniak M. Challenges in clinical design of immunotherapy trials for malignant glioma. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(1):201–14. DOI:10.1016/j.nec.2009.08.002.
12. Chung D, Shin H, Hong Y. A New Hope in immunotherapy for malignant gliomas: adoptive T cell transfer therapy. *J Immunol Res*. 2014;2014:326545. DOI:10.1155/2014/326545.
13. Kang X, Zheng Y, Hong W, et al. Recent advances in immune cell therapy for glioblastoma. *Front Immunol*. 2020 Oct 21;11:544563. DOI:10.3389/fimmu.2020.544563.
14. Pellegatta S, Eoli M, Cuccarini V, et al. Survival gain in glioblastoma patients treated with dendritic cell immunotherapy is associated with increased NK but not CD8 T cell activation in the presence of adjuvant temozolomide. *Oncoimmunology*. 2018;7(4):e1412901. DOI:10.1080/2162402X.2017.1412901.
15. Chkadua GZ, Borunova AA, Shoua IB, et al. Cryo preservation of human dendritic cells for clinical use. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal=Russian Journal of Biotherapy*. 2019;18(4):65–75. In Russian [Чкадуа Г.З., Борунова А.А., Шоуа И.Б. и др. Криоконсервация дендритных клеток человека для клинического применения. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019;18(4):65–75]. DOI:10.1765/1726-9784-2019-18-4-65-75.
16. Chkadua GZ, Zabolina TN, Burkova AA. Adaptation of the human dendritic cell culture technique from peripheral blood monocytes for clinical use. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal=Russian Journal of Biotherapy*. 2002;1(3):56–59. In Russian [Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н., Буркова А.А. Адаптирование методики культивирования дендритных клеток человека из моноцитов периферической крови для клинического применения. *Российский биотерапевтический журнал*. 2002;1(3):56–59].
17. Fundamentals of epidemiology and statistical analysis in public health and health management: a textbook. 1st ed. Moscow, 2004. 194 p. In Russian [Основы эпидемиологии и статистического анализа в общественном здоровье и управлении здравоохранением: учеб. пособие. 1-е изд. М., 2004. 194 с.].
18. Lillehei KO, Mitchell DH, Johnson SD, et al. Long-term follow-up of patients with recurrent malignant gliomas treated with adjuvant adoptive immunotherapy. *Neurosurgery*. 1991;28(1):16–23. DOI:10.1097/00006123-199101000-00003.
19. Hayes RL, Koslow M, Hiesiger EM, et al. Improved long-term survival after intracavitary interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for adults with recurrent malignant glioma. *J Cancer*. 1995;76(5):840–52. DOI:10.1002/1097-0142(19950901)76:5<840::aid-cn-cr2820760519>3.0.co;2-r.
20. Han SJ, Zygourakis C, Lim M, Parsa AT. Immunotherapy for glioma: promises and challenges. *Neurosurg Clin N Am*. 2012;23(3):357–70. DOI:10.1016/j.nec.2012.05.001.
21. Ardon H, Van Gool SW, Verschuere T, et al. Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the standard of care treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma: results of the HGG-2006 phase I/II trial. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(11):2033–44. DOI:10.1007/s00262-012-1261-1.
22. Poon C, Sarkar S, Yong V, Kelly J. Glioblastoma-associated microglia and macrophages: targets for therapies to improve prognosis. *Brain*. 2017 Jun 1;140(6):1548–1560. DOI:10.1093/brain/aww355.
23. Jordan JT, Sun W, Hussain SF, et al. Preferential migration of regulatory T cells mediated by glioma-secreted chemokines can be blocked with chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2008 Jan;57(1):123–31. DOI:10.1007/s00262-007-0336-x.
24. Zagzag D, Salnikow K, Chiriboga L, et al. Down-regulation of major histocompatibility complex antigens in invading glioma cells: stealth invasion of the brain. *Lab Invest*. 2005 Mar;85(3):328–41. DOI:10.1038/labinvest.3700233.
25. Almuhaissen G, Alhalaseh Y, Mansour R, et al. Frequency of mismatch repair protein deficiency and PD-L1 in high-grade gliomas in adolescents and young adults (AYA). *Brain Tumor Pathol*. 2021 Jan;38(1):14–22. DOI:10.1007/s10014-020-00379-7.
26. Anisimov NYu, Vlasenko RYa, Kiselevskij MV, et al. Dendritic cells — an adjuvant for the induction of an immune response to a synthetic carbohydrate fragment conjugated to a protein. *Immunology*. 2012;33(3):123–128. In Russian [Анисимов Н.Ю., Власенко Р.Я., Киселевский М.В. и др. Дендритные клетки — адъювант для индукции иммунного ответа на синтетический углеводный фрагмент, конъюгированный с белком. *Иммунология*. 2012;33(3):123–128].

27. Wheeler CJ, Black KL, Liu G, et al. Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients. *Cancer Res.* 2008 Jul 15;68(14):5955–64. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-5973.

28. Yamanaka R, Homma J, Yajima N, et al. Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: Results of a clinical phase I/II trial. *Clin. Cancer Res.* 2005;11:4160–4167. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-05-0120.

29. Vik-Mo EO, Nyakas M, Mikkelsen BV, et al. Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2013;62(9):1499–509. DOI:10.1007/s00262-013-1453-3.

30. Ruggeri L, Capanni M, Urbani F, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science.* 2002;295(5562):2097–2100. DOI:10.1126/science.1068440.

Информация об авторе:

Рыков Максим Юрьевич, д.м.н., доцент, иностранный член (академик) Национальной академии наук и искусств Республики Сербия, заведующий кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»; главный специалист отдела проектного и информационного сопровождения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России.

Author information:

Rykov Maksim Yu., PhD, Associate Professor, Foreign Member (Academician) of the National Academy of Sciences and Arts of the Republic of Serbia, Head of the Department of Pediatrics, Russian State Social University; Chief Specialist of the Project and Information Support Department, Central Research Institute of Informatization and Healthcare Organization.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616-001.4:616-073.756.8:616-001

МИННО-ВЗРЫВНЫЕ РАНЕНИЯ: РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ И КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

Климович А. М.¹, Фрумен А. Г.², Береговский Д. А.¹, Ефимцев А. Ю.¹,
Труфанов Г. Е.¹

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

² Федеральное государственное казенное учреждение здравоохранения «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», Балашиха, Россия

Контактная информация:

Климович Анастасия Михайловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: vargina.anast@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 07.04.2025
и принята к печати 31.05.2025

РЕЗЮМЕ

К числу наиболее тяжелых видов боевой травмы и травм мирного времени относятся минно-взрывные повреждения. В большинстве случаев основными локализациями повреждений являются ранения конечностей.

В данной статье рассматриваются актуальные подходы к визуализации минно-взрывных ранений конечностей, диагностические возможности и особенности применения в клинической практике.

Ключевые слова: компьютерная томографическая ангиография, компьютерная томография, лучевая диагностика, минно-взрывные ранения, травматология

Для цитирования: Климович А.М., Фрумен А.Г., Береговский Д.А. и др. Минно-взрывные ранения: рентгенологическая и компьютерная томографическая диагностика повреждений конечностей. Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(3):230-250. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-230-250. EDN: QSMYNR

MINE BLAST INJURIES: X-RAY AND COMPUTED TOMOGRAPHIC DIAGNOSTICS OF LIMB INJURIES

Klimovich A. M.¹, Frumen A. G.², Beregovskii D. A.¹, Efimtsev A. Yu.¹,
Trufanov G. E.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Main Military Clinical Hospital of the Troops of the National Guard of the Russian Federation, Balashikha, Russia

Corresponding author:

Klimovich Anastasiya M.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: vargina.anast@yandex.ru

Received 07 April 2025; accepted 31 May 2025

ABSTRACT

Mine blast injuries are among the most severe types of combat and peacetime injuries. In most cases, the main localizations of damage are limb wounds.

This article discusses current approaches to visualization of mine blast injuries of the limbs, diagnostic capabilities and features of application in clinical practice.

Key words: computed tomography, computed tomography angiography, mine blast injuries, radiology, traumatology

For citation: Klimovich AM, Frumen AG, Beregovskii DA, et al. Mine blast injuries: X-ray and computed tomographic diagnostics of limb injuries. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(3):230-250. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-230-250. EDN: QSMYNR

АКТУАЛЬНОСТЬ

По статистике на ранения конечностей приходится от 50 % до 75 % всех повреждений у пациентов, поступающих в медицинские учреждения в условиях вооруженных конфликтов. Травмы нижних конечностей фиксируются чаще, чем верхних, в среднем в соотношении 1,5:1–2:1. Данное соотношение способно достигать 4:1 при активном использовании противопехотных фугасных мин [1].

Ранения магистральных сосудов встречаются в 6–17 % травм военного времени. Ранения артерий и вен конечностей встречаются в 45 % всех сосудистых повреждений [2].

Повреждения нижней конечности часто встречаются при высокоэнергетических травмах и, как правило, сопровождаются открытыми переломами с большими дефектами костей и повреждениями мягких тканей [3].

Связано это с минно-взрывным характером повреждений [4].

В этих случаях решающее значение имеют различные методы рентгенологической оценки, такие как традиционная рентгенография, компьютерная томография и компьютерная томографическая ангиография. Эти методы могут быть необходимы в экстренных случаях, для оценки осложнений, предоперационного планирования и принятия решений при реконструкции костей [3].

МИННО-ВЗРЫВНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Детонация взрывчатого вещества представляет собой быстрый экзотермический химический процесс, в ходе которого боевой заряд преобразуется в газы под высоким давлением. Данное превращение осуществляется за крайне короткое время, исчисляемое микросекундами [1].

Центр детонации немедленно окружает зона бризантного воздействия, приводящая к разрушению твердых объектов [4]. Следом возникает область фугасного эффекта, где происходит выброс окружающих материалов: твердых предметов, оболочек снарядов и готовых поражающих элементов. Взрывные устройства сообщают осколкам скорости, превышающие 1000 м/с; их поражающая способность остается значительной на удалении от эпицентра. При отсутствии металлической оболочки у заряда, расширяющиеся газы уносят частицы поверхностного слоя ВВ, догорающие в полете с образованием яркого пламени [4].

Дальнейшее стремительное расширение продуктов детонации вытесняет окружающий воздух, формируя сжатый слой. Этот плотный слой движется сферически (или полусферически) от источника как воздушная ударная волна (ВУВ) [4].

Передняя граница сжатия, именуемая фронтом ударной волны, характеризуется экстремально высокими значениями избыточного давления. Распространяясь сверхзвуково, ВУВ последовательно проходит фазы: сжатия (положительное давление), разрежения (отрицательное давление) и взрывной волны (рис. 1) [4].

Кривая Фридлендера графически отображает зависимость избыточного давления от времени во фронте взрывной волны, распространяющейся в открытом пространстве без преград. Интегральное значение импульса на единицу площади эквивалентно площади, ограниченной данной кривой [1].

Пик высокого давления, распространяющийся со сверхзвуковой скоростью (3000–9000 м/с) в течение миллисекунд и быстро затухающий с расстоянием, представляет собой волну повышенного давления. Ее передняя граница (фронт ударной волны) производит дробящее воздействие на биологические ткани (бризантный эффект). В эпицентре взрыва возможно полное разрушение тканей,

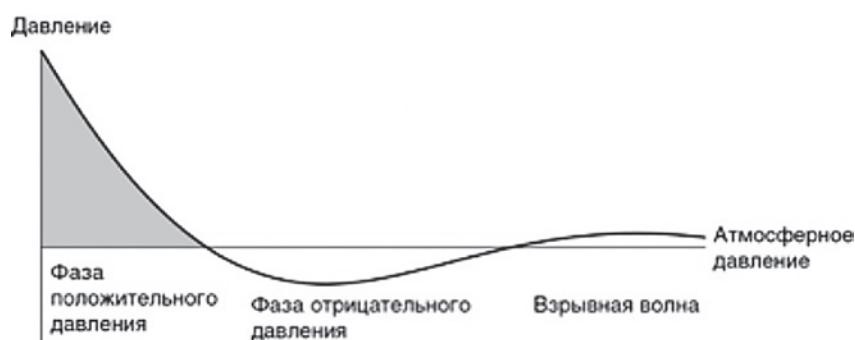


Рис. 1. Схема изменения давления при взрыве (кривая Фридлендера) [4]

Figure 1. Diagram of pressure change during explosion (Friedlander curve) [4]

тогда как на периферии наблюдаются травматические ампутации конечностей, обширное повреждение тканей [4].

Волна отрицательного давления — это область разрежения, относительный вакуум [1].

Перепад давления этой волны значительно меньше, но длительность ее в 3–10 раз больше волны повышенного давления, что также сопровождается выделением разрушительной энергии [4].

Взрывная волна — это поток быстро расширяющихся газов (со скоростью до 100 м/с) значительно меньшей амплитуды, но большей продолжительности, чем две первые волны. Динамическое избыточное давление ВУВ отбрасывает окружающие предметы с постепенно уменьшающейся энергией [4].

При взрывах в присутствии препятствий характер распространения ВУВ усложняется за счет турбулентности, могут образовываться газовые струи избыточного давления. Взрыв в замкнутом объеме (помещении) приводит к многократному отражению волн давления от ограждающих поверхностей, что усиливает их поражающее действие [4].

Ведущее поражающее воздействие ВУВ определяется скоростью достижения пика избыточного давления и величиной импульса [4].

Характер распространения взрывной волны усложняется присутствием препятствий. Подобно звуковым волнам, ударная волна обтекает встречные препятствия, воздействуя на укрывшихся людей со всех направлений. Перпендикулярное взаимодействие с преградой генерирует значительно более высокое давление по сравнению с косым воздействием. При этом нормально падающая волна сжимается и отражается от поверхности, что вызывает интерференцию и образование области экстремально повышенного давления. Именно каскадные отражения волн в замкнутых помещениях ответственны за резко возрастающие показатели избыточного давления и удлинение импульсной характеристики (рис. 2) [1].

МЕХАНИЗМ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ МИННО-ВЗРЫВНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ

Взрывные многофакторные поражения относят к боевой хирургической травме [4].

Выделяют четыре категории повреждений, вызванных взрывом:

1. Баротравмы как первичные повреждения взрывного генеза возникают при прямом воздействии фаз положительного и отрицательного дав-

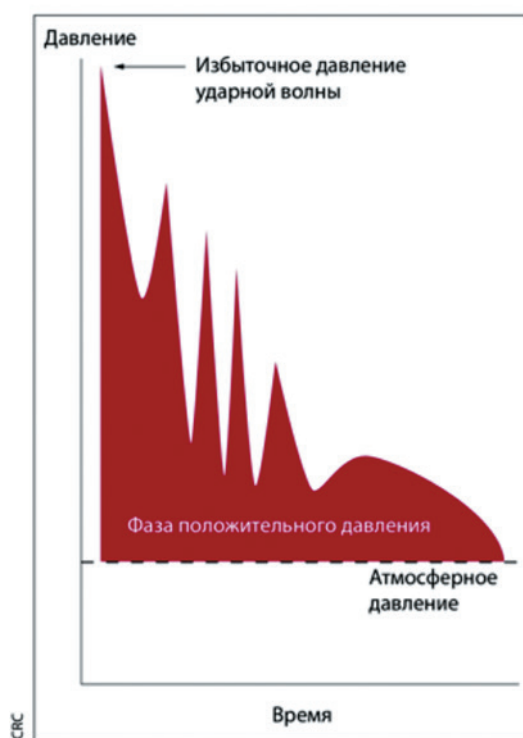


Рис. 2. Типовая картина соотношения «давление-время» при взрыве в закрытом пространстве [1]

Figure 2. Typical picture of the pressure-time ratio during an explosion in an enclosed space [1]

Таблица 1. Общая классификация боевой хирургической травмы [5]

Table 1. General classification of combat surgical injury [5]

Этиология		Характер раневого канала	Отношение к полостям	Локализация	Наличие повреждений органов и тканей
Ранения	Огнестрельные: - пулевые; - осколочные; - минно-взрывные.	- Слепые; - Сквозные; - Касательные.	- Непроникающие; - Проникающие.	Голова	С повреждением: головного мозга, глаз, ушей, челюстно-лицевой области. С переломами: костей черепа, костей челюстно-лицевой области.
	Неогнестрельные: - колото-резаные - колотые - рубленые и др.				
Травмы, в том числе взрывные			Закрытые травмы. Открытые травмы.	Шея	С повреждением: глотки, гортани, трахеи, пищевода, кровеносных сосудов.
				Грудь	С переломами: ребер, грудины, лопатки, ключицы. С повреждением: легких, сердца, пищевода, кровеносных сосудов.
				Живот	С повреждением: паренхиматозных органов, полых органов, кровеносных сосудов, неорганических образований.
				Таз	С переломами: тазовых костей, крестца, копчика. С повреждением: мочевого пузыря, уретры, прямой кишки, кровеносных сосудов, половых органов.
				Позвоночник	С переломами: тел, дужек, отростков позвонков. С повреждением: спинного мозга, его корешков.
				Конечности	С переломами костей. С повреждением: суставов, кровеносных сосудов, нервных стволов, с обширным повреждением мягких тканей, с отслойкой мягких тканей. С разрушением, отрывом (полным и неполным).

ления ударной волны. Контакт пикового избыточного давления с организмом индуцирует два типа энергетических волн: компрессионную и сдвиговую [1].

Продольное распространение волны сжатия через биологические ткани сопровождается частичным отражением энергии на границах разнородных

сред. Остаточная энергия формирует значительные перепады давления, наиболее выраженные на интерфейсах:

- газообразные/плотные ткани (орган слуха);
- газообразные/жидкие среды (полые органы);
- жидкие/упругие структуры (сосудистая сеть) [1].

Критическая уязвимость характерна для границы «газ-жидкость». Фаза высокого давления вызывает мгновенное сжатие газа в замкнутых полостях. Последующий переход к фазе разрежения провоцирует детонационное расширение воздуха, разрывающее окружающие ткани. Это приводит к отслоению тканей — эффекту, аналогичному образованию пузырьков при кипении воды [1].

Волны сдвига движутся поперечно относительно границ сред, подобно силам инерции при ДТП. Соприкасающиеся ткани разной плотности приобретают различные ускорения или замедления, порождая сдвигающее усилие. Это усилие превышает естественную эластичность тканей, вызывая разрывы и нарушение целостности связок [1].

Дробящее воздействие взрыва является причиной переломов трубчатых костей, а фугасная волна осуществляет тотальный отрыв мягкотканых структур. Наиболее тяжелым последствием для пострадавших в эпицентральной зоне выступает ампутационное повреждение, преимущественно локализованное в проксимальном отделе большеберцовой кости. Дополнительно регистрируются случаи торакоабдоминальной эвентрации. Характерны обширные повреждения мышц [1].

2. Вторичные взрывные поражения в форме осколочных ранений формируются из двух категорий поражающих элементов: первичных (фрагменты оболочки боеприпаса или его внутреннего содержимого) и вторичных (детритус окружающей

среды, приведенный в движение ударной волной, включая стеклянные осколки, древесную щепу, частицы грунта и каменные фрагменты) [1].

Осколочные повреждения в эпицентральной зоне характеризуются повышенной тяжестью: феномен временной пульсирующей каверны, типичный для огнестрельных ранений, потенцируется импульсом фугасной волны и отсроченным тромбообразованием в периферическом сосудистом русле [1].

3. Третичные взрывные поражения обусловлены кинетическим воздействием ударной волны, способной катапультировать пострадавших с последующей травматизацией о твердые объекты или провоцировать баллистическое перемещение массивных предметов. Совокупное брызганное и фугасное воздействие индуцирует разрушение строительных конструкций, ведущее к компрессионным синдромам, краш-повреждениям тканей, черепно-мозговым травмам, асфиксии механического генеза и спинальным повреждениям [1].

4. Четвертичные взрывные поражения и сопутствующие повреждения: термодинамическая сфера взрыва достигает температур порядка 3000 °C, вызывая глубокие термические ожоги. Кумулятивный эффект ударной волны и ожогового поражения > 30 % телесной поверхности обладает прогностически летальным исходом [1]. Продукты детонации содержат токсичные компоненты (включая монооксид углерода), индуцирующие асфиксические состояния. Ингаляционное поступление аэро-



Рис. 3. На рентгеновском снимке видны осколки стекла в тканях [1]

Figure 3. The X-ray image shows glass fragments in the tissues [1]

зольных загрязнителей (пылевые частицы, дымовые взвеси) дополнительно провоцирует респираторную недостаточность [1].

Вариантом взрывных поражений являются минно-взрывные ранения — специфический результат контактного воздействия взрыва фугасных минных боеприпасов нажимного действия [4].

Отличительной чертой минно-взрывного ранения является травматическая ампутация или массивное разрушение сегмента конечности, непосредственно контактировавшего со взрывным устройством, а также повреждение и загрязнение тканей вышележащих областей, множественные осколочные ранения и термические ожоги [4].

Пиковое избыточное давление ударной волны компремирует и разрушает стопу, наступившую на мину. Генерируемые волны компрессии распространяются аксиально по костным структурам, сосудистым магистралям и мягкотканым слоям на всем протяжении конечности. Данные волновые процессы инициируют костные дезинтеграции, тогда как сопутствующая фугасная волна индуцирует ротационную деформацию тканей в зоне перелома с последующей диссоциацией стопы [4].

Параллельно возникает кинетический феномен мышечного смещения в проксимально-латеральном направлении («эффект зонтика»). Сфокусированный детонационный фронт отделяет периостальную оболочку с прикрепленными

мышечными массивами от костного остатка — реализуя фазу «раскрытия» зонтика. Последующая репозиция тканей соответствует фазе «закрытия». Поверхностные мышечные пласты (*m. gastrocnemius*) подвергаются дистальному смещению с меньшим повреждением по сравнению с глубокими антеро-латеральными слоями и *m. soleus* (рис. 6.1–5) [4].

Баротравматические поражения внутренних органов, аналогичные первичному ударному воздействию, преимущественно проявляются контузиями миокарда и паренхимы легких, а также гематомами брыжеечного корня. Тяжесть данных повреждений коррелирует с интенсивностью детонационного импульса. Отдельную категорию составляют церебральные контузионные очаги, развивающиеся по идентичному механизму [4].

При МВР верхних конечностей (при постановке мины или разминировании, взрыве в руках запала или мины-ловушки) часто одновременно возникает множественное поражение головы с повреждением глаз, ЧЛО и ЛОР-органов [4].

При МВР пиковая энергетическая нагрузка фокусируется на дистальном опорном комплексе конечности с последующим экспоненциальным затуханием в проксимальном направлении. Детонационное избыточное давление индуцирует тотальную дезинтеграцию и диссоциацию стопы. Инфильтрация пирокинетических газов и ударной волны в подкожные пространства и раневые каналы

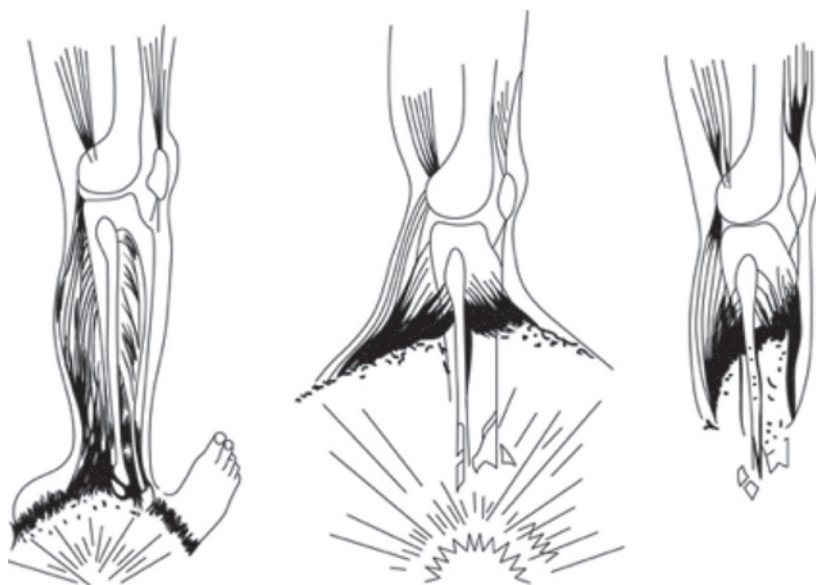


Рис. 4. Схема механогенеза формирования минно-взрывной раны при подрыве на противопехотной mine [4]

Figure 4. Scheme of mechanogenesis of the formation of a mine-explosive wound during an antipersonnel mine explosion [4]

сегмента голени вызывает экстензивное отслоение мягкотканых структур от остеального каркаса [4].

Термодинамическая сфера раскаленных газов и детонационная волна распространяются радиально-сферически, что детерминирует формирование травматических и коагуляционных некрозов в проекции костных выступов голени и мягкотканых структур на уровне ампутации, а также специфическую пространственную дисперсию поражающих элементов [4]. Конусообразная траектория осколочных фрагментов генерирует характерную топографию поражений: раневые каналы в контралатеральной конечности, перинеальной области, ягодичных массивах, антеролатеральной поверхности торса, верхних конечностях, краниофаци-

альной зоне. Данная конфигурация коррелирует с биомеханической позой ходьбы при антефлексии туловища [4].

КЛАССИФИКАЦИЯ БОЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОНЕЧНОСТИ

1. Огнестрельные повреждения мягких тканей конечностей составляют 47–62 % в структуре санитарных потерь, причем по характеру морфологических изменений выделяют точечные и ограниченные раневые дефекты, обширные утраты мягкотканых структур, а также травмы с сопутствующим нарушением целостности сосудисто-нервных образований и сухожильного аппарата.



Рис. 5. Схема взрывной травмы конечности [4]

Figure 5. Scheme of explosive limb injury [4]

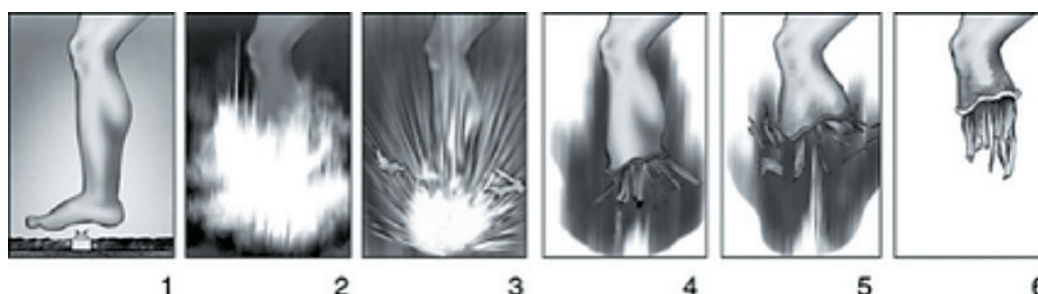


Рис. 6. Схема, иллюстрирующая механизм разрушения дистальных отделов нижней конечности при минно-взрывном ранении (1–6) [4]

Figure 6. Diagram illustrating the mechanism of destruction of the distal parts of the lower limb in case of mine-explosion injury (1–6) [4]

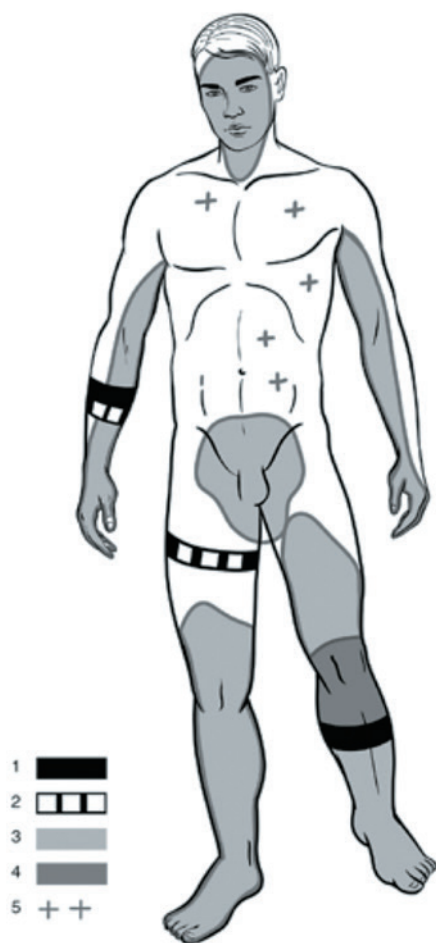


Рис. 7. Типовые паттерны повреждения анатомических структур при МБР

Топография ампутационных линий:

- 1 — линия отрывов конечностей;**
- 2 — локализация переломов трубчатых костей;**
- 3 — распределение множественных осколочных ранений мягких тканей;**
- 4 — зоны деструкции мягкотканых комплексов при травматических ампутациях;**
- 5 — проникающие повреждения торакоабдоминальной полости [4].**

Figure 7. Typical patterns of damage to anatomical structures in MBR

Topography of amputation lines:

- 1 — line of limb detachments;**
- 2 — localization of fractures of tubular bones;**
- 3 — distribution of multiple soft tissue shrapnel wounds;**
- 4 — areas of destruction of soft tissue complexes during traumatic amputations;**
- 5 — penetrating injuries of the thoracoabdominal cavity [4].**

2. Огнестрельные костные деструкции занимают 35–38 % в структуре боевых повреждений опорно-двигательной системы, демонстрируя специфику патомеханики при диафизарных и метафизарных поражениях: разрушение кортикального слоя характеризуется макрооскольчатыми переломами с сагиттальным растрескиванием, коммунитивными повреждениями с суставной экстензией линий излома, а также микрооскольчатыми дефектами с первичной костной утратой. Пулевое воздействие на губчатые кости сопровождается преимущественно перфорационными переломами и макрооскольчатыми внутрисуставными деструкциями, тогда как высокоскоростные осколочные ранения индуцируют формирование первичных дефектов костной ткани с выраженным компрессионным компонентом [4].

Классификация огнестрельных переломов конечностей предусматривает дифференциацию по следующим критериям: количественный параметр (одиночные, множественные или сочетанные повреждения); тип ранящего агента (пулевые либо осколочные воздействия); морфология раневого канала (сквозные, слепые или касательные дефекты); характер костной деструкции (преимущественно оскольчатые формы, включая коммунитивные варианты с первичным костным дефицитом, перфорационные и краевые изломы, тогда как поперечные, косые, винтообразные и продольные встречаются реже); топография поражения (кости тазового пояса, ключицы, лопатки, плечевая, бедренная, элементы голени, предплечья, стопы или кисти); уровень перелома (проксимальная, медиальная или дистальная треть диафиза); сопутствующие повреждения мягкотканых структур (от ограниченных ран до экстензивных дефектов, соответствующих типам II–IV по Gustilo-Andersen, 1990), а также нейрососудистых пучков — тип IIIС по классификации Gustilo и Andersen, без повреждения; степень шока (I, II, III, терминальное состояние). Для классификации повреждений тканей при переломах, помимо критериев Gustilo и Andersen, используют 4-степенную классификацию Tschernie (1982) [4].

3. Огнестрельные повреждения крупных артикулярных структур составляют 17–18,2 % в структуре ОР конечностей, дифференцируясь по следующим критериям: морфология мягкотканых поражений (ограниченные/экстензивные); тип повреждающего агента (пулевые/осколочные); конфигурация раневого канала (сквозные/слепые/касательные); топография (плечевой, локтевой, кистевой, тазобедренный, коленный, голеностопный суставы); инвазивность относительно суставной полости (проникающие/

непроникающие); степень костной деструкции (наличие/отсутствие интраартикулярного перелома); масштаб повреждения артикулярных поверхностей и хрящевого матрикса (интактные, ограниченные, экстензивные поражения, тотальные деструкции). Огнестрельные повреждения кисти классифицируются на ограниченные (с вовлечением сегментов пальцев, тенарного или гипотенарного массивов), экстензивные (с поражением целого анатомического отдела или смежных зон с сохранением базовой хватательной функции), а также тотальные деструкции с утратой органной функции при разрушении ≥ 2 анатомических регионов [4]. Минно-взрывные и огнестрельные поражения стопы аналогично подразделяются на ограниченные, экстензивные и деструктивные (ампутационные) [4].

4. Неогнестрельные травмы конечностей (открытые/закрытые повреждения) в боевых условиях не демонстрируют принципиальных патоморфологических отличий от аналогичных травм в обычной жизни [4].

ДИАГНОСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЙ КОНЕЧНОСТИ

Верификация переломов базируется на обнаружении раневого дефекта и комплекса патогномоничных симптомов: интенсивного болевого синдрома, локальной отечности тканей, образования гематомы, видимого укорочения или деформации сегмента, наличия аномальной подвижности вне зоны суставов, акустического феномена трения костных фрагментов (крепитации), а также резкого ограничения функциональных возможностей конечности; в отдельных клинических случаях в раневом канале визуально определяются костные отломки. Рентгенографическое исследование служит ключевым методом для объективной диагностики типа перелома и степени смещения костных фрагментов. Для детализации повреждений при переломах, локализованных в параартикулярной зоне или непосредственно внутри суставной капсулы, обязательным является выполнение компьютерной томографии. При огнестрельной этиологии переломов костных структур нижних конечностей клинически оправдано проведение ультразвукового дуплексного сканирования венозного русла для своевременного выявления тромботических осложнений и профилактики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). При наличии соответствующих клинических показаний осуществляется дополнительное инструментальное обследование (например, УЗДГ, ангиография) для оценки состояния магистральных артериальных сосудов и целостности периферических нервных стволов [4].

Диагностика проникающих повреждений крупных суставов не вызывает диагностических затруднений в ситуациях с обширным раневым дефектом суставной капсулы, сопровождающимся истечением синовиального содержимого и непосредственным определением суставных структур в раневом канале. При отсутствии явной раны диагноз устанавливается на основании выявления характерной клинической картины: исчезновения анатомических границ сустава (сглаженность контуров) и увеличения его объема вследствие выпота, выраженной болезненности при пальпаторном исследовании и попытках пассивных/активных движений, а также положительного симптома баллотирования надколенника (флюктуации), патогномоничного для гемартроза. Для окончательной верификации суставного ранения и определения его характеристик применяются:

- рентгенография и КТ — позволяют установить характер повреждения костных суставных компонентов (эпифизов) и локализацию рентгеноконтрастных инородных включений (осколков, пуль и т. п.);

- МРТ — является оптимальным методом для комплексной оценки степени и характера повреждения внутрисуставных и параартикулярных мягкотканых структур (связок, менисков, суставного хряща) [4].

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ МИННО-ВЗРЫВНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ

В рамках квалифицированной хирургической помощи раненым зачастую требуется рентгенологическое обследование, выполняемое в обязательном порядке в двух взаимоперпендикулярных проекциях. Данное исследование является ключевым для точной визуализации характера и степени повреждений костной ткани, а также для достоверного определения топографии рентгенопозитивных инородных включений (металлических осколков, пуль) [6].

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ МИННО-ВЗРЫВНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ

Высокая детализация компьютерной томографии способствует решению диагностических задач при неоднозначной клинической картине, обнаружению и различению разнообразных последствий боевых повреждений конечностей. Информационная емкость томографического снимка прибли-

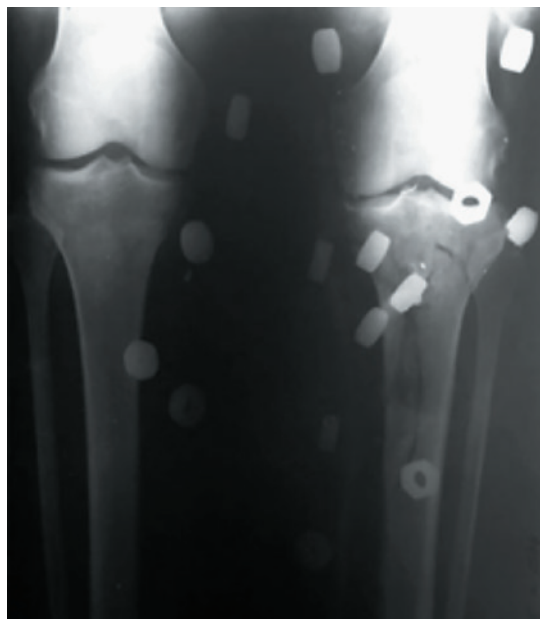


Рис. 8. Рентгенограмма области обоих коленных суставов, голеней пациентки Г. в передне-задней проекции [7]

Figure 8. Radiograph of the area of both knee joints, shins of patient G. in antero-posterior projection [7]



Рис. 9. Рентгенограмма в стандартных проекциях (б) раненого с огнестрельным осколочным ранением, многооскольчатый перелом большеберцовой кости после этапных первичной хирургической обработки и стабилизации аппаратом КСВП. Неосложненное заживление огнестрельной раны мягких тканей [4]

Figure 9. Radiograph in standard projections (б) of a wounded man with a gunshot shrapnel wound, a multi-fractured tibia fracture after staged primary surgical treatment and stabilization by a KSVP device. Uncomplicated healing of gunshot wounds of soft tissues [4]

тельно в 100–200 раз выше по сравнению со стандартной рентгенограммой [8–10].

Ключевыми диагностическими преимуществами метода являются: мультимодальная оценка костных и мягкотканых структур в едином исследовании; возможность проведения контралатерального сравнительного анализа анатомических областей; функция 3D-моделирования томограмм в любых требуемых плоскостях [11].

Компьютерная томография обеспечивает не только качественную, но и количественную верификацию параметров костной ткани посредством денситометрического анализа, что существенно минимизирует оператор-зависимую погрешность интерпретации [11]. Метод также позволяет объективно квантифицировать степень мышечной дегенерации [11].

Данная технология широко применяется при верификации хронического остеомиелита, главным образом для точного картирования зон деструкции костной ткани [11].

Метод успешно используется в диагностике хронического остеомиелита, как правило, для уточнения масштабов поражения [8, 9].

Ранние томографические признаки острого остеомиелита характеризуются отеком мягких тканей, остеопорозом и рассасыванием губчатого вещества кости с размытостью контуров. На поздних этапах визуализируются деструктивные очаги (зоны просветления) в кортикальном слое, а также выраженные периостальные наслоения, проявляющиеся формированием субпериостальных гнойных

скоплений и характерным остеолитическим дефектом по типу «скорлупы». У пациентов зрелого возраста вследствие деструктивных процессов может наблюдаться полная резорбция кортикальной пластинки, значительно повышающая риск возникновения патологических переломов [11]. Хроническая форма заболевания сопровождается интенсивными репаративными изменениями: на рентгенограммах визуализируется неравномерный локальный остеосклероз, окружающий участки деструкции, гипертрофированные периостальные наслоения, нередко формируются инкапсулированные гнойные очаги (абсцессы Броди) и кортикальные секвестры (фрагменты некротизированной костной ткани) [11].

Применение рентгеновской КТ в диагностике травматических поражений позволяет эффективно верифицировать точную топографию и количество рентгеноконтрастных инородных включений, а при динамическом наблюдении — своевременно идентифицировать формирующиеся очаги костной деструкции, секвестры, инкапсулированные абсцессы и гнойное пропитывание параоссальных тканей [7].

Также применение компьютерной томографии позволяет оценить псевдоартроз и несращение, что имеет важное значение для дальнейшего операционного планирования. Полезным инструментом для оценки псевдоартроза и несращения является VRT, которая может обеспечить трехмерное изображение кости. При этом методе показанные металлические части внешней рамы или гипса могут

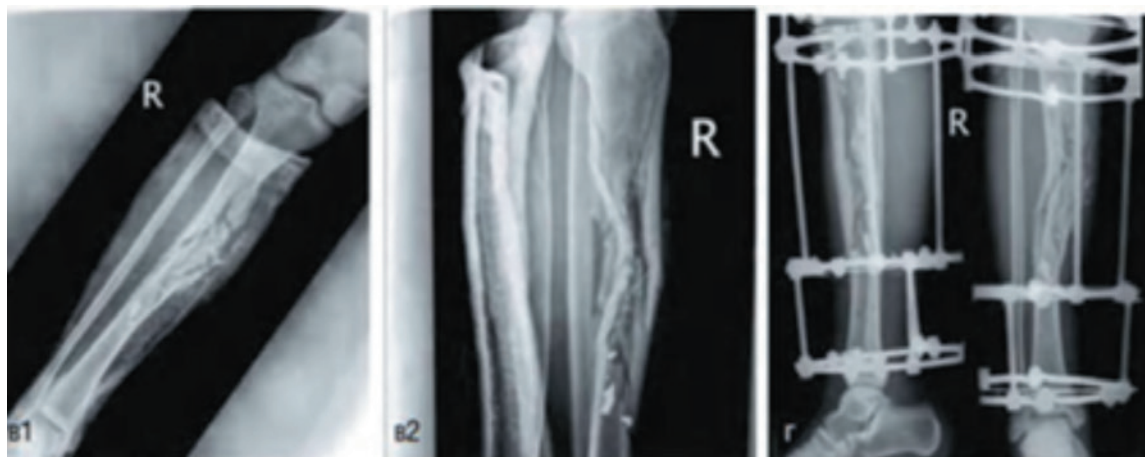


Рис. 10. Рентгенограммы в стандартных проекциях правой голени раненого с огнестрельным многооскольчатом переломом берцовых костей в средней трети до (в1, в2) и после (г) операции внешнего остеосинтеза аппаратом Илизарова [4]

Figure 10. Radiographs in standard projections of the right shin of a wounded man with a multi-splinter fracture of the tibia in the middle third before (в1, в2) and after (г) surgery of external osteosynthesis by Ilizarov apparatus [4]

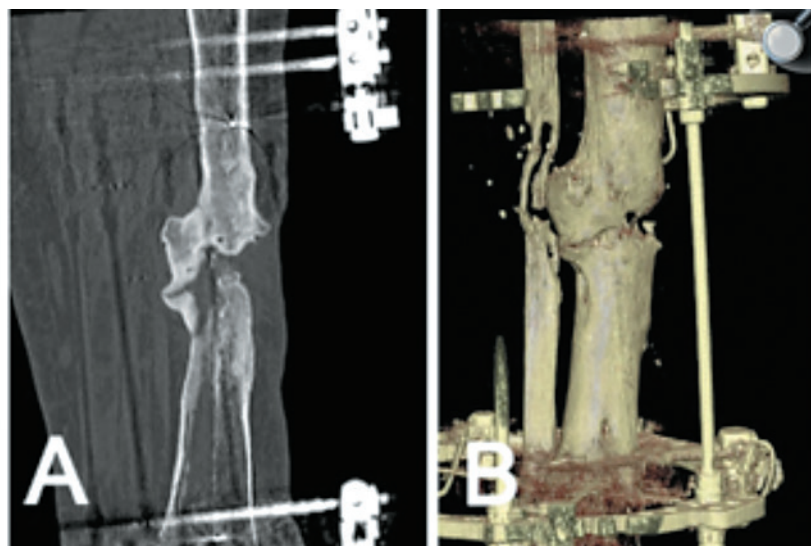


Рис. 11. Оценка несращения большеберцовой кости в 2D- (А) и 3D-проекции (В) [3]

Figure 11. Estimation of tibial nonunion in 2D (A) and 3D projections (B) [3]

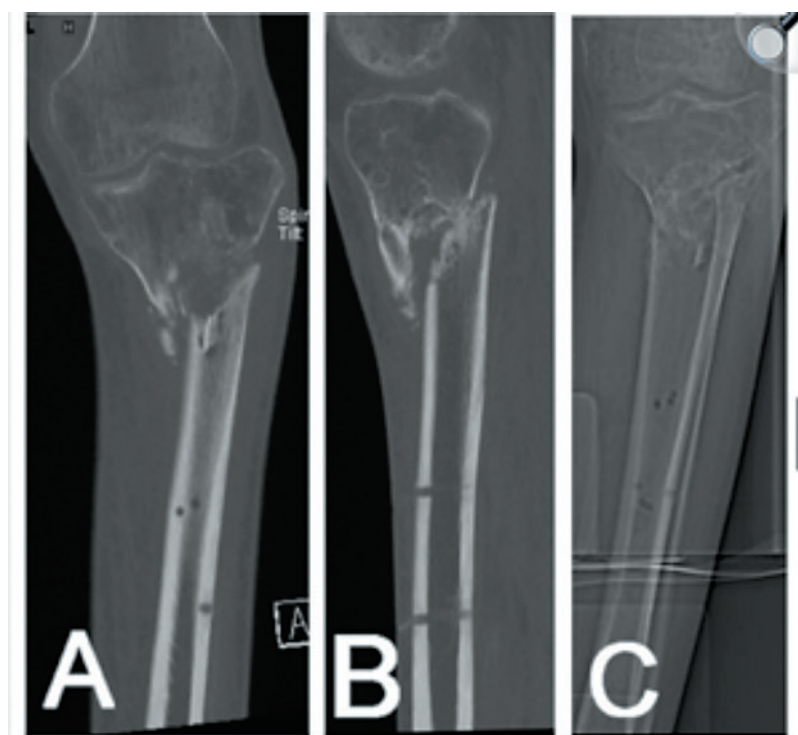


Рис. 12. Традиционное КТ-сканирование для планирования коррекции деформации при смещенном переломе проксимального отдела большеберцовой кости — двухмерная передняя проекция (А) и боковая проекция (В), показывающие трансляцию и варусную деформацию. Сканограмма конечности того же пациента в передней проекции (С) [3]

Figure 12. Traditional CT scanning for planning deformity correction in case of displaced fracture of the proximal tibia — two-dimensional anterior projection (A) and lateral projection (B), showing translation and varus deformity. Scan of the limb of the same patient in the anterior projection (C) [3]

быть удалены с изображения, чтобы лучше понять интересующую область [3].

Для измерений оси и выравнивания КТ-сканы с 2D- и 3D-представлениями способны предоставить изображения кости со всех сторон [3].

Технология объемного рендеринга (Volume-Rendering Techniques, VRT) значительно улучшает качество визуализации патологических изменений и обеспечивает эффективную обработку значительных массивов диагностической информации. Данный метод особенно ценен для выявления глубинных очагов поражения, слабо выраженных переломов со смещением и трудноразличимых патологических участков. Важным преимуществом VRT является способность минимизировать полосовые артефакты, включая случаи наличия металлических конструкций, фиксирующих элементов или эндопротезов [3].

Протокол КТ с низкой дозой для целей хирургического планирования может значительно снизить облучение по сравнению с традиционной КТ, не влияя на качество изображения или диагностическую эффективность [12, 13].

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ АНГИОГРАФИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ МИННО-ВЗРЫВНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ

При диагностике боевых повреждений особое значение имеет рациональный выбор методов лучевой диагностики, направленный на сокращение количества исследований при оценке состояния сосудистого русла. Это особенно важно при травмах магистральных сосудов [6].

Анализ данных современных вооруженных конфликтов свидетельствует, что повреждения крупных артерий встречаются в 3–5 % случаев боевой травмы. Распределение по анатомическим зонам следующее: нижние конечности — 61 % случаев, верхние конечности — 26 %, голова и шея — до 3 %, грудная клетка — около 6 %, брюшная полость и таз — 4 %.

Примечательно, что примерно 10 % пострадавших требуется экстренная ампутация конечности по жизненным показаниям [14].

Стандартные рентгенологические и ультразвуковые методики не обеспечивают достаточной точности в определении характера и степени повреждения магистральных сосудов различных анатомических областей, что ограничивает их ценность для оптимизации лечебной тактики при травмах и требует применения высокоинформативных визуализационных методик, среди которых первостепенное значение имеют мультиспираль-

ная КТ-ангиография и селективная ангиография. Данные технологии обеспечивают оперативную детекцию сосудистой патологии (включая разрывы, тромбозы и компрессионные стенозы), а также позволяют дифференцированно подходить к выбору хирургической стратегии — от открытой реконструкции до эндоваскулярных коррекций — за счет точной визуализации топографо-анатомических соотношений и характера повреждения [6].

В ходе различных стадий раневой болезни, а также в послеоперационном периоде при динамическом контроле МСКТ-ангиография служит ключевым и наиболее эффективным методом лучевой диагностики огнестрельных повреждений сосудов, применяемым у пациентов с тяжелыми травмами [6].

Для МСКТ-ангиографии могут быть использованы неионные высокоосмолярные рентгеноконтрастные препараты на основе йода (йоверсол/Оптирей, йогексол/Омнипак, йопромид/Ультравист, йодиксанол/Визипак) с концентрацией действующего вещества 320–370 мг/мл [6].

Показаниями к ангиографическому обследованию при травмах конечностей являются: огнестрельные ранения с массивной деструкцией тканей, политравмы минно-взрывного или осколочного генеза, а также раневые каналы в проекции магистральных сосудов, создающие повышенный риск их повреждения [6]. Дополнительным основанием служит выявление аномальных значений лодыжечно-плечевого индекса (АД-индекс < 0,9), требующее уточнения локализации и характера артериального дефекта, особенно при закрытых повреждениях [4]. В послеоперационном периоде визуализация обязательна при признаках несостоятельности реконструкции: отсутствии восстановления периферической пульсации, отрицательной динамике или нарастании ишемических явлений [6].

Методика выполнения

При выполнении МСКТ-ангиографии верхней конечности для оценки возможного сосудистого повреждения пациент обычно размещается в положении лежа на спине. Оптимально, если исследуемую руку поднимают вертикально вверх (при отсутствии противопоказаний). В случаях иммобилизации конечности гипсовой повязкой или наружным фиксирующим устройством, руку оставляют в естественном положении вдоль тела с приведенным локтевым суставом.

Протокол сканирования предполагает начало исследования на уровне дуги аорты с последующим продвижением в дистальном направлении (совпадающем с естественным сосудистым током) вплоть до лучезапястного сустава. Контрастное

усиление осуществляется путем внутривенного болюсного введения препарата. Во избежание артефактов, связанных с высокой локальной концентрацией контраста в венах, инъекцию предпочтительно выполнять в венозный доступ локтевой области (кубитальную вену) контралатеральной (противоположной) конечности. Для точного дозирования и скорости подачи контрастного вещества используется автоматический инъектор двухколбового типа [6].

МСКТ-ангиография сосудов нижней конечности осуществляется посредством мультисрезового сканирования в краниокаудальной плоскости. Область исследования охватывает сосудистую систему от уровня чревного ствола (диафрагмы) до дистальных отделов стопы. Контрастирование артериального русла достигается путем болюсной внутривенной инъекции специального препарата, подаваемого автоматическим инъектором двухколбового типа.

Важно отметить, что применение иммобилизирующих приспособлений (гипсовых повязок, аппа-

ратов внешней фиксации) не является препятствием для выполнения данного исследования [6].

Современные методики сканирования оптимизируются каждые 4–8 месяцев. Ярким примером прогресса служит разработка модифицированных протоколов, позволяющих радикально снизить лучевую нагрузку. Так, у пациентов с огнестрельными ранениями нижних конечностей применение специализированного протокола (с использованием технологии iDose и специально адаптированных параметров работы рентгеновской трубки) обеспечивает снижение дозы облучения более чем в 4 раза: до $4,8 \pm 0,4$ мЗв. Данный показатель соответствует величине годовой допустимой дозы естественного фона, в то время как при стандартной методике сканирования доза достигает $22,0 \pm$ [значение] мЗв [6].

Для диагностики предполагаемого венозного повреждения в нижних конечностях может быть использован метод восходящей (дистальной) МСКТ-флебографии. Процедура включает катетеризацию вены тыльной поверхности стопы на сто-

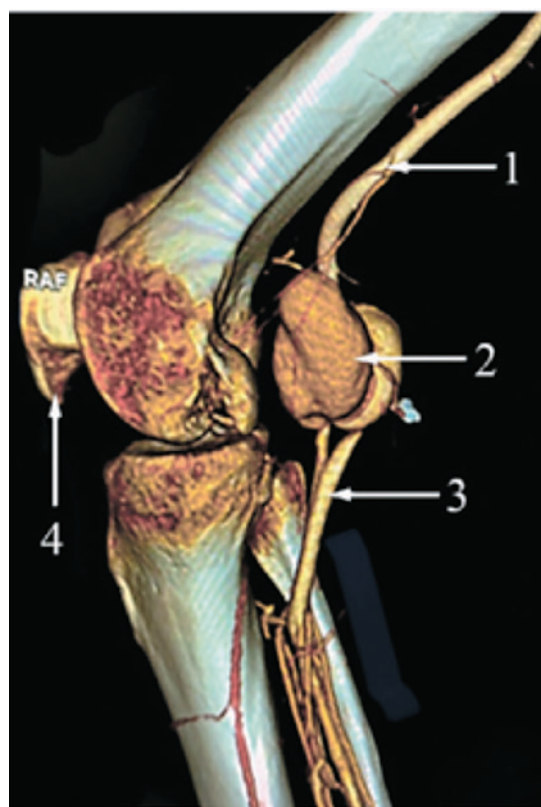


Рис. 13. МСКТ-ангиограмма, 3D-реконструкция:

1 — поверхностная бедренная артерия; 2 — аневризма подколенной артерии; 3 — подколенная артерия; 4 — отломок медиального мыщелка [15]

Figure 13. MSCT angiogram, 3D reconstruction: 1 — superficial femoral artery; 2 — popliteal artery aneurysm; 3 — popliteal artery; 4 — medial condyle fragment [15]

Таблица 2. Протокол дистальной МСКТ-флебографии нижних конечностей [6]**Table 2. Protocol of distal MSCT phlebography of the lower extremities [6]**

Параметры сканирования	МСКТ-флебография
Напряжение на рентгеновской трубке (kV)	80–100
Сила электрического тока, подаваемая на рентгеновскую трубку (mAs)	250–400
Время ротации трубки (с)	0,4–0,75
Pitch	0,9

роне поражения. Через установленный катетер производится автоматизированное болюсное введение смеси контрастного вещества и физиологического раствора в соотношении 2:1. Общий объем вводимого раствора составляет 100–130 мл при скорости инфузии 1,7–2,0 мл/с.

Сканирование выполняется синхронно с пробой Вальсальвы на пике ее эффективности и состоит из двух этапов. Первоначально томография проводится в каудокраниальном направлении — от дистальной трети голени до уровня слияния подвздошных вен (область бифуркации нижней полой вены). Сразу после осуществляется повторное сканирование в противоположном (краниокаудальном) направлении. Оба этапа исследования выполняются с использованием заранее заданных протокольных параметров.

Обработка полученных данных и реконструкция изображений осуществляется на специализированных рабочих станциях КТ-оборудования. Для трехмерной визуализации сосудистого русла применяются алгоритмы объемного рендеринга (Volume-Rendering Techniques, VRT). Плоскостной анализ сосудов проводится с использованием криволинейных мультипланарных реформаций (Curved Multiplanar Reformations, MPRs), основанных на принципе проекций максимальной интенсивности (Maximum Intensity Projections, MIPs).

Специалисты проводят оценку состояния артерий и вен на основе мультипланарных реконструкций, фокусируясь на:

- анализе проходимости сосудистого просвета;
- определении степени выраженности тромботических масс;
- расчете процента стеноза, учитывающего как изменение диаметра сосуда, так и уменьшение площади его поперечного сечения.

Селективная ангиография артерий конечностей выполняется с доступом через бедренную (трансфеморальный) или подмышечную (трансаксил-

лярный) артерии согласно классической методике Сельдингера [6].

Расчет ключевых метрик диагностической ценности выполняется по стандартным формулам:

чувствительность (Se) = $PS / (PS + NS)$;

специфичность (Sp) = $NH / (NH + PH)$;

общая точность (Ac) = $(PS + NH) / (PS + NH + PH + NS)$;

положительная прогностическая ценность (PVP) = $PS / (PS + PH)$;

отрицательная прогностическая ценность (PVN) = $NH / (NH + NS)$,

где:

Se — чувствительность;

Sp — специфичность;

Ac — общая точность [6].

МСКТ-ангиографические критерии активного геморрагического процесса [6] включают:

- патологическое гиперденсное образование вне сосудистых структур (исходная плотность +40...+60 HU), демонстрирующее значительное усиление (+70...+90 HU) в артериальную фазу контрастирования [6];

- экстравазацию контрастного вещества (визуализируемую как бесформенные скопления по типу «лужиц») за пределами артерий в раннюю контрастную фазу [6];

- признаки объемного воздействия (масс-эффекта) на прилежащие анатомические структуры [6].

У пациентов после сосудистых реконструкций МСКТ-ангиография подтверждает нормальное функционирование протеза/шунта или реконструированной артерии при наличии следующих признаков [6]:

- отсутствие зон сниженного контрастирования (дефектов наполнения) на всем протяжении просвета артерии, протеза или шунта [6];

- равномерный калибр и гомогенное контрастное заполнение по всей длине просвета артерии, протеза или шунта [6].

Гемодинамически значимый стеноз по данным МСКТ-ангиографии характеризуется такими признаками [6]:

- локальное концентрическое сужение артериального просвета с характерной перетяжкой по типу «песочных часов» [6];
- гиподенсная линейная зона, расположенная перпендикулярно оси сосуда (в проекции анастомоза или сосудистого шва) [6];
- пристеночный дефект наполнения в просвете артерии, указывающий на фрагментарный тромбоз в области шовной линии [6].

На аксиальных срезах, МР и 3D-реконструкциях МСКТ-ангиографии могут определяться признаки частичной тромботической окклюзии артерии или АВ-шунта/протеза [6]:

- участки дефекта контрастирования внутри сосудистого просвета [6];
- пристеночные тромботические массы [6];
- неровность внутренних очертаний протеза, шунта или артериальной стенки [6].

При полной тромботической закупорке поврежденной артерии или АВ-шунта/протеза МСКТ-ангиография фиксирует [6]:

- абсолютное отсутствие контрастирования просвета шунта, протеза или артерии [6];

- интенсивное развитие коллатеральных путей кровотока, обеспечивающих контрастирование дистального сосудистого русла пораженной конечности [6].

Основные признаки патологического артериовенозного соустья при травме магистральных сосудов конечностей, выявляемые при МСКТ-ангиографии, это [6]:

- одновременное контрастное заполнение артериального и венозного сосуда на уровне поврежденного сегмента [6];
- дефект стенки артерии и прилежащей вены на идентичном уровне [6];
- визуализация прямого сброса контрастированной крови из артериального русла в венозное через поврежденную стенку [6].

При МСКТ-ангиографии у пациентов с посттравматической псевдоаневризмой выявляются характерные сосудистые повреждения [6]:

- объемное образование сосудистого происхождения, анатомически связанное с пораженным

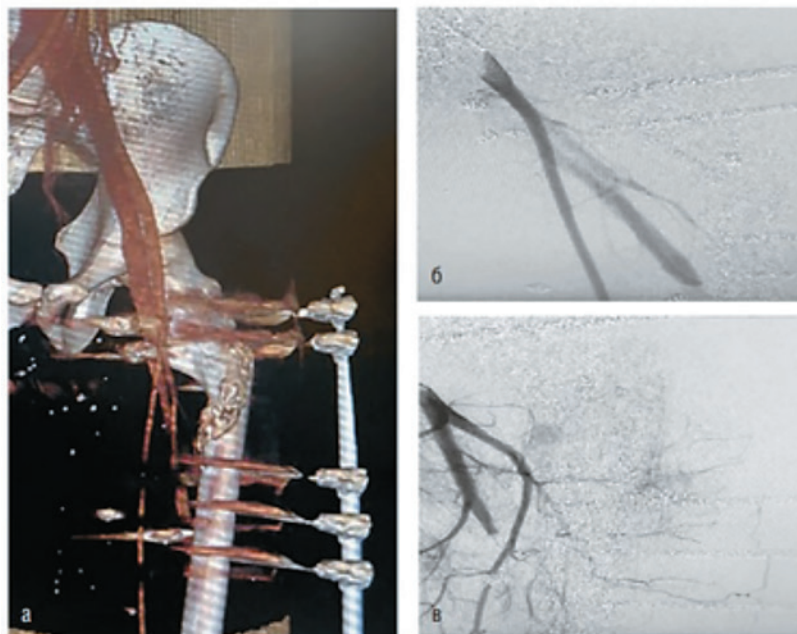


Рис. 14. Компьютерно-томографическая ангиография с диагностированной артериовенозной фистулой (а); артериография со сбросом контраста из ветви первого порядка глубокой бедренной артерии в глубокую бедренную вену (б); артериография после эмболизации спиралями (сброса в венозное русло нет) (в) [4]

Figure 14. Computed tomographic angiography with diagnosed arteriovenous fistula (a); arteriography with contrast relief from the first-order branch of the deep femoral artery into the deep femoral vein (б); arteriography after spiral embolization (there is no discharge into the venous bed) (в) [4]

сосудом, определяется при контрастном усилении в его проекции [6];

- дефект сосудистой стенки, через который происходит заполнение полости псевдоаневризмы, имеющей плотность контрастирования, идентичную плотности в просвете поврежденной артерии или вены [6];
- присутствие инородных тел в зоне сосудистой травмы [6].

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ АНГИОГРАФИИ

МСКТ-ангиография демонстрирует высокие показатели диагностической эффективности в различных клинических сценариях:

- оценка проходимости сосудистых шунтов/протезов: чувствительность (Se) 98 %, специфичность (Sp) 100 %, точность (Ac) 99 %, PVP 100 %, PVN 98 %;
- выявление гемодинамически значимых стенозов в шунтах/протезах: Se 92 %, Sp 100 %, Ac 99 %, PVP 100 %, PVN 99 %;

- диагностика повреждений артерий, протезов или шунтов: все показатели (Se, Sp, Ac, PVP, PVN) 100 %;

- верификация травматических артериовенозных соустьев магистральных сосудов конечностей: все показатели (Se, Sp, Ac, PVP, PVN) 100 %;

- выявление посттравматических ложных аневризм магистральных артерий конечностей: чувствительность, специфичность, точность, PVP и PVN достигают 100 % [6].

ВЫВОДЫ

На сегодняшний день не выработаны унифицированные критерии для оценки отдаленных последствий боевых травм. Широкий спектр развивающихся патологических изменений создает существенные трудности как в диагностике, так и в социальной адаптации пострадавших. Ключевая роль в преодолении этих проблем принадлежит методам медицинской визуализации [11].

Для войн и вооруженных конфликтов последних десятилетий характерно увеличение частоты минно-взрывных и осколочных ранений с преоб-

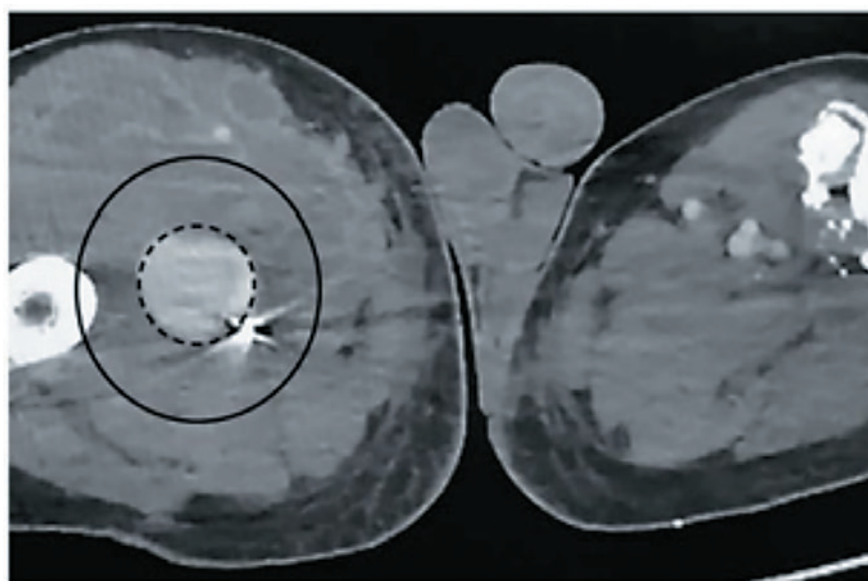


Рис. 15. Компьютерно-томографическая ангиография нижних конечностей. Внутритканевая гематома правого бедра (сплошная линия) с формирующейся артериальной ложной аневризмой в центре (пунктирная линия) при осколочном ранении глубокой бедренной артерии металлическим осколком (виден рядом с гематомой) [4]

Figure 15. Computed tomographic angiography of the lower extremities. Interstitial hematoma of the right thigh (solid line) with a developing arterial false aneurysm in the center (dotted line) with a fragmentation wound of the deep femoral artery by a metal fragment (visible next to the hematoma) [4]

ладанием повреждений головы и конечностей [16].

Несмотря на повсеместное использование ультразвукового сканирования и традиционной рентгенографии в качестве первоочередных методов при острых состояниях, их диагностическая ценность существенно снижается в случаях массивного повреждения тканей и присутствия множественных инородных тел (осколков). В связи с этим, при клинических признаках повреждения магистральных сосудов рук или ног и для выбора оптимальной хирургической тактики необходимо выполнение компьютерной томографической ангиографии.

При диагностике огнестрельных ранений крупных сосудов данный визуализационный подход превосходит рентгенографию по ключевым параметрам: чувствительности, специфичности и общей точности [6].

Что касается неотложного лучевого обследования раненых, таким методом следует признать компьютерную томографию, особенно для определения степени посттравматических изменений у пациентов с сочетанными травмами [11].

Конфликт интересов/ Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gianu K, Baldan M, Molde A. Military field surgery. Vol. II. The work of surgeons in conditions of limited resources during armed conflicts and other situations of violence. 2013. P. 377. In Russian [Жианну К., Балдан М., Молде А. Военно-полевая хирургия. Т. II. Работа хирургов в условиях ограниченности ресурсов во время вооруженных конфликтов и других ситуаций насилия. 2013. 377 с.].
2. Patel JA, White JM, White PW, et al. A contemporary, 7-year analysis of vascular injury from the war in Afghanistan. *J VascSurg.* 2018;68(6):1872–1879.
3. Zak L, Thiefenboeck TM, Wozasek GE. Computed Tomography in Limb Salvage and Deformity Correction — 3D Assessment, Indications, Radiation Exposure, and Safety Considerations. *J Clin Med.* 2021;10(17):3781.
4. Military field surgery. National leadership / edited by I. M. Samokhvalov. 2nd ed., revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2024. 1056 p. In Russian [Военно-полевая хирургия. Национальное руководство / под ред. И. М. Самохвалова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 1056 с.].
5. Trishkin DV, Kryukov EV, Chuprina AP, et al. Methodological recommendations for the treatment of combat surgical trauma. 2022. 373 p. In Russian [Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П. и др. Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы. 2022. 373 с.].
6. Obelchak I.S. Radiation diagnostics of damage to the main vessels in combat gunshot injury. 2020. 46 p. In Russian [Обельчак И.С. Лучевая диагностика повреждений магистральных сосудов при боевой огнестрельной травме. 2020. 46 с.].
7. Suchkov IA, Pshennikov AS, Yudin VA, et al. A case of mine-explosive injury to the lower extremities in peacetime. *Xirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova=Surgery. The magazine named after N. I. Pirogov.* 2020;(7):97–101. In Russian [Сучков И.А., Пшенников А.С., Юдин В.А. и др. Случай минно-взрывной травмы нижних конечностей мирного времени. Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2020;(7):97–101].
8. Vinogradov BV, Maslennikova EN. The experience of using spiral computed tomography (MSCT) in the diagnosis of modern gunshot injury. *Spiral computed tomography — technology of the XXI century: Collection of scientific papers.* SPb: Voenno-medicinskaya akademiya. 1998. P. 13–14. In Russian [Виноградов Б.В., Масленникова Е.Н. Опыт использования спиральной компьютерной томографии (CRN) в диагностике современной огнестрельной травмы. Спиральная компьютерная томография — технология XXI века: Сб. науч. трудов. СПб: ВМедА, 1998. С. 13–14].
9. Karmazanovsky GG, Vasiliev NA, et al. The role of computed tomography in complex radiation diagnostics in the treatment of chronic osteomyelitis of the lower extremities and pelvis. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 1994;(6):45–48. In Russian [Кармазановский Г.Г., Васильев Н.А. и др. Роль компьютерной томографии в комплексной лучевой диагностике при лечении хронического остеомиелита нижних конечностей и таза. Вестник Российской академии медицинских наук. 1994;(6):45–48].
10. Pretorius ES, Fishman EK. Helical CT of musculoskeletal infection. *Crit. Rev. Diagn. Imaging.* 2001;42(4–5):259–305.
11. Sozaonti ZR, Nizovtseva LA, Riden TV. Radiation studies for mine-blast injuries of the trunk and limbs. *Bulletin of Radiology and Radiology.* 2011. In Russian [Созаонти З.Р., Низовцова Л.А., Ридэн Т.В. Лучевые исследования при минно-взрывных травмах туловища и конечностей. Вестник рентгенологии и радиологии. 2011].
12. Su AW, Hillen TJ, Eutsler EP, et al. Low-dose computed tomography reduces radiation exposure by 90% compared to traditional computed tomography among patients who have undergone hip joint preservation surgery. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.* 2019;35:1385–1392.

13. Yi JW, Park HJ, Lee SY, et al. Reduction of radiation dose with multi-detector CT in the assessment of fractures. Снижение дозы облучения при мультidetекторной КТ при оценке переломов. Br. J. Radiol. 2017; 90:20170240.
14. Yamenskov VV, Obratsov AV, Pinchuk OV, et al. Specialized surgical care in the treatment of combat injury of the main vessels. In the collection: Vishnevsky Readings 2023. Materials of the scientific and practical conference. Krasnogorsk. 2023. P. 14–16. In Russian [Яменсков В.В., Образцов А.В., Пинчук О.В. и др. Специализированная хирургическая помощь в лечении боевой травмы магистральных сосудов. В сб.: Вишневские чтения 2023. Материалы научно-практической конференции. Красногорск. 2023. С. 14–16].
15. Kyshtymov SA, Belov AK, Semashko AA, Grigoriev EG. Mine-explosion injury of the knee joint with damage to the popliteal artery. Polytrauma. 2025;1:41–45. In Russian [Кыштымов С.А., Белов А.К., Симашко А.А., Григорьев Е.Г. Минно-взрывная травма коленного сустава с повреждением подколенной артерии. Политравма / Polytrauma. 2025;1:41–45].
16. Denisov AV, Badalov VI, Krainyukov PE, et al. The structure and nature of modern combat surgical trauma. Voenno-meditsinskij zhurnal=Military Medical Journal. 2021;342(9):2–20. In Russian [Денисов А.В., Бадалов В.И., Крайнюков П.Е. и др. Структура и характер современной боевой хирургической травмы. Военно-медицинский журнал. 2021;342(9):2–20].
17. Vladimirova ES, Chernousov FA, Ivanov PA, et al. The specifics of mine and explosive damage, the provision of specialized assistance and rehabilitation of victims who were in the zone of terrorist operations. Bulletin of the medical institute "REAVIZ". 2024;14(6):47–58. In Russian [Владимирова Е.С., Черноусов Ф.А., Иванов П.А. и др. Особенности минно-взрывных поражений, оказание специализированной помощи и реабилитации пострадавших, находившихся в зоне террористических действий. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». 2024;14(6):47–58].
18. Polushin Yu.S. Explosive damage (lecture). Bulletin of Anesthesiology and Intensive Care Medicine. 2022;19(6):6–18. In Russian [Полушин Ю.С. Взрывные поражения (лекция). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022;19(6):6–18].
19. Military traumatology and orthopedics: textbook / edited by V. V. Khominets. SPb: Voenno-meditsinskaya akademiya. 2023. 512 p. In Russian [Военная травматология и ортопедия: учебник / под ред. В. В. Хоминца. СПб: ВМедА. 2023. 512 с.].
20. Kryukov EV, et al. Stage-by-stage treatment of the wounded with injuries to the musculoskeletal system in modern armed conflict. Voenno-meditsinskij zhurnal=Military Medical Journal. 2023;345(3):4–16. In Russian [Крюков Е.В. и др. Этапное лечение раненых с повреждениями опорно-двигательной системы в современном вооруженном конфликте. Военно-медицинский журнал. 2023;345(3):4–16].
21. Management of limb injuries during disasters and conflicts. International Committee of Red Cross. 2016. 182 p.
22. Bagnenko SF, Petrikov SS, Minnullin IP, et al. Emergency medical care: National guidelines. 2025. 1032 p. In Russian [Багненко С.Ф., Петриков С.С., Миннуллин И.П. и др. Скорая медицинская помощь: национальное руководство. 2025. 1032 с.].
23. Adibi A, Krishnam MS, Dissanayake S, et al. Computed tomography angiography of lower extremities in the emergency room for evaluation of patients with gunshot wounds. Eur. Radiol. 2014;24:1586–1593.
24. Braunstein EM, Goldstein SA, Ku J, et al. Computed tomography and plain radiography in experimental fracture healing. Skelet. Radiol. 1986;15:27–31.
25. Etlik O, Temizöz O, Doğan A, et al. Three-Dimensional Volume Rendering Imaging in Detection of Bone Fractures. Electron. J. Gen. Med. 2004;1:48–52.
26. Kopp AF, Klingenbeck-Regn K, Heuschmid M, et al. Multislice Computed Tomography: Basic Principles and Clinical Applications. Eelectromedica. 2000;2:94–105.
27. Busquét AR, Acosta JA, Colón E, et al. Helical Computed Tomographic Angiography for the Diagnosis of Traumatic Arterial Injuries of the Extremities. J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care. 2004;56:625–628.
28. Bogdan MA, Klein MB, Rubin GD, et al. CT angiography in complex upper extremity reconstruction. J. Hand Surg. 2004;29:465–469.
29. Schmidle G, Rieger M, Klauser A, et al. Intraosseous rotation of the scaphoid: Assessment by using a 3D CT model — An anatomic study. Eur. Radiol. 2014;24:1357–1365.
30. Mazziotti S, Blandino A, Gaeta M, et al. Postprocessing in Maxillofacial Multidetector Computed Tomography. Can. Assoc. Radiol. J. 2015;66:212–222.
31. Efimenko NA, Shapovalov VM, Dulaev AK, et al. Characteristics of combat trauma and therapeutic measures for gunshot fractures of the long bones of the extremities. Voenno-meditsinskij zhurnal=Military Medical Journal. 2003;5:4–12. In Russian [Ефименко Н.А., Шаповалов В.М., Дулаев А.К. и др. Характеристика боевой травмы и лечебные мероприятия при огнестрельных переломах длинных костей конечностей. Военно-медицинский журнал. 2003;5:4–12].
32. Kotiv BN, Samokhvalov IM, Badalov VI, et al. Military field surgery at the beginning of the 21st century. Voenno-meditsinskij zhurnal=Military Medical Journal. 2016;337(5):4–10. In Russian [Котив Б.Н., Самохвалов И.М., Бадалов В.И. и др. Военно-полевая хирур-

гия в начале XXI века. Военно-медицинский журнал. 2016;337(5):4–10].

33. Obelchak IS. Radiation diagnostics of vascular limb injuries in combat gunshot injury. Collection of abstracts of the Anniversary scientific and practical conference with international participation dedicated to the 100th anniversary of the founding of the world's first X-ray Radiological Institute of the Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after A.M. Granov. SPb. 2018. P. 61. In Russian [Обельчак И.С. Лучевая диагностика сосудистых повреждений конечностей при боевой огнестрельной травме. Сборник тезисов Юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию основания первого в мире рентгенрадиологического института РНЦ радиологии и хирургических технологий им. А. М. Гранова. СПб. 2018. С. 61].

34. Mametyeva IA, Obelchak IS, Kukushkina EA, et al. Low-dose MSCT-AN protocol in the dynamic follow-up of patients after reconstructive interventions on the arteries of the lower extremities. Proceedings of the XI All-Russian National Congress of Radiation Diagnosticians and Therapists "Radiology-2017". May 23–25, 2017, Moscow. P. 70–71. In Russian [Маметьева И.А., Обельчак И.С., Кукушкина Е.А. и др. Низкодозовый протокол МСКТ-АГ в динамическом наблюдении пациентов после реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей. Материалы XI Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2017». 23–25 мая 2017 г. Москва. С. 70–71].

Информация об авторах:

Климович Анастасия Михайловна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фрумен Альбина Григорьевна, врач-рентгенолог ФГКУЗ «ГВКГ войск национальной гвардии РФ»;

Береговский Даниил Андреевич, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич, д.м.н., доцент 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.

Authors information:

Klimovich Anastasiya M., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Frumen Albina G., radiologist of Main Military Clinical Hospital of the Troops of the National Guard of the Russian Federation;

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

Efimtsev Aleksandr Yu., doctor of medical sciences, associate professor 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.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК: [616.153.922+576.385.344]-
053.5(470.23-25)

РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИСЛИПИДЕМИЙ У ДЕТЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Иванилова А. А., Эйрих С. В., Корнева А. А., Никоненко А. М.,
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:

Иванилова Алина Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: iv.alina@bk.ru

Статья поступила в редакцию 31.03.2025
и принята к печати 25.04.2025

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют лидирующие позиции в структуре инвалидизации и смертности населения. Ключевым фактором риска развития ССЗ является дислипидемия, наиболее распространенной наследственной формой которой является семейная гиперхолестеринемия (СГХС). Однако несмотря на широкую распространенность, своевременная диагностика нозологии остается крайне низкой. В некоторых пилотных исследованиях было продемонстрировано, что редким заболеванием, требующим дифференциальной диагностики с дислипидемией Па, является дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ). **Цель.** Представить результаты анализа липидного профиля 1000 детей младшего школьного возраста (9–11 лет), обследованных в рамках универсального скрининга в Санкт-Петербурге. **Материалы и методы.** Обследовано 1000 детей в возрасте от 9 лет до 11 лет 11 месяцев 30 дней. Дизайн исследования включал в себя оценку антропометрических показателей и уровня общего холестерина (ОХС) в капиллярной крови, в случае выявления гиперхолестеринемии оценивался семейный анамнез, биохимический анализ крови, результаты дуплексного сканирования сосудов шеи, исключались вторичные причины дислипидемии. По показаниям выполнялись анализ на активность ЛКЛ, генетическое обследование. **Результаты.** Выборка представлена 44,5 % девочек и 55,5 % мальчиков. Средний уровень ОХС капиллярной крови в исследуемой группе находился в пределах $4,04 \pm 0,94$ ммоль/л (2,43–10,9). Из 1000 детей была выделена когорта 87 человек (8,7 %) со значениями ОХС $> 5,2$ ммоль/л: 50 мальчиков (57,5 %), 37 девочек (42,5 %), медиана ОХС $5,61 \pm 1,02$ ммоль/л (5,2–10,9). В результате стратификации по критериям СГХС Simon Broome у 8 детей с уровнем ОХС $7,95 \pm 1,35$ ммоль/л, ЛНП $6,11 \pm 0,71$ ммоль/л диагностирована СГХС (0,8 %), при генетическом тестировании патогенные и вероятно-патогенные мутации в гене LDLR подтверждены у 4 детей. У 8/8 (100 %) детей исключен

ДЛКЛ. **Заключение.** В статье наглядно демонстрируется необходимость проведения универсального скрининга и оценки липидного профиля у пациентов педиатрической популяции.

Ключевые слова: дети, дефицит лизосомной кислой липазы, дислипидемия, семейная гиперхолестеринемия, универсальный скрининг, холестерин

Для цитирования: Иванилова А.А., Эйрих С.В., Корнева А.А. и др. Результаты скрининга общего холестерина для ранней диагностики дислипидемий у детей Санкт-Петербурга. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2025;5(3):251-260. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-251-260. EDN: PGPDWF

RESULTS OF TOTAL CHOLESTEROL SCREENING FOR EARLY DIAGNOSIS OF DYSLIPIDEMIA IN SAINT PETERSBURG CHILDREN

Ivanilova A. A., Eirikh S. V., Korneva A. A., Nikonenko A. M., Pervunina T. M., Vasichkina E. S.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ivanilova Alina A.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: iv.alina@bk.ru

Received 31 March 2025; accepted
25 April 2025

ABSTRACT

Background. Cardiovascular diseases (CVDs) remain the leading cause of disability and mortality worldwide. Dyslipidemia is a major risk factor for CVD, with familial hypercholesterolemia (FH) being the most common hereditary form. Despite its high prevalence, timely identification of FH remains remarkably low. Some pilot studies have shown that lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D), a rare disorder requiring differential diagnosis from type IIa dyslipidemia, may be underrecognized. **Objective.** To present the results of lipid profile analysis in 1,000 primary school-aged children (9–11 years) who underwent universal screening in Saint Petersburg. **Design and methods.** A total of 1,000 children aged 9 to 11 years 11 months and 30 days were examined. The study design included assessment of anthropometric parameters and total cholesterol (TC) levels in capillary blood. In cases of hypercholesterolemia, family history, comprehensive biochemical blood analysis, and carotid artery duplex scan were performed, along with exclusion of secondary causes of dyslipidemia. When indi-

cated, lysosomal acid lipase (LAL) activity and genetic testing were conducted. **Results.** The cohort comprised 44.5 % girls and 55.5 % boys. The mean capillary blood TC level was 4.04 ± 0.94 mmol/L (range: 2.43–10.9 mmol/L). Among the 1,000 children, 87 (8.7 %) had TC >5.2 mmol/L: 50 boys (57.5 %) and 37 girls (42.5 %), with a median TC of 5.61 ± 1.02 mmol/L (range: 5.2–10.9 mmol/L). According to Simon Broome criteria, 8 children (0.8 %) with TC 7.95 ± 1.35 mmol/L and LDL-C 6.11 ± 0.71 mmol/L were diagnosed with FH; pathogenic or likely pathogenic mutations in the LDLR gene were confirmed in 4 children. LAL-D was excluded in all 8 children (100 %). **Conclusion.** These findings underscore the necessity of universal screening and lipid profile assessment in the pediatric population.

Key words: children, cholesterol, dyslipidemia, familial hypercholesterolemia, lysosomal acid lipase deficiency, universal screening

For citation: Ivanilova AA, Eirikh SV, Korneva AA, et al. Results of total cholesterol screening for early diagnosis of dyslipidemia in Saint Petersburg children. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025; 5(3):251-260. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-251-260. EDN: PGPDWF

Список сокращений: ДЛКЛ — дефицит лизосомной кислой липазы, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОХС — общий холестерин, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции в структуре причин инвалидизации и смертности населения как в Российской Федерации, так и в глобальном масштабе, несмотря на реализуемые программы лечебно-профилактических мероприятий. Согласно официальным данным Росстата за 2021 год, смертность от ССЗ в РФ достигла 933 986 случаев, что составляет 38 % от общей смертности. При этом в структуре сердечно-сосудистой смертности преобладает ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 54,4 % случаев. Особую тревогу вызывает значительная доля (15 %) летальных исходов от ИБС среди лиц трудоспособного возраста [1].

Одним из ключевых модифицируемых факторов риска ИБС является дислипидемия, которая может быть первичной (обусловленной генетически детерминированными заболеваниями) или вторичной (развивающейся вследствие воздействия внешних

факторов, образа жизни и при наличии коморбидных заболеваний, например, дефицита лизосомной кислой липазы). Среди наследственных форм самой часто встречающейся является семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — генетически детерминированная патология липидного обмена, сопровождающаяся значительным повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови и, как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза уже в молодом возрасте [2]. Данные литературы демонстрируют, что СГХС ассоциирована с увеличением сердечно-сосудистого риска в 6–20 раз по сравнению с общей популяцией [3].

Распространенность гетерозиготной формы заболевания колеблется в пределах 1:200–311 человек [2, 4], гомозиготной формы — по разным данным, от 1 на 160 тыс. до 1 на 1 млн человек [2, 5]. Тем не менее, несмотря на высокую распространенность этого состояния, своевременная диагностика заболевания остается крайне низкой, средний возраст верификации диагноза составляет 40 лет, причем нередко уже на фоне свершившегося сердечно-сосудистого события (ССС) [6, 7].

Распознавание диагноза в детском возрасте практически отсутствует, что связано, во-первых, с недостаточной настороженностью педиатров относительно рисков преждевременного развития атеросклероза у детей, а во-вторых, с тем, что

определение уровня холестерина плазмы крови пока не включено в стандарт профилактических осмотров пациентов до 18 лет.

В основе патогенеза заболевания лежат мутации в генах, участвующих в метаболизме холестерина. Соответственно, диагностика состояния включает оценку липидного профиля пациента, изучение его семейного анамнеза с акцентом на случаи раннего развития ССС, выявление патогенных вариантов в причинных генах заболевания, а также определение клинических и субклинических маркеров атеросклероза.

В последние десятилетия во всем мире особое внимание направлено на раннюю диагностику наследственных гиперлипидемий. Это связано с пониманием, что риск сердечно-сосудистых осложнений определяется не только непосредственно высоким уровнем ХС ЛНП, но и длительностью его повышения [8]. Так, была сформулирована концепция о «бремени накопленного ЛНП», предполагающая, что развитие ССС статистически чаще происходит при достижении определенного порога суммарно воздействующего на артериальную стенку ХС ЛНП. Это подобно тому, как оценивают суммарное воздействие табака на организм, рассчитывая индекс курения (пачка/лет) [9].

Существует несколько вариантов скрининга на гиперхолестеринемию. Каскадный скрининг предполагает выявление новых случаев СГХС среди родственников пробанда и обладает высокой эффективностью с учетом аутосомно-доминантного типа наследования заболевания. Он может проводиться с использованием фенотипических критериев или генетического тестирования, причем обнаружение патогенных или вероятно-патогенных вариантов у родственников позволяет установить диагноз СГХС даже при уровне ХС ЛНП ниже диагностических значений. Таргетный скрининг направлен на пациентов с ранним развитием атеросклеротических ССЗ. Опportunистический скрининг проводится при обращении пациентов к врачу по поводу другого заболевания. Универсальный скрининг — это массовое обследование населения с дальнейшим углубленным дообследованием лиц с повышенными значениями холестерина [10].

Первый в мире универсальный скрининг наследственных дислипидемий у детей был внедрен в 1995 году в Словении. В рамках данной программы всем детям в возрасте 5 лет проводилось определение уровня общего холестерина (ОХС) в крови, при этом общая численность обследованной когорты составила 154 658 человек. В случае выявления гиперхолестеринемии на втором этапе измерялся уровень ХС ЛНП. В 2011 году алгоритм скрининга был модифицирован путем включения генетиче-

ского тестирования для групп риска, а с 2019 года в качестве третьего этапа был внедрен каскадный скрининг родителей выявленных пациентов. За весь период наблюдения полное диагностическое обследование прошли 3782 ребенка, при этом у 813 пациентов было проведено генотипирование. Результаты молекулярно-генетического анализа показали, что у 26,9 % (219/813) обследованных детей были идентифицированы патогенные и вероятно-патогенные варианты в генах LDLR, APOB и PCSK9. Гетерозиготные варианты с неопределенной клинической значимостью обнаружены у 5,2 % (42/813) пациентов, тогда как у 67,9 % (552/813) детей значимых генетических нарушений в исследуемых генах выявлено не было [11].

Впоследствии аналогичные программы скрининга были реализованы в различных странах, включая Нижнюю Саксонию [11], Словакию [12], США [13] и Нидерланды [14]. В Российской Федерации универсальный скрининг наследственных дислипидемий пока не внедрен на национальном уровне, однако локальные исследования проводились в ряде регионов, таких как Казань и Москва. В Красноярске был осуществлен целевой скрининг, охвативший детскую популяцию и взрослых в возрасте до 44 лет [15–17].

Согласно современным научным данным, оптимальным периодом для проведения скрининга является возрастной диапазон 9–11 лет [3]. Этот выбор обусловлен несколькими факторами: во-первых, с 8 лет разрешено начало медикаментозной терапии; во-вторых, в этом возрасте значение холестерина стабилизируется, достигая относительно постоянных значений; и в-третьих, это возраст до наступления пубертатного периода, когда изменения гормонального фона могут отразиться на истинности результатов.

Современные международные рекомендации по профилактике ранних сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуют ранний старт гиполипидемической терапии: с возраста 8–10 лет в случаях гетерозиготной СГХС и сразу же после верификации диагноза при гомозиготных формах, с учетом крайне высокого сердечно-сосудистого риска [2, 18, 19].

В дифференциальной диагностике дислипидемии IIa типа важное место занимает выявление дефицита лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — редкого генетического заболевания, связанного с мутациями в гене LIPA. Патология характеризуется прогрессирующим накоплением липидных комплексов в различных тканях вследствие ферментативной недостаточности, что требует своевременной диагностики для предотвращения тяжелых системных осложнений [20].

Распространенность ДЛКЛ составляет 1:40 000–1:300 000 [20, 21]. Заболевание ассоциировано с повышенным риском развития атеросклероза и печеночной недостаточности. Современные возможности патогенетической терапии позволяют достичь хороших результатов при раннем начале лечения, что подтверждено 5-10-летними наблюдениями [22, 23].

Золотым стандартом диагностики заболевания является быстрый, экономически эффективный и минимально инвазивный метод оценки активности фермента ЛКЛ в высушенных пятнах крови [21]. Исследования, проведенные в отдельных регионах Российской Федерации (Детский липидный центр, Казань), а также некоторые пилотные мировые исследования продемонстрировали потенциал выявления ДЛКЛ в популяции пациентов с дислипидемией [24].

ЦЕЛЮ настоящего исследования было скрининговое обследование 1000 детей Санкт-Петербурга в возрасте 9–11 лет для выявления распространенности и характера дислипидемии.

В рамках работы предполагалось обосновать необходимость включения определения уровня общего холестерина в стандартный алгоритм диспансерного наблюдения детей до 18 лет, что позволит оптимизировать раннюю диагностику как распространенных, так и редких форм нарушений липидного метаболизма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 1 января 2024 года по 15 декабря 2024 года в НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России обследованы 1000 пациентов в возрасте от 9 лет до 11 лет 11 месяцев 30 дней. Исследование являлось проспективным. Выборка сплошная. После включения ребенка в проект и подписания законным представителем информированного добровольного согласия, производилась оценка антропометрических показателей, контроль уровня холестерина в капиллярной крови с помощью портативного биохимического анализатора крови Accutrend Plus (Roche Diagnostics, Германия). При показателях ОХС более 5,2 ммоль/л выполнялось углубленное кардиологическое обследование ребенка, в ходе которого оценивался семейный анамнез, результаты биохимического анализа крови (липидограмма с определением ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ХС ЛОНП, ТГ; уровень трансаминаз) и дуплексного сканирования сосудов шеи, исключались

вторичные причины дислипидемии. Выделенная когорта пациентов была стратифицирована согласно критериям Simon Broome Register, и при наличии вероятного или определенного диагноза СГХС осуществлялось генетическое обследование на панель дислипидемий на приборе Illumina MiSeq. С целью исключения ДЛКЛ как причины гиперхолестеринемии был выполнен анализ на активность ЛКЛ в сухих пятнах крови. Формирование базы данных осуществлялось в таблицах Microsoft Office Excel 2019 с дальнейшим статистическим анализом в программе Statistica 12.5 (StatSoft).

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее исследование включено 1000 детей целевой возрастной группы. Половой состав когорты представлен 44,5 % девочек и 55,5 % мальчиков. Возрастная структура выборки характеризовалась преобладанием 9-летних детей (39,6 %), тогда как доля 10-летних составила 35,6 %, а 11-летних — 24,8 %.

Средний уровень общего холестерина капиллярной крови среди всех обследованных детей составил $4,04 \pm 0,94$ ммоль/л (диапазон 2,43–10,90 ммоль/л), что соответствует референсным значениям. Статистически значимых отличий по возрасту отмечено не было ($p = 0,06$): 9 лет — $4,01 \pm 0,91$ ммоль/л, 10 лет — $4,01 \pm 0,97$ ммоль/л, 11 лет — $4,22 \pm 0,93$ ммоль/л (рис. 1).

Анализ половых различий также не выявил статистически значимой разницы ($p = 0,09$), однако отмечалось незначительное преобладание уровня холестерина у лиц мужского пола: $4,12 \pm 0,95$ ммоль/л у мальчиков против $4,03 \pm 0,92$ ммоль/л у девочек.

В общей выборке была выделена когорта из 87 человек (8,7 %) со значениями ОХС $> 5,2$ ммоль/л, включающая 50 мальчиков (57,5 %) и 37 девочек (42,5 %). Медиана общего холестерина капиллярной крови — $5,61 \pm 1,02$ ммоль/л (5,2–10,9).

При дальнейшем углубленном обследовании по данным биохимического анализа плазмы крови: ОХС $5,69 \pm 1,43$ ммоль/л (3,98–9,15), ХС ЛНП $3,54 \pm 1,42$ ммоль/л (2,2–7,3), ХС ЛВП $1,5 \pm 0,29$ ммоль/л (1,09–2,28), ТГ $0,92 \pm 0,48$ ммоль/л (0,44–2,44), АСТ $24,76 \pm 9,00$ ммоль/л (14,4–66), АЛТ $15,93 \pm 5,37$ ммоль/л (6,9–27,0).

В ходе исследования было продемонстрировано, что статистически значимых отличий между уровнем холестерина капиллярной крови, определяемым портативным биохимическим анализатором

ром крови Accutrend Plus, и уровнем холестерина плазмы крови нет.

Основными причинами повышения уровня холестерина в ходе скрининга были гипертриглицеридемия и повышение уровня ХС ЛВП.

Все дети с гиперхолестеринемией были стратифицированы согласно критериям Simon Broome Register. В результате у 7 пациентов (0,7 %) диагностирована вероятная СГХС, а у 1 мальчика (0,1 %) — определенная СГХС (у отца в возрасте до 30 лет выявлены сухожильные ксантомы, липоидная дуга роговицы и ОИМ в возрасте 33 лет). В данной группе уровень ОХС $7,95 \pm 1,35$ ммоль/л, ЛНП $6,11 \pm 0,71$ ммоль/л. У всех 8 детей исключен ДЛКЛ. Всем указанным пациентам проведено генетическое исследование (панель дислипидемий): у 4 детей выявлены патогенные и вероятно-патогенные мутации в гене LDLR, результаты 4 детей на текущий момент еще в работе (табл. 1).

В качестве терапии первой линии данной когорте пациентов была рекомендована модификация образа жизни. При сохранении высоких значений уровня ХС ЛНП при согласии родителей инициировалась гиполипидемическая терапия препаратами из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. С учетом возраста, одному ребенку препаратом выбора стал Питавастатин, 4 детям — Аторвастатин. У всех пациентов, регулярно принимающих терапию в подобранной дозе, достигнуты целевые

показатели ХС ЛНП (до 10 лет — менее 4 ммоль/л, старше 10 лет — менее 3,5 ммоль/л) [2].

Важно отметить, что проведение каскадного скрининга в выявленных семьях позволило дополнительно верифицировать, по меньшей мере, 3 sibсов нецелевой возрастной группы и родителей с подтвержденной гиперхолестеринемией.

Помимо оценки по критериям СГХС, у детей с гиперхолестеринемией проводилась дифференциальная диагностика с ДЛКЛ. В ходе лабораторного обследования повышение печеночных трансаминаз было выявлено только у 2 пациентов (АСТ 66 и 43,1 ммоль/л соответственно). Исследование активности ЛКЛ выполнено у 34 пациентов, при этом во всех случаях показатели находились в пределах референсных значений.

Результаты дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне не выявили гемодинамически значимых стенозов или атеросклеротического поражения сосудистой стенки ни у одного из обследованных детей. Однако в группе с верифицированной СГХС отмечено увеличение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, превышающее 95-й перцентиль для соответствующего возраста и пола (среднее значение $0,5 \pm 0,099$ мм, диапазон 0,3–0,6 мм).

Стоит отметить, что в группе с гиперхолестеринемией лишь у одного 11-летнего ребенка был выявлен избыток массы тела с ИМТ $29,1 \text{ кг/м}^2$,

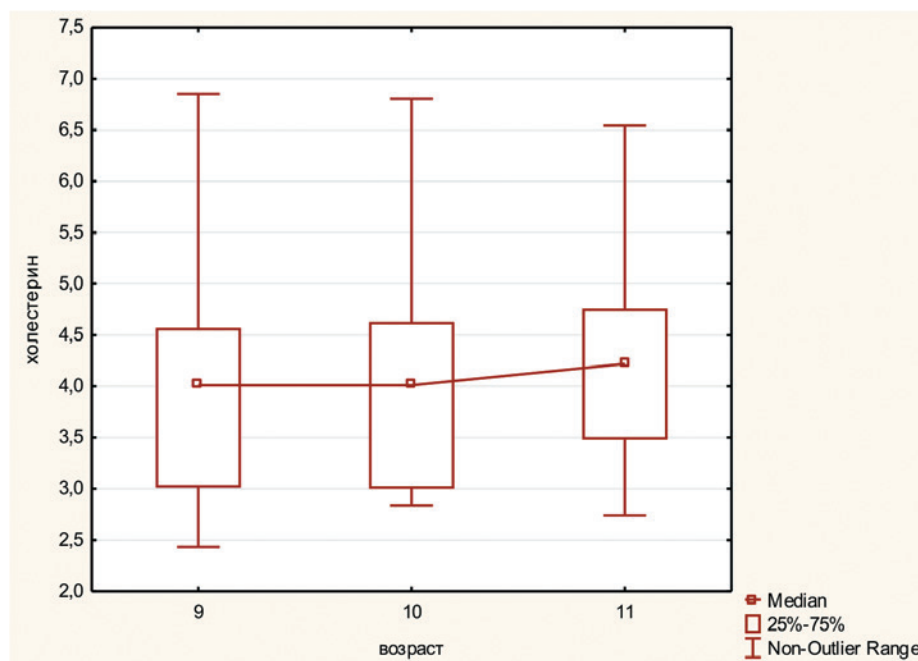


Рис. 1. Значения уровня холестерина у детей разных возрастных групп

Figure 1. Cholesterol levels in children of different age groups

Таблица 1. Дети с диагностированной СГХС

Table 1. Children with diagnosed familial hypercholesterolemia

	Пол	Возраст	Генотип	ОХС	ЛНП	Лечение
П. 1	муж	9	LDLR (Chr19:11226879, NM 000527.5:c.A1696T:p.Ile566Phe)	8,19	6,24	Питавастатин 1 мг/сут
П. 2	муж	10	LDLR (Chr19:11224086, NM 000527.5:c.1319del:p.Arg440LysfsTer11)	8,3	6,53	Аторвастатин 10 мг/сут
П. 3	муж	10	LDLR (с.2389+5G>C)	7,8	6,11	Аторвастатин 10 мг/сут
П. 4	муж	11	LDLR (с.581G>A 19:g.11105487G>A)	6,8	4,62	НМ
П. 5	муж	11	В работе	8,4	6,1	НМ
П. 6	муж	11	В работе	6,75	5,14	Аторвастатин 10 мг/сут
П. 7	жен	10	В работе	8,7	6,38	Аторвастатин 20 мг/сут
П. 8	жен	10	В работе	7,5	6,0	НМ

Примечание: НМ — немедикаментозное лечение.

Note: НМ — non-drug treatment.

при этом уровень ОХС 5,8 ммоль/л; к сожалению, от дальнейшего углубленного обследования родители мальчика отказались.

В целом в группе пациентов с дислипидемией средний ИМТ составил $16,94 \pm 3,13$ (12,57–29,1) кг/м².

Избыточная масса тела (ИМТ 25,2–31,5 кг/м²) отмечена у 13 из 1000 детей (1,3 %) при нормальных значениях ОХС (3,0–5,06 ммоль/л), включая 2 детей (0,2 %) с ожирением I степени. Всем пациентам были даны рекомендации по снижению массы тела и модификации образа жизни. Важно отметить, что в обследованной когорте не выявлено детей, соответствующих критериям метаболического синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологические данные о высокой распространенности и летальности от ССЗ обуславливают важность их ранней верификации и лечения. Помимо увеличения продолжительности жизни пациентов, программы раннего скрининга приводят к значимому снижению экономических затрат государства, что было продемонстрировано в ходе нескольких работ [25–27].

Проведенное нами исследование подтверждает важность раннего выявления дислипидемий в педиатрической практике. Признаки дислипидемии были выявлены у 8,7 % обследованных детей, включая 8 (0,8 %) случаев семейной гиперхолестеринемии.

Реализация каскадного скрининга позволила дополнительно идентифицировать не менее 6 случаев среди близких родственников, что подчеркивает эффективность семейного подхода в диагностике наследственных форм дислипидемий.

Пациентов с верифицированным диагнозом ДЛКЛ в настоящем исследовании не выявлено. Возможно, ограничением является небольшой объем выборки обследованных.

Таким образом, данное исследование наглядно демонстрирует необходимость универсального скрининга и оценки липидного профиля у пациентов педиатрической популяции в рамках диспансеризации, оптимальным возрастом является 9–11 лет. Подобные мероприятия помогут снизить процент заболеваемости, инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых причин в трудоспособном возрасте.

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 ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» в соответствии с Приложением № 9 к договору № 1 от 13 апреля 2022 г. / The study was carried out with the financial support of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC in accordance with Appendix No. 9 to Contract No. 1 dated April 13, 2022.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. Stable coronary artery disease. Clinical guidelines 2024. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6110. In Russian [Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6110>
2. Yezhov MV, Bazhan SS, Yershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. Ateroskleroz=Atherosclerosis. 2019;15(1):58–98. In Russian [Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз. 2019;15(1):58–98].
3. DeSantes K, Dodge A, Eickhoff J, et al. Improving Universal Pediatric Lipid Screening. The Journal of Pediatrics. 2017.
4. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia. J. Am. Coll. Cardiol. 2020;75:2553–2566
5. Van den Bosch SE, Corpeleijn WE, Hutten BA, Wiegman A. How Genetic Variants in Children with Familial Hypercholesterolemia Not Only Guide Detection, but Also Treatment. Genes 2023;14:669. <https://doi.org/10.3390/genes14030669>
6. Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, Stevens CAT, et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries — The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Atherosclerosis. 2018;277:234–255.
7. Vallejo-Vaz AJ, Stevens CAT, Lyons ARM, et al. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: A cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Lancet. 2021;398:1713–1725.
8. Brown MS, Goldstein JL. Biomedicine. Lowering LDL — not only how low, but how long? Science. 2006;311:1721–3.
9. Korneva V, Kuznetsova T, Julius U. The role of cumulative LDL cholesterol in cardiovascular disease development in patients with familial hypercholesterolemia. J Pers Med. 2022;12:71.
10. Yezhov MV, Sergienko IV, Kolmakova TE, et al. Familial hypercholesterolemia. Moscow: Patiss LLC, 2021. P. 84. In Russian [Ежов М.В., Сергиенко И.В., Колмакова Т.Е. и др. Семейная гиперхолестеринемия. М.: ООО «Патисс», 2021. С. 84].
11. Sustar U, Kordonouri O, Mlinaric M, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in 2 populations. Genet Med. 2022 Oct;24(10):2103–2111. DOI:10.1016/j.gim.2022.06.010. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35913489.
12. Raslova K, Donicova V, Gonova K, et al. Detecting familial hypercholesterolemia: An observational study leveraging mandatory universal pediatric total cholesterol screening in Slovakia. J Clin Lipidol. 2024 Jul-Aug;18(4):e537–e547. DOI:10.1016/j.jacl.2024.03.009.
13. Thompson-Paul AM, Kraus EM, Porter RM, et al. Pediatric Lipid Screening Prevalence Using Nationwide Electronic Medical Records. JAMA Netw Open. 2024 Jul 1;7(7):e2421724. DOI:0.1001/jamanetworkopen.2024.21724. PMID: 39042409; PMCID: PMC11267408.
14. Zuurbier LC, Defesche JC, Wiegman A. Successful Genetic Screening and Creating Awareness of Familial Hypercholesterolemia and Other Heritable Dyslipidemias in the Netherlands. Genes. 2021;12:1168. <https://doi.org/10.3390/genes12081168>
15. European Atherosclerosis Society Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents from 48 countries: a cross-sectional study. Lancet. 2024 Jan 6;403(10421):55–66. DOI:10.1016/S0140-6736(23)01842-1.
16. Sadykova DI, Kamalova AA, Rakhmaeva RF, et al. Regional experience of universal screening for total cholesterol in children. Farmateka=Pharmaceutical library. 2023;4(5):104–108. In Russian [Садыкова Д.И., Камалова А.А., Рахмаева Р.Ф. и др. Региональный опыт проведения универсального скрининга на общий холестерин у детей. Фарматека. 2023;4(5):104–108]. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.4-5.104-108>
17. Emelianchik EYu, Moiseeva AM, Emelianchik VS, et al. The effectiveness of targeted screening of familial hypercholesterolemia in children and adults under 44 years of age: a retrospective and prospective observational study// CardioSomat. 2024;15(1):19–30. In Russian [Емельянчик Е.Ю., Моисеева А.М., Емельянчик В.С. и др. Эффективность таргетного скрининга семейной гиперхолестеринемии у детей и взрослых до 44 лет: ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование// CardioСомат.

тика. 2024;15(1):19–30]. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623868>.

18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020 Jan 1;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3168–3209. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.002.

20. Association of Medical Geneticists, Union of Pediatricians of Russia, Russian Gastroenterological Association, Russian Transplant Society. Clinical recommendations. Other lipid accumulation disorders. Lysosomal acid lipase deficiency, 2023. In Russian [Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское трансплантологическое общество. Клинические рекомендации. Другие нарушения накопления липидов. Дефицит лизосомной кислой липазы, 2023].

21. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, et al. Lysosomal acid lipase deficiency — an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis*. 2014;235:21–30.

22. Demaret T, Lacaille F, Wicker C, et al. Sebelipase alfa enzyme replacement therapy in Wolman disease: a nationwide cohort with up to ten years of follow-up. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:507.

23. Vijay S, Brassier A, Ghosh A, et al. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:13.

24. Sustar U, Groselj U, Trebusak Podkrajsek K, et al. Early Discovery of Children With Lysosomal Acid Lipase Deficiency With the Universal Familial Hypercholesterolemia Screening Program. *Front. Genet*. 2022;13:936121. DOI:10.3389/fgene.2022.936121.

25. Ademi Z, Norman R, Pang J, et al. Health economic evaluation of screening and treating children with familial hypercholesterolemia early in life: Many happy returns on investment? *Atherosclerosis*. 2020 Jul;304:1–8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.007.

26. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, et al. Cost effectiveness of a Cascade Screening Program for the Early Detection of Familial Hypercholesterolemia.

Journal of Clinical Lipidology. 2017. DOI:10.1016/j.jacl.2017.01.002.

27. Pelczarska A, Jakubczyk M, Jakubiak-Lasocka J. The cost-effectiveness of screening strategies for familial hypercholesterolaemia in Poland. *Atherosclerosis*. 2018 Mar;270:132–138. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.036.

Информация об авторах:

Иванилова Алина Андреевна, врач — детский кардиолог Консультативно-диагностического отделения для детей Университетской клиники материнства и детства, аспирант кафедры перинатологии и педиатрии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Эйрих Светлана Валерьевна, клинический ординатор по специальности «детская кардиология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Корнева Арина Алексеевна, клинический ординатор по специальности «детская кардиология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Никоненко Анна Михайловна, врач — детский хирург, заведующая Консультативно-диагностическим отделением для детей Университетской клиники материнства и детства ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, заведующая кафедрой перинатологии и педиатрии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры перинатологии и педиатрии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник НИО сердечно-сосудистых заболеваний у детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Ivanilova Alina A., pediatric cardiologist at the Consultative and Diagnostic Department for Children of the University Clinic of Motherhood and Childhood, postgraduate student at the Department of Perinatology and Pediatrics at the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Center;

Eirikh Svetlana V., clinical resident in the specialty «pediatric cardiology» of the Almazov National Medical Research Center;

Korneeva Arina A., clinical resident in the specialty «pediatric cardiology» of the Almazov National Medical Research Center;

Nikonenko Anna M., pediatric surgeon, Head of the Consultative and Diagnostic Department for Children at the University Clinic of Motherhood and Childhood of the Almazov National Medical Research Center;

Pervunina Tatiana M., MD, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Head of the Department of Perinatology and Pediatrics, Postgraduate and Additional Education Faculty, Medical Education Institute, Almazov National Medical Research Center;

Vasichkina Elena S., MD, Professor of the Department of Perinatology and Pediatrics, Postgraduate and Additional Education Faculty, Medical Education Institute, Almazov National Medical Research Center, Chief Researcher of the Research Institute of Cardiovascular Diseases in Children, Almazov National Medical Research Center.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 615.214:616.89

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кидяева А. В.^{1, 2}, Насырова Р. Ф.^{1, 2, 3}

¹ Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Центр общего пользования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения

«Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

Контактная информация:

Кидяева Алла Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии
им. В. М. Бехтерева»,
ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург,
Россия, 192019.
E-mail: alla.kid@mail.ru

Статья поступила в редакцию 03.03.2025
и принята к печати 08.04.2025

РЕЗЮМЕ

Для успешной терапии большинства психических расстройств требуется подбор наиболее эффективной и безопасной психофармакотерапии, позволяющей достичь удовлетворительного комплаенса пациента. Однако, несмотря на появление новых поколений психотропных лекарственных средств, проблема недостаточной эффективности и нежелательных реакций остается нерешенной. Около четверти общей вариабельности ответа на психотропные лекарственные средства имеет генетическое происхождение. Определение индивидуальных особенностей генотипа пациента возможно с помощью фармакогенетического тестирования — идентификации конкретных генотипов на основе полимеразной цепной реакции. В обзоре проанализированы и обобщены результаты отечественных и зарубежных исследований роли фармакогенетического тестирования в определении полиморфизма генов, влияющих на метаболизм психотропных лекарственных препаратов посредством изменения активности изоферментов цитохрома р450 и белков-транспортёров. Представлены ключевые ферменты метаболизма антипсихотиков и антидепрессантов, зарегистрированных для применения в России. Оценены перспективы различных вариантов фармакогенетического тестирования в снижении риска потенциально фатальных осложнений при подборе психофармакотерапии в клинической практике. Возможность проведения фармакогенетического тестирования на начальных этапах терапии представляет собой перспективное направление совершенствования психиатрической помощи, соответствующее современной парадигме персонализированной медицины.

Ключевые слова: антидепрессант, антипсихотик, классификация, психофармакотерапия, транспортер, фармакогенетическое тестирование, фармакокинетика, цитохром р450, р-гликопротеин

Для цитирования: Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Фармакогенетическое тестирование в психиатрической практике. Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(3):261-271. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-261-271. EDN: NLGBRX

PHARMACOGENETIC TESTING IN PSYCHIATRIC PRACTICE

Kidyaeva A. V.^{1, 2}, Nasyrova R. F.^{1, 2, 3}

¹ Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Shared Use Center, V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Psychiatric Hospital of Saint Nicholas, Saint Petersburg, Russia

³ Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Corresponding author:

Kidyaeva Alla V.,
V. M. Bekhterev National Medical
Research Center for Psychiatry and
Neurology,
Bekhtereva str., 3, Saint Petersburg,
Russia, 192019.
E-mail: alla.kid@mail.ru

Received 03 March 2025; accepted
08 April 2025

ABSTRACT

Successful treatment of the most mental disorders requires selection of the most effective and safe psychopharmacotherapy that allows achieving satisfactory patient compliance. However, despite the emergence of new generations of psychotropic drugs, the problem of insufficient efficacy and adverse drug reactions remains unresolved. About a quarter of the total variability in response to psychotropic drugs is of genetic origin. Determination of individual characteristics of the patient's genotype is possible using pharmacogenetic testing — identification of specific genotypes based on polymerase chain reaction. The review analyzes and summarizes the results of domestic and foreign studies of the role of pharmacogenetic testing in determining the polymorphism of genes that affect the metabolism of psychotropic drugs by changing the activity of cytochrome p450 isoenzymes and transporter proteins. Key enzymes of the metabolism of antipsychotics and antidepressants registered for use in Russia are presented. The prospects of various options for pharmacogenetic testing in reducing the risk of potentially fatal complications in the selection of psychopharmacotherapy in clinical practice are assessed. The possibility of conducting pharmacogenetic testing at the initial stages of

therapy is a promising direction for improving psychiatric care, corresponding to the modern paradigm of personalized medicine.

Key words: antidepressant, antipsychotic, classification, cytochrome p450, p-glycoprotein, pharmacogenetic testing, pharmacokinetics, psychopharmacotherapy, transporter

For citation: Kidyaeva AV, Nasyrova RF. Pharmacogenetic testing in psychiatric practice. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(3): 261-271. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-261-271. EDN: NLGBRX

Список сокращений: ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ЛС — лекарственное средство, НР — нежелательная реакция, ОНВ — однонуклеотидный вариант, ФГТ — фармакогенетическое тестирование.

ВВЕДЕНИЕ

Продолжительность жизни больных с хроническими психическими расстройствами ниже, чем в общей популяции [1]. В связи с длительностью терапии таких расстройств, психиатр должен оценивать как эффективность, так и безопасность психофармакотерапии [2]. Но, несмотря на появление новых поколений психотропных лекарственных средств (ЛС), проблема недостаточной эффективности и нежелательных реакций (НР) остается нерешенной. До 30–60 % пациентов с психическими расстройствами сталкиваются с различными формами фармакорезистентности и/или выраженными НР при проведении психофармакотерапии [3–6]. Это приводит к ухудшению комплаенса, достигающему 50–80 % случаев при длительной терапии, в том числе к полному отказу от лечения в 20–40 % случаев [7–8]. Накопленный опыт свидетельствует о том, что большинство НР можно предотвратить или существенно снизить частоту и выраженность симптомов [9–11]. Для этого целесообразно оценивать изначальный риск НР при выборе ЛС, их доз и длительности приема. Различия между людьми в реакции на ЛС могут быть связаны со средовыми, физиологическими, психологическими факторами, сопутствующими заболеваниями, а также генетическим полиморфизмом [12], обуславливающим до четверти общей изменчивости реакции на психотропные ЛС [13]. В настоящее время именно генетический анализ считается наиболее

перспективной технологией персонализированной медицины [14].

ЦЕЛЬ — определить роль фармакогенетического тестирования в оптимизации психотропной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск статей проводился в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar по ключевым словам: фармакогенетическое тестирование, антипсихотик, антидепрессант, фармакокинетика, цитохром р450, транспортер, р-гликопротеин и их сочетания. Проанализировано 57 публикаций, наиболее точно отвечающих целям настоящей статьи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фармакогенетика и фармакогеномика — направления клинической медицины, которые активно развиваются в мире и внедряются в психиатрическую практику [15]. Их целью является изучение данных о том, как генетическая информация определяет эффективность и безопасность ЛС, с целью разработки персонализированных методов лечения. На сегодняшний день накапливаются сведения о генах, участвующих в процессах фармакодинамики (посредством изменения целевых или сигнальных путей, определяющих чувствительность к ЛС) и фармакокинетики (посредством изменения всасывания, распределения, метаболизма и выведения ЛС) [16–20]. Определение индивидуальных особенностей генотипа пациента возможно с помощью фармакогенетического тестирования (ФГТ) — идентификации конкретных генотипов на основе полимеразной цепной реакции [13]. ФГТ

может способствовать персонализации психофармакотерапии благодаря подбору наиболее подходящего ЛС в оптимальной дозе, а также помогать психиатру прогнозировать терапевтический ответ и спектр возможных НР [21–23]. В настоящее время ФГТ широко применяется в различных областях медицины: 37 % назначений приходится на онкологию, 12 % — на инфекционные заболевания, 9 % — на психиатрию [24]. Роль ФГТ в современной психиатрической практике становится все более клинически значимой в связи с разработкой и повышением доступности скрининговых и расширенных ФГТ панелей [25].

В настоящее время целесообразность фармакодинамического генотипирования остается сомнительной из-за высокой эволюционной консервативности генов, кодирующих целевые рецепторы [26]. В отличие от фармакокинетического генотипирования, которое стремительно набирает популярность, поскольку гены, кодирующие белки метаболизма и транспорта ЛС, оказывают существенное влияние на эффективность и безопасность терапии [27]. В зависимости от времени проведения ФГТ возможны два его варианта: предиктивный (предварительный, прореактивный) и реактивный [28]. Предиктивное ФГТ проводится перед назначением психотропных ЛС. Реактивное ФГТ применяется у пациентов с длительным анамнезом НР или терапевтической резистентностью.

Большинство психотропных ЛС имеют печеночный или преимущественно печеночный метаболизм, который осуществляется путем окисления, N-дезаминирования, глюкуронирования, ацетилирования и т. д. [29]. Р-окисление является ведущим механизмом печеночного метаболизма большинства психотропных ЛС и осуществляется при участии изоферментов цитохрома р450 печени [30]. Цитохром р450 (цитохром р450-зависимая монооксигеназа) — общее название ферментов семейства р450, входящих в класс гемопротеинов и относящихся к цитохромам типа В [31]. Суперсемейство представляет собой класс белков, которые локализованы преимущественно в печени и являются основными ферментами, ответственными за окислительные реакции I фазы большинства ЛС [30]. Известно более 50 изоферментов, наиболее значимыми из которых являются CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 и CYP3A4 [32] (табл. 1, 2).

Метаболическая активность изоферментов цитохрома р450 генетически детерминирована. Из трех подсемейств цитохромов второе показывает самый высокий уровень генетического разнообразия [35]. Однонуклеотидные варианты генов (ОНВ) могут приводить к появлению изоферментов с бо-

лее высокой, более низкой или нулевой активностью [31].

В зависимости от скорости метаболизма выделяют пять фармакокинетических фенотипов [33]:

- *медленные метаболизаторы* — характеризуются сниженной или отсутствующей активностью ферментов, что увеличивает риск НР вследствие накопления ЛС в организме;
- *промежуточные метаболизаторы* — обладают умеренно сниженной ферментативной активностью, что приводит к повышению концентрации ЛС в крови примерно в 1,5 раза по сравнению с нормой;
- *нормальные метаболизаторы* — наиболее распространенная группа пациентов, для которых рассчитаны стандартные терапевтические дозы, указанные в инструкции по применению ЛС;
- *быстрые метаболизаторы* — отличаются повышенной активностью ферментов, что ускоряет выведение ЛС и может снижать его терапевтический эффект;
- *сверхбыстрые метаболизаторы* — имеют крайне высокую ферментативную активность, из-за которой ЛС может не оказывать терапевтического эффекта.

Распространенность различных генотипов заметно различается в зависимости от этнической принадлежности пациентов [35]. До 30 % представителей европеоидной расы имеют фенотип медленного и промежуточного метаболизатора [27, 36]. Из этого следует, что эмпирическое назначение психотропных ЛС без учета фармакогенетического профиля может подвергать некоторых пациентов с замедленным метаболизмом повышенному риску НР и обуславливать псевдорезистентность у лиц с ускоренным метаболизмом [13, 37].

Не менее важным фактором в обеспечении оптимального баланса между эффективностью и безопасностью психофармакотерапии является работа транспортных белков, обеспечивающих эффлюкс (транспорт в направлении «головной мозг — кровь») ЛС и своевременное выявление его генетически обусловленного нарушения [38]. К ним относятся белок множественной лекарственной устойчивости р-гликопротеин 1 (ABCB1 или MDR1), белок резистентности рака молочной железы 2 (ABCG2), белок 1, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (ABCC1), и другие транспортеры, расположенные на эндотелиальных клетках церебральных сосудов [39]. Повышение активности белков-транспортеров связано с развитием лекарственно-резистентных форм психических расстройств, а снижение активности вызывает задержку оттока психотропных ЛС и увеличивает риск НР [40].

Таблица 1. Путь и ключевые ферменты метаболизма антипсихотиков [33]**Table 1. Pathway and key enzymes of antipsychotic metabolism [33]**

Антипсихотик	Путь метаболизма	Ключевые изоферменты цитохрома р450
1. Антипсихотики первого поколения		
1.1. С инцизивным действием		
Галоперидол	Печеночный	3A4, 3A5, 2D6, частично: 1A1, 1A2, 2C9, 2C19, 3A7
Зуклопентиксол	Печеночный	Частично: 2D6, 3A4
Перфеназин	Печеночный	3A4, 2D6, частично: 1A2, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19
Трифлуоперазин	Печеночный	1A2, частично 2D6
Флупентиксол	Печеночный	Частично 2D6
Флуфеназин	Печеночный	2D6
1.2. С преимущественно седативным действием		
Левомепромазин	Печеночный	3A4, частично 2D6, 1A2
Перициазин	Печеночный	2D6
Промазин	Печеночный	Частично: 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4
Тиаприд	Минимальный метаболизм	Не участвуют в метаболизме
Тиоридазин	Печеночный	2D6, частично 2C19
Хлорпромазин	Печеночный	2D6, частично: 1A2, 3A4
Хлорпротиксен	Печеночный	2D6, 3A4
2. Антипсихотики второго поколения		
2.1. С преимущественно дезингибирующим действием		
Амисульприд	Минимальный метаболизм	Не участвуют в метаболизме
Сульпирид	95 % не метаболизируется	Не участвуют в метаболизме
2.2. Мультирецепторные блокаторы (серотонин-дофаминовые 5HT _{2A} /D ₂ антагонисты, антагонисты M ₁ -рецепторов, антагонисты H ₁ -рецепторов)		
Кветиапин	Печеночный	3A4, частично: 2C19, 2D6, 3A5, 3A7
Клозапин	Печеночный	1A2, 3A4, частично: 3A5, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19, 2A6
Оланзапин	Печеночный	1A2, 3A5, частично: 1A1, 2D6, 2C9
2.3. Селективные антагонисты дофаминовых D ₂ - и 5-HT _{2A} -рецепторов		
Зипрасидон	Печеночный	1/3 дозы 3A4
Луразидон	Печеночный	3A4
Палиперидон*	Преимущественно почечный	Частично: 3A4, 2D6
Рisperидон	Печеночный	2D6, частично 3A4
Сертиндол	Печеночный	Частично: 2D6, 3A4

3. Антипсихотики третьего поколения

Арипипразол	Печеночный	3A4, 3A5, 2D6, частично: 3A7
Брексипразол	Печеночный	3A4, 2D6
Карипразин	Печеночный	3A4, частично 2D6

Примечание: * Палиперидон является активным метаболитом рисперидона. Хотя исследования *in vitro* предполагают роль изоферментов 2D6 и 3A4 в метаболизме палиперидона, результаты *in vivo* показывают, что они способствуют выведению не более 10 % дозы палиперидона.

Note: * Paliperidone is an active metabolite of risperidone. Although *in vitro* studies suggest the role of isoenzymes 2D6 and 3A4 in the metabolism of paliperidone, *in vivo* results show that they contribute to the elimination of no more than 10 % of the dose of paliperidone.

Таблица 2. Путь и ключевые ферменты метаболизма антидепрессантов [34]

Table 2. Pathway and key enzymes of antidepressant metabolism [34]

Антидепрессант	Путь метаболизма	Ключевые изоферменты цитохрома р450
1. Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов		
Трициклические антидепрессанты		
Амитриптилин	Печеночный	2C19, 1A2, 3A4, 2D6, 2C9
Имипрамин	Печеночный	2C19, 1A2, 3A4, 2D6
Кломипрамин	Печеночный	2C19, 1A2, 3A4, 2D6
Пипофезин	Печеночный	1A2
2. Селективные ингибиторы обратного захвата моноаминов		
2.1. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина		
Пароксетин	Печеночный	2D6, 3A4, 2C19
Сертралин	Печеночный	2C9, 2C19, 2D6, 3A4
Флувоксамин	Печеночный	1A2, 2D6, 2C19
Флуоксетин	Печеночный	2D6, 2C9, 2C19, 3A4
Циталопрам	Печеночный	2C19, 2D6, 3A4
Эсциталопрам	Печеночный	2C19, 2D6, 3A4
2.2. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина		
Венлафаксин	Печеночный	2D6, 3A4, 2C19, 2C9
Дулоксетин	Печеночный	2D6, 1A2, 2C19
3. Антидепрессанты с преимущественным воздействием на рецепторные системы		
Агомелатин	Печеночный	1A2
Вортиоксетин	Печеночный	2D6, 2C19, 3A4, 3A5, 2C9, 2A6, 2C8, 2B6
Миртазапин	Печеночный	2D6, 1A2, 3A4
Тразодон	Печеночный	3A4

Также белки-транспортёры взаимодействуют с ферментами, способствуя элиминации метаболитов психотропных ЛС [41].

Наиболее исследованным белком-транспортёром в настоящее время является р-гликопротеин 1. Он расположен в энтероцитах, гепатоцитах, эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев, нейронах и эндотелиальных клетках гистогематических барьеров, включая гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и имеет множество эндогенных и экзогенных субстратов [42, 43]. Р-гликопротеин кодируется высокополиморфным геном *ABCB1*, в разных регионах идентифицировано около 100 его ОНВ [44]. Низкофункциональные аллели гена *ABCB1* широко распространены среди европейской популяции [45]. А среди пациентов с психическими расстройствами, не отвечающими в достаточной степени на терапию, количество медленных и промежуточных транспортёров достигает 77 % [46]. В настоящее время это является серьёзной проблемой при терапии психических расстройств, так как подавляющее большинство психотропных ЛС являются или субстратами, или ингибиторами р-гликопротеина [42]. Сложность заключается также в отсутствии или противоречивости информации о механизме транспорта ЛС через ГЭБ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что ФГТ открывает новые возможности для персонализации терапии психических расстройств, повышая ее эффективность и безопасность, в настоящее время его применение пока не получило широкого распространения [13]. С одной стороны, это обусловлено недостаточным уровнем доказательности генетических маркеров, что связано как с их этнической гетерогенностью, так и с ограниченным объемом релевантных исследований, и недостаточной изученностью, либо противоречивостью данных о фармакогенетике психотропных ЛС [47]. Важным препятствием в распространении использования ФГТ является низкая осведомленность практикующих психиатров в области психофармакогенетики, что обусловлено недостаточным вниманием к этой дисциплине в программах профессиональной подготовки. Отдельной проблемой выступает дефицит квалифицированных клинических фармакологов и ограниченное финансирование новых методов диагностики в системе психиатрической помощи [48]. С другой стороны, результаты современных исследований свидетельствуют о клинической и экономической эффективности ФГТ [49, 50], осо-

бенно при необходимости длительного применения психотропных ЛС с узким терапевтическим коридором и высоким риском серьезных НР [51, 52].

Безусловно, предиктивное ФГТ экономически и клинически более целесообразно [53]. Оно позволяет сократить время подбора оптимальной психофармакотерапии, избежать назначения неэффективных психотропных ЛС, оптимизировать дозу, в том числе преодолеть псевдорезистентность у быстрых и сверхбыстрых метаболизаторов и транспортёров. Благодаря ФГТ можно минимизировать риск НР, предотвратив токсические эффекты у медленных и промежуточных метаболизаторов и транспортёров [54]. Хотя стоимость ФГТ остается относительно высокой, его применение позволяет снизить общие расходы за счет уменьшения числа назначений неэффективных психотропных ЛС, предотвращения затрат на коррекцию НР и сокращения сроков госпитализаций. Быстрый подбор эффективной терапии и отсутствие НР повышает комплаентность пациентов, что, в свою очередь, снижает риск повторных обострений и способствует формированию длительной стойкой ремиссии [55]. Учитывая сопоставимую стоимость, реактивное ФГТ лишено этих преимуществ предиктивного [56]. Хотя ФГТ все чаще внедряется в психиатрическую практику благодаря развитию и повышению доступности скрининговых и расширенных ФГТ панелей [57], предиктивное ФГТ все еще не получило широкого распространения. Большинство психиатров продолжают титровать психотропные ЛС эмпирически или используют реактивное ФГТ у пациентов с длительным анамнезом НР или терапевтической резистентностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной психиатрии наиболее острой проблемой являются отсутствие эффекта от проводимой терапии и развитие НР. Неврологические, кардиотоксические, метаболические осложнения лечения значительно снижают качество жизни пациентов, социальную и трудовую адаптацию, создают вторичные психологические проблемы, что ухудшает комплаенс и, соответственно, течение психического расстройства. На этом фоне возможность проведения ФГТ на начальных этапах терапии приобретает особое значение, поскольку может помочь существенно повысить эффективность и безопасность психофармакотерапии. Интеграция ФГТ в клинические алгоритмы представляет собой перспективное направление совершенствования психиатрической помощи, соответствующее

современной парадигме персонализированной медицины. Однако для широкого внедрения этого подхода требуется решение ряда организационных и методологических вопросов, включая стандартизацию тестов, обучение специалистов и оптимизацию экономических аспектов.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kidyayeva AV, Nasyrova RF. The role of cariprazine in the prevention and correction of antipsychotic-induced cardiometabolic disorders. *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv=Current Therapy of Mental Disorders*. 2024;(3):51–57. In Russian [Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Роль карипразина в профилактике и коррекции кардиометаболических нарушений антипсихотической фармакотерапии. Современная терапия психических расстройств. 2024;(3):51–57]. DOI:10.21265/PSYPH.2024.75.87.005.
2. Selivanov GYu. *Fundamentals of Psychiatry*. SPb, 2023. In Russian [Селиванов Г.Ю. Основы психиатрии. СПб, 2023]. ISBN 978-5-907724-64-8.
3. Mazo GE, Yakovleva YaV. Methods of correction of hyperprolactinemia induced by antipsychotics: current state of the problem and development prospects. *Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii imeni V. M. Bextereva=V. M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2024;58(2):107–115. In Russian [Мазо Г.Э., Яковлева Я.В. Методы коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии: актуальное состояние проблемы и перспективы развития. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. 2024;58(2):107–115]. DOI:10.31363/2313-7053-2024-2-972.
4. Sosin DN, Zhuperin AA, Moshevitin SYu, et al. New prospects for getting over treatment resistant schizophrenia using drugs with adrenergic mechanism of action. *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv=Current Therapy of Mental Disorders*. 2023;(1):23–30. In Russian [Сосин Д.Н., Жуперин А.А., Мощевитин С.Ю. и др. Новые перспективы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении с использованием препаратов с адренергическим механизмом действия. Современная терапия психических расстройств. 2023;(1):23–30]. DOI:10.21265/PSYPH.2023.37.73.003.
5. Shnayder NA, Makarov EA, Kidyayeva AV, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: a safety issue (systematic review). *Transbaikal Medical Bulletin*. 2024;(4):133–149. In Russian [Шнайдер Н.А., Макаров Е.А., Кидяева А.В. и др. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: проблема безопасности (систематический обзор). Забайкальский медицинский вестник. 2024;(4):133–149]. DOI:10.52485/19986173_2024_4_133.
6. Nasyrova RF, Kidyayeva AV, Petrova MM, et al. Antipsychotic-induced QT prolongation and Torsade de Pointes in patients with mental disorders: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):380–395. In Russian [Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Петрова М.М. и др. Антипсихотик-индуцированное удлинение интервала QT и развитие Torsade de Pointes у пациентов с психическими расстройствами: обзор. Безопасность и риск фармакотерапии. 2024;12(4):380–395]. DOI:10.30895/2312-7821-2024-410.
7. Alieva LM, Solokhina TA. Socio-psychological factors of compliance in patients with schizophrenia. *Psikhiatriya=Psychiatry*. 2020;18(2):71–81. In Russian [Алиева Л.М., Солохина Т.А. Социально-психологические факторы комплаентности больных шизофренией. Психиатрия. 2020;18(2):71–81]. DOI:10.30629/2618-6667-2020-18-2-71-81.
8. Sorokin MYu, Lutova NB, Wied VD. The role of treatment motivation subsystems in the overall structure of compliance in patients undergoing psychopharmacotherapy. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017;47(8):890–894. DOI:10.1007/s11055-017-0486-z.
9. Grechkina VV, Shnayder NA. Personalized approach to prediction and prevention of haloperidol-induced metabolic syndrome. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2025;5(1):16–26. DOI:10.52667/2712-9179-2025-5-1-16-26.
10. Nasyrova RF, Kidyayeva AV, Grechkina VV, et al. Personalized approach to prediction and prevention of haloperidol-induced QT interval prolongation: brief review. *Farmakogenetika i farmakogenomika=Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2024;(1):20–30. In Russian [Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Гречкина В.В. и др. Персонализированный подход к прогнозированию и профилактике галоперидол-индуцированного удлинения интервала QT: короткий обзор. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2024;(1):20–30]. DOI:10.37489/2588-0527-2024-1-20-30.
11. Nasyrova RF, Kidyayeva AV, Shnayder NA. Hematological predictors of antipsychotic-induced metabolic syndrome in a female patient with schizophrenia: Case report. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(2):39–46. DOI:10.52667/2712-9179-2024-4-2-39-46.
12. Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. Prediction of drug response and adverse drug reactions: From twin studies to Next Generation Sequencing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;130:65–77. DOI:10.1016/j.ejps.2019.01.024.

13. van Westrhenen R, Aitchison KJ, Ingelman-Sundberg M, et al. Pharmacogenomics of antidepressant and antipsychotic treatment: How far have we got and where are we going? *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11:94. DOI:10.3389/fpsy.2020.00094.
14. Lauschke VM, Zhou Y, Ingelman-Sundberg M. Novel genetic and epigenetic factors of importance for inter-individual differences in drug disposition, response and toxicity. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019;197:122–152. DOI:10.1016/j.pharmthera.2019.01.002.
15. Petrova NN. Modern psychiatry: from theory to practice. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(4):11–25. DOI:10.52667/2712-9179-2024-4-4-11-25.
16. Nasyrova RF, Kidyaeva AV, Grechkina VV, et al. Personalized approach to prediction and prevention of clozapine-induced QT prolongation. *Psikhiatriya=Psychiatry*. 2024;22(5):73–84. In Russian [Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Гречкина В.В. и др. Персонализированный подход к прогнозированию и профилактике клозапин-индуцированного удлинения интервала QT. *Психиатрия*. 2024;22(5):73–84]. DOI:10.30629/2618-6667-2024-22-5-73-84.
17. Moskaleva PV, Shnayder NA, Dmitrenko DV, et al. Association of TPH1 and TPH2 gene polymorphisms with the risk of developing psychoneurological disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2022;52(3):462–469. DOI:10.1007/s11055-022-01260-0.
18. Vaiman EE, Tumova MA, Guseinova ZT, et al. The influence of single nucleotide variants of serotonergic system genes on the development of therapeutic resistance in patients with schizophrenia. *Sibirsky Vestnik Psikhiatrii i Narkologii=Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology*. 2023;1(118):41–49. In Russian [Вайман Е.Э., Тумова М.А., Гусейнова З.Т. и др. Влияние однонуклеотидных вариантов генов серотонинергической системы на возникновение проявлений терапевтической резистентности у больных шизофренией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2023;1(118):41–49]. DOI:10.26617/1810-3111-2023-1(118)-41-49.
19. Kaydan MA, Zakharova NV, Zorkina YaA, et al. Search for association of polymorphisms rs6280 of the DRD3 Gene, rs4680 of the COMT Gene, rs6265 of the Gene BDNF with schizophrenia resistant to antipsychotic therapy in Russian populations. *Psikhiatriya=Psychiatry*. 2023;21(7):14–23. In Russian [Кайдан М.А., Захарова Н.В., Зоркина Я.А. и др. Поиск ассоциации полиморфизмов rs6280 гена DRD3, rs4680 гена COMT, rs6265 гена BDNF с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, в российской популяции. *Психиатрия*. 2023;21(7):14–23]. DOI:10.30629/2618-6667-2023-21-7-14-23.
20. Poltavskaya EG, Tiguntsev VV, Boiko AS, et al. Study of associations of the GRM8 Gene with antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(1):42–47. DOI:10.52667/2712-9179-2023-3-1-42-47.
21. Zhuravlev NM, Otmachov AP, Bartasinskaya AE. Clinical case of a 36-year-old patient with paranoid schizophrenia and drug-induced QT prolongation. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(2):78–83. DOI:10.52667/2712-9179-2022-2-2-78-83.
22. Vaiman EE, Linova LP. Antipsychotic-induced parkinsonism and dyskinesia in a 43-years old male with schizophrenia: Clinical case. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(1):48–52. DOI:10.52667/2712-9179-2023-3-1-48-52.
23. Strelnik AI, Romanov DV, Strelnik SN. Generalized anxiety disorder therapy, associated with pronounced side effects, and prospects for the use of pharmacogenetic testing: Case report. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(1):59–65. DOI:10.52667/2712-9179-2023-3-1-59-65.
24. Varnai R, Szabo I, Tarlos G, et al. Pharmacogenomic biomarker information differences between drug labels in the United States and Hungary: implementation from medical practitioner view. *The Pharmacogenomics Journal*. 2020;20(3):380–387. DOI:10.1038/s41397-019-0123-z.
25. Kostyuk GP, Zakharova NV, Reznik AM, et al. Perspectives of the use of pharmacogenetic tests in neurology and psychiatry. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova=S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9):131–135. In Russian [Костюк Г.П., Захарова Н.В., Резник А.М. и др. Перспективы применения фармакогенетических тестов в психиатрии и неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019;119(9):131–135]. DOI:10.17116/jnevro2019119091131.
26. Zeier Z, Carpenter LL, Kalin NH, et al. Clinical implementation of pharmacogenetic decision support tools for antidepressant drug prescribing. *American Journal of Psychiatry*. 2018;175(9):873–886. DOI:10.1176/appi.ajp.2018.17111282.
27. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genetics in Medicine*. 2017;19(2):215–223. DOI:10.1038/gim.2016.87.
28. Tonk ECM, Gurwitz D, Maitland-van der Zee AH, et al. Assessment of pharmacogenetic tests: presenting measures of clinical validity and potential population impact in association studies. *The Pharmacogenomics Journal*. 2017;17(4):386–392. DOI:10.1038/tpj.2016.34.
29. Shnayder NA, Abdyrakhmanova AK, Nasyrova RF. Oxidation of antipsychotics. *Encyclopedia*. 2022;2(2):974–989. DOI:10.3390/encyclopedia2020064.
30. Shnayder NA, Khasanova AK, Nasyrova RF. First phase of antipsychotic metabolism in the liver: the role

of oxidation. *Farmakogenetika i farmakogenomika=Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2023;(1):15–30. In Russian [Шнайдер Н.А., Хасанова А.К., Насырова Р.Ф. Первая фаза метаболизма антипсихотиков в печени: роль окисления. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2022;(1):15–30]. DOI:10.37489/2588-0527-2022-1-15-30.

31. Nasyrova RF, Neznanov NG, editors. *Clinical Psychopharmacogenetic*. SPb.: DEAN Publishing Center, 2020. 408 p. In Russian [Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незнанова. СПб: Изд-во ДЕАН, 2020. 408 с.]. ISBN 978-5-6043573-7-8.

32. Carrascal-Laso L, Isidoro-García M, Ramos-Gallego I, et al. Review: Influence of the CYP450 genetic variation on the treatment of psychotic disorders. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(18):4275. DOI:10.3390/jcm10184275.

33. Otmakhov AP, Proydina DS, Kibirova AY, et al. The Role of pharmacogenetic testing in optimizing antipsychotic therapy. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(4):26–34. DOI:10.52667/2712-9179-2024-4-4-26-34.

34. Shnayder NA, Kidyaeva AV, Vaiman EE, et al. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(2):72–119. DOI:10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119.

35. Zhao M, Ma J, Li M, et al. Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23):12808. DOI:10.3390/ijms222312808.

36. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015;98(2):127–134. DOI:10.1002/cpt.147.

37. Nasyrova RF, Vaiman EE, Repkina VV, et al. Single-nucleotide polymorphisms as biomarkers of antipsychotic-induced akathisia: systematic review. *Genes*. 2023;14(3):616. DOI:10.3390/genes14030616.

38. Alemayehu D, Melisie G, Taye K, et al. The role of ABC efflux transporter in treatment of pharmacoresistant schizophrenia: a review article. *Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics*. 2019;8:189.

39. Qosa H, Miller DS, Pasinelli P, et al. Regulation of ABC efflux transporters at blood-brain barrier in health and neurological disorders. *Brain Research*. 2015;1628(Pt B):298–316. DOI:10.1016/j.brainres.2015.07.005.

40. Nasyrova RF, Kidyaeva AV, Shnayder NA. The role of pharmacogenetic testing in overcoming pseudo-resistance and hyperprolactinemia in a patient with schizophrenia (case report). *Personalized Psychiatry*

and Neurology. 2024;4(4):35–40. DOI:10.52667/2712-9179-2024-4-4-35-40.

41. Wijaya J, Fukuda Y, Schuetz JD. Obstacles to brain tumor therapy: Key ABC transporters. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(12):2544. DOI:10.3390/ijms18122544.

42. Nasyrova RF, Shnayder NA, Osipova SM, et al. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: Role of transport proteins. *Genes*. 2023;14(5):1085. DOI:10.3390/genes14051085.

43. Osipova SM, Shnayder NA. Pharmacogenetic testing of antipsychotic transporter proteins: a case report in a 32-year-old woman with treatment-resistant schizophrenia. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(1):98–106. DOI:10.52667/2712-9179-2022-2-1-98-106.

44. PharmGKB. PharmGKB. [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 10]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA267/variantAnnotation>.

45. Luptáková D, Vallianatou T, Nilsson A, et al. Neuropharmacokinetic visualization of regional and subregional unbound antipsychotic drug transport across the blood-brain barrier. *Molecular Psychiatry*. 2021;26(12):7732–7745. DOI:10.1038/s41380-021-01267-y.

46. Boyko IR, Shnayder NA, Grechkina VV, et al. Frequency of “Poor Transporter” phenotype among patients with mental disorders: Pilot study. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(3):37–44. DOI:10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44.

47. Lara DV de, Melo DO de, Silva RAM, et al. Pharmacogenetic testing in psychiatry and neurology: an overview of reviews. *Pharmacogenomics*. 2021;22(8):505–513. DOI:10.2217/pgs-2020-0187.

48. Nasyrova R, Dobrodeeva V, Skopin S, et al. Problems and prospects for the implementation of pharmacogenetic testing in real clinical practice in the Russian Federation. *Vestnik Nevrologii, Psikiatrii i Neirokhirurgii=Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020;(3):6–12. In Russian [Насырова Р.Ф., Добродеева В.С., Скопин С.Д. и др. Проблемы и перспективы внедрения фармакогенетического тестирования в реальной клинической практике в Российской Федерации. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2020;(3):6–12]. DOI:10.33920/med-01-2003-01.

49. Yagudina RI, Serpik VG, Babiy VV, et al. Criteria of efficiency in pharmacoeconomic analysis. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2017;5(3):11–15. DOI:10.30809/phe.3.2017.7.

50. Morris SA, Alsaidi AT, Verbyla A, et al. Cost effectiveness of pharmacogenetic testing for drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines: A Systematic Review. *Clinical*

Pharmacology & Therapeutics. 2022;112(6):1318–1328. DOI:10.1002/cpt.2754.

51. Kumar A, Kearney A. The use of pharmacogenetic testing in psychiatry. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2021;33(11):849–851. DOI:10.1097/JXX.0000000000000666.

52. Adiukwu F, Adesokun O, Essien E, et al. Pharmacogenetic testing in psychiatry: Perspective on clinical utility. *Asian Journal of Psychiatry*. 2023;86:103674. DOI:10.1016/j.ajp.2023.103674.

53. Avilov AY, Kidyaeva AV, Vaiman EE. Predictive pharmacogenetic testing in psychiatry: Pros and Cons. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(1):40–49. DOI:10.52667/2712-9179-2024-4-1-40-49.

54. Nasyrova RF, Neznanov NG, Shnayder NA, Petrova MM, editors. Drug-induced long QT syndrome in psychiatry and neurology. SPb.: DEAN Publishing Center, 2024. 592 p. In Russian [Лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT в психиатрии и неврологии / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незнанова, Н. А. Шнайдер, М. М. Петровой. СПб: Изд-во ДЕАН, 2024. 592 с.]. ISBN 978-5-6051473-9-8.

55. Sorokin MY, Lutova NB, Wied VD. Antipsychotic selection strategies: the need for a holistic approach. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova=S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(2):73–79. In Russian [Сорокин М.Ю., Лутова Н.Б., Вид В.Д. Стратегии выбора антипсихотической терапии: необходимость комплексного подхода. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2022;122(1–2):73–79]. DOI:10.17116/jnevro202212201273.

56. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, et al. Review and consensus on pharmacogenomic testing in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2021;54(1):5–17. DOI:10.1055/a-1288-1061.

57. Maruf AA, Fan M, Arnold PD, et al. Pharmacogenetic testing options relevant to psychiatry in Canada: Options de tests pharmacogénétiques pertinents en psychiatrie au Canada. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2020;65(8):521–530. DOI:10.1177/0706743720904820.

Информация об авторах:

Кидяева Алла Викторовна, младший научный сотрудник, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России; заведующая психиатрическим отделением, СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца»;

Насырова Регина Фаритовна, д.м.н., главный научный сотрудник, научный руководитель, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России; профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологи с курсом ДПО ФГБУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Authors information:

Kidyaeva Alla V., Research Assistant, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Head of the Psychiatric Department, Saint Petersburg State Psychiatric Hospital of Saint Nicholas;

Nasyrova Regina F., MD, PhD, Chief Researcher, Scientific Director, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Professor, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with a Course of Continuing Professional Education, Altai State Medical University.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 615.281.9:616.24-002

АНАЛИЗ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ

Мухаметзянова К. И., Сазонова Д. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Контактная информация:

Сазонова Дарья Сергеевна,
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Минздрава России,
ул. Воровского, д. 64, Челябинск, Россия,
454141.
E-mail: sazonovadaria15@mail.ru

Статья поступила в редакцию 14.04.2025
и принята к печати 29.04.2025

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В настоящее время в структуре всех лабораторно подтвержденных случаев внебольничной пневмонии увеличивается доля пневмоний микоплазменной этиологии (24 %), что требует коррекции эмпирической антибиотикотерапии с учетом актуальной флоры, для ускорения выздоровления и снижения рисков возникновения осложнений. **Цель:** провести анализ историй болезни пациентов с пневмонией с января 2024 года по ноябрь 2024 года. Выявить случаи внебольничной пневмонии с атипичной клиникой. Провести анализ антибактериальной терапии. **Материалы и методы.** Был выполнен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с пневмонией, находящихся в терапевтическом отделении с 01.01.2024 по 30.11.2024, а также произведен расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. **Результаты.** Для исследования был осуществлен сбор и ретроспективный анализ данных 187 историй болезни пациентов с внебольничной пневмонией. Чаще болели женщины (57 %), пациенты молодого возраста 18–44 лет (42 %) и среднего возраста 45–59 лет (25 %), течение заболевания преимущественно тяжелое (95,7 %). Выявлены корреляции: тяжелое течение у молодых/среднего возраста (коэффициент 0,935), курящих (0,572) и ВИЧ (вирус иммунодефицита человека)-инфицированных (0,857). У каждого второго пациента наблюдалось поражение нижней доли легких. У каждого четвертого — многодолевое поражение легких. В большинстве случаев, у 152 пациентов (81,2 %) для лечения пневмонии использовалась комбинация «левофлоксацин + цефтриаксон». Данная комбинация была эффективна у 143 пациентов (94 %), остальным понадобилась смена антибиотикотерапии. Средний возраст больных с отсутствием эффекта от комбинированной терапии (левофлоксацин + цефтриаксон) — 61 год, при этом минимальный возраст — 30 лет, максимальный — 88 лет. Были выявлены пневмонии с атипичной клиникой (возраст пациентов молодой и средний, субфебрильная температура, головные и мышечные

боли, отсутствие болей в грудной клетке, катаральные проявления, непродуктивный кашель), но лабораторного подтверждения наличия атипичного возбудителя не получено. Антибактериальная терапия (левофлоксацин + цефтриаксон) была выбрана в связи с тем, что анализируемый период совпадал с периодом эпидемии микоплазменной пневмонии, лабораторно зафиксированной медицинской компанией «ИНВИТРО». Проведенный анализ выявил соотношение пневмоний с типичной и атипичной клиникой: 72 % к 28 %. **Заключение.** Анализ данных историй болезни показал увеличение случаев пневмоний с атипичной клиникой, для которых была выделена наиболее эффективная комбинация антибактериальной терапии: левофлоксацин и цефтриаксон. Кроме того, применяемая на амбулаторном этапе комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты не влияла на течение и не сокращала сроки госпитализации. Для раннего выявления пневмоний с атипичной клиникой требуется комплексный подход, включающий тщательный сбор анамнеза, оценку клинических симптомов, лабораторные и инструментальные исследования, а также проведение ПЦР (полимеразная цепная реакция)-теста на атипичную флору. Своевременная диагностика и правильный выбор антибиотиков позволят сократить сроки госпитализации, уменьшить число осложнений и улучшить исходы лечения, особенно у пациентов молодого и среднего возраста, где отмечалось более тяжелое течение заболевания.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, внебольничная пневмония, левофлоксацин, микоплазменная пневмония, молодой и средний возраст, пневмония с атипичной клиникой, тяжелое течение, цефтриаксон

Для цитирования: Мухаметзянова К.И., Сазонова Д.С. Анализ антибактериальной терапии внебольничных пневмоний в терапевтическом отделении. Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(3):272-282. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-272-282. EDN: MQUJBC

ANALYSIS OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN THE THERAPEUTIC DEPARTMENT

Mukhametzyanova K. I., Sazonova D. S.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author:

Sazonova Daria S.,
South Ural State Medical University,
Vorovskiy str., 64, Chelyabinsk, Russia,
454141.

E-mail:sazonovadaria15@mail.ru

Received 14 April 2025; accepted 29 April 2025

ABSTRACT

Background. Currently, the proportion of pneumonia of mycoplasma etiology (24 %) is increasing in the structure of all laboratory-confirmed cases of community-acquired pneumonia, which requires adjustment of empirical antibiotic therapy, taking into account the current flora, to accelerate recovery and reduce the risk of complications. **Objective:** to analyze the case histories of patients with pneumonia from January 2024 to November 2024. Analyze antibiotic therapy. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the case histories of patients with pneumonia who are in the therapeutic department from 01.01.2024 to 30.11.2024 was carried out, and the Spearman's rank correlation coefficient was calculated. **Results.** To conduct the study, data from 187 case histories of patients with community-acquired pneumonia were collected and retrospectively analyzed. Women (57 %), young patients aged 18–44 years (42 %) and middle-aged patients 45–59 years (25 %) were more likely to get sick, the course of the disease was predominantly severe (95.7 %). Correlations were revealed: severe course in young/middle-aged (coefficient 0.935), smokers (0.572) and HIV-infected (human immunodeficiency virus) (0.857). Every second patient had damage to the lower lobe of the lungs. One in four has multilobular lung damage. In most cases, in 152 patients (81.2 percent), a combination of levofloxacin and ceftriaxone was used to treat pneumonia. This combination was effective in 143 patients (94 %), the rest needed a change in antibiotic therapy. The average age of patients with no effect from combination therapy (levofloxacin + ceftriaxone) is 61 years, with a minimum age of 30 years and a maximum age of 88 years. Pneumonia with an atypical clinical presentation (young and medium age of patients, low-grade fever, headaches and muscle pains, absence of chest pain, catarrhal manifestations, non-productive cough) were detected, but laboratory confirmation of the presence of an atypical pathogen was not obtained. Antibiotic therapy (levofloxacin + ceftriaxone) was chosen due to the fact that the analyzed period coincided with the period of the epidemic of mycoplasma pneumonia, recorded by the medical company INVITRO. The analysis revealed the ratio of pneumonia to typical and atypical clinics: 72 % to 28 %. **Conclusion.** Analysis of case history data showed an increase in cases of pneumonia with an atypical clinic, for which the most effective com-

bination of antibiotic therapy: levofloxacin and ceftriaxone. In addition, the combination of amoxicillin and clavulanic acid used at the outpatient stage did not affect the course and did not shorten the duration of hospitalization. Early detection of pneumonia with an atypical clinical presentation requires a comprehensive approach, including a thorough medical history, assessment of clinical symptoms, laboratory and instrumental tests, as well as a PCR (polymerase chain reaction) test for atypical flora. Timely diagnosis and the right choice of antibiotics will reduce the duration of hospitalization, reduce the number of complications and improve treatment outcomes, especially in young and middle-aged patients, where the course of the disease was more severe.

Key words: antibiotic therapy, Ceftriaxone, community-acquired pneumonia, Levofloxacin, mycoplasma pneumonia, pneumonia with atypical clinic, severe course, young and middle age

For citation: Mukhametzyanova KI, Sazonova DS. Analysis of antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in the therapeutic department. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(3):272-282. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-272-282. EDN: MQUJBC

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в России остро стоит проблема неэффективности эмпирической антибиотикотерапии при пневмонии. Такая терапия включает назначение ампициллина, комбинации пенициллинов, в том числе комбинации с ингибиторами бета-лактамаз, цефалоспоринов с высокой антипневмококковой активностью, что эффективно против «типичных» бактериальных возбудителей пневмонии — *S. pneumoniae* и *H. Influenza*. Однако пневмония микоплазменной этиологии в структуре всех лабораторно подтвержденных пневмоний в настоящее время составляет около 24 % (по данным ООО «ИНВИТРО»), что требует коррекции эмпирической антибиотикотерапии с учетом актуальной флоры с целью ускорения выздоровления и снижения рисков возникновения осложнений.

Что такое пневмония?

Пневмонии — группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [1].

Пневмонии подразделяются на типичные и атипичные.

Какие возбудители сейчас?

Перечень потенциальных возбудителей пневмонии включает более 100 микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие). Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов, к которым относят *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, респираторные вирусы, энтеробактерии, *S. aureus* и *L. pneumophila*. Наиболее частым возбудителем бактериальной пневмонии на протяжении периода наблюдений являлся *S. pneumoniae* [3]. Однако в настоящее время произошел рост числа пневмоний, вызываемых *M. pneumoniae* с одновременным снижением пневмококковых пневмоний. На долю *M. pneumoniae*, по данным исследования ООО «ИНВИТРО», сейчас приходится до 24 % пневмоний.

Число случаев заражения *M. pneumoniae* меняется с течением времени. Обычно пики заболеваемости наблюдаются каждые 3–7 лет. Изменение типов штаммов способствует этой закономерности. В 2023 году *M. pneumoniae* начала повторно появляться во всем мире. Это повторное появление произошло после длительного периода низкой заболеваемости с начала пандемии COVID-19 [4]. Микоплазменные пневмонии наиболее распространены летом и в начале осени, чаще болеют дети и взрослые молодого и среднего возраста [5].

Таким образом, специфическая антибиотикотерапия имеет основополагающее значение для лечения и контроля бактериальной пневмонии [6].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно данным лабораторных исследований ИНВИТРО, в настоящее время происходит рост случаев внебольничной пневмонии микоплаз-

менной этиологии. Такие пневмонии сопряжены со сложностями в диагностике и лечении.

Гипотеза: произошел рост количества атипичных внебольничных пневмоний в ГАУЗ «Городская клиническая больница № 9, г. Челябинск» с января 2024 года по ноябрь 2024 года.

Цель: на основе анализа данных историй болезни за январь-ноябрь 2024 года выявить случаи атипичного течения внебольничной пневмонии.

Таблица 1. Краткий обзор особенностей типичной и атипичной пневмонии [1, 2]

Table 1. A brief overview of the features of typical and atypical pneumonia [1, 2]

	Типичная	Атипичная
Наиболее частые возбудители	<i>S. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>
Отличие клинической картины	Острое начало, фебрильная и пиретическая лихорадка, боли в грудной клетке, ночная потливость, одышка при физической нагрузке и в покое	Вялотекущее течение, симптомы поражения верхних дыхательных путей, слабость, мышечные и головные боли, субфебрильная лихорадка
Поражаемый контингент	Любой возраст	Молодой и средний возраст
Эффективность амбулаторной антибиотикотерапии	+	-
Целесообразный препарат для антибиотикотерапии	амоксциллин + клавулановая кислота	левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, макролиды

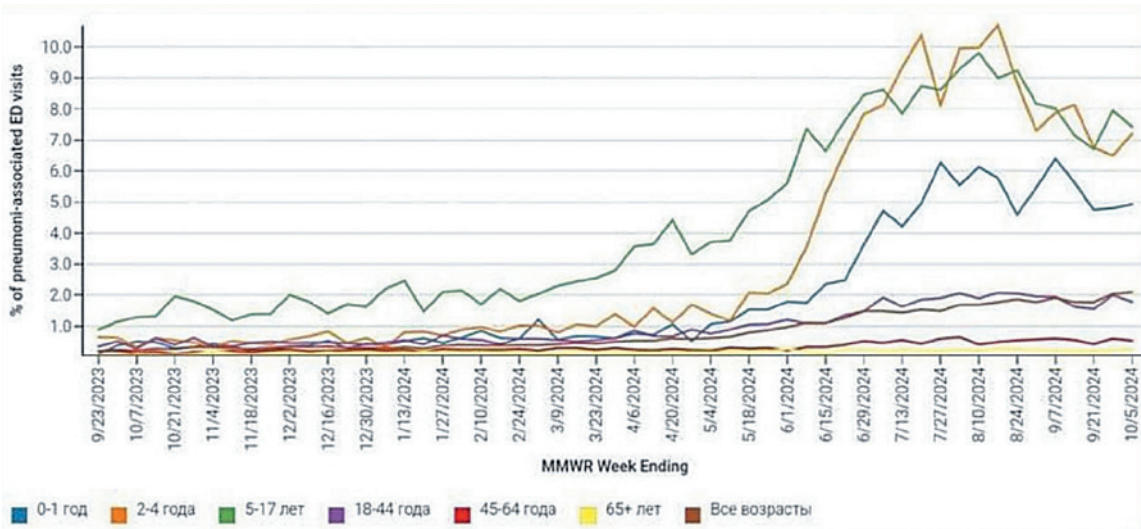


График 1. Процент обращений в терапевтическое отделение по поводу пневмоний с атипичной клиникой [4]

Graph 1. Percentage of visits to the therapeutic department for pneumonia with an atypical clinic [4]

Задачи:

- 1) изучить современные научные исследования о возбудителях бактериальных пневмоний;
- 2) изучить актуальные клинические рекомендации;
- 3) изучить данные историй болезни;
- 4) выявить пациентов с признаками атипичного течения пневмонии, подробнее изучить эти клинические случаи;
- 5) сделать вывод о примерном соотношении типичной и атипичной пневмонии;
- 6) изучить проводимую антибиотикотерапию, выявить наиболее эффективную комбинацию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

- 1) Ретроспективный анализ историй болезни пациентов с пневмонией, находящихся в терапевтическом отделении с 01.01.2024 по 30.11.2024.
- 2) Расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование генеральной совокупности

Для проведения исследования был выполнен сбор и анализ данных 187 историй болезни пациентов с внебольничной пневмонией. Результаты исследований:

- 1) Количество исследуемых пациентов 187. Из них женщин 57 % (106), мужчин 43 % (81).

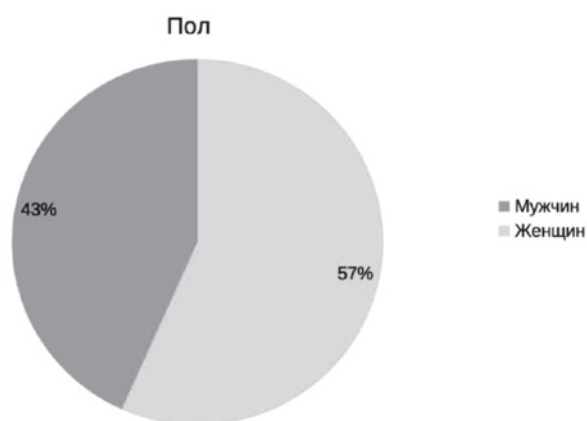


График 2. Процентное соотношение заболевших по полу

Graph 2. Percentage of cases by gender

Вывод: женщины заболевали чаще.

- 2) Возраст: молодой (18–44 года) — 42 % (79); средний (45–59 лет) — 25 % (47); пожилой (60–74 года) — 21 % (39); старческий (75 и более лет) — 12 % (22).

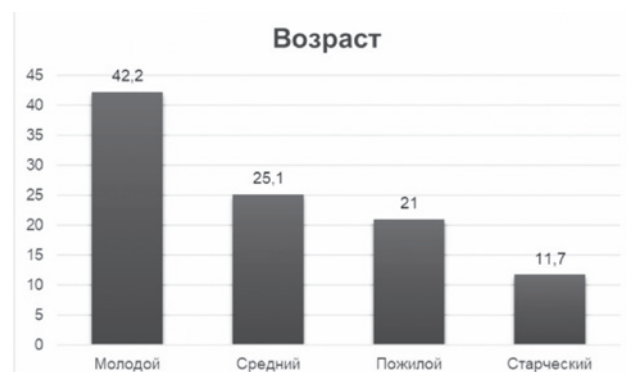


График 3. Процентное соотношение заболевших по возрасту

Graph 3. Percentage of cases by age

Вывод: заболеваемость выше в возрастном диапазоне 18–44 года.

- 3) Температура во время болезни: норма (34–37,1 °C) — 16 % (30); субфебрильная (37,2–38 °C) — 39 % (72); фебрильная (38,1–39,0 °C) — 33 % (62); пиретическая (39,1–39,5 °C) — 5 % (9); гиперпиретическая (39,6–42,0 °C) — 7 % (13).

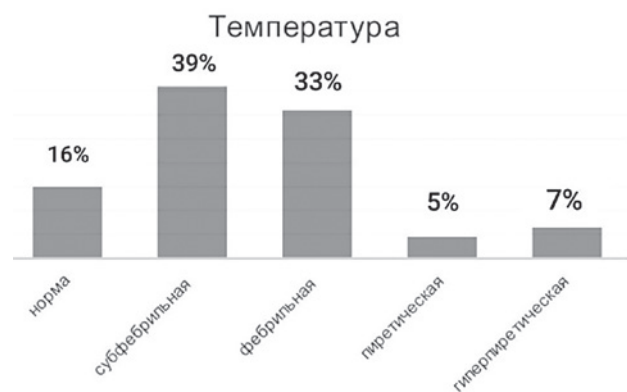


График 4. Процентное соотношение типа лихорадки у заболевших

Graph 4. Percentage of fever type in patients

Вывод: максимальный подъем температуры у большинства пациентов был до субфебрильных или фебрильных значений.

4) Одышка: встречалась у 78,1 % (146).

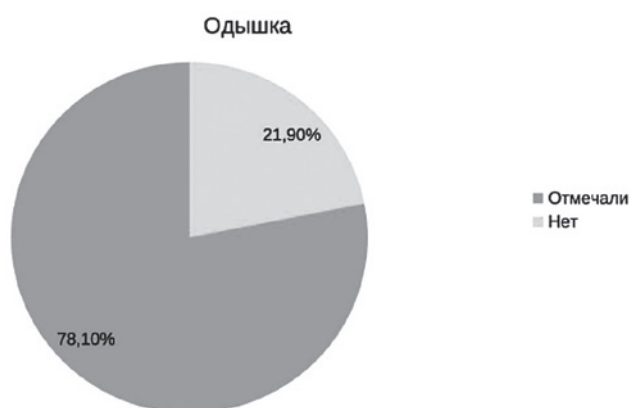


График 5. Процентное соотношение возникновения одышки у заболевших

Graph 5. Percentage of dyspnea occurrence in patients

5) Боль в грудной клетке: встречалась у 56,7 % (106).



График 6. Процентное соотношение возникновения болей в грудной клетке

Graph 6. Percentage of occurrence of chest pain

6) Температура выше 38 °C — 55,6 % (104).

7) Близкий контакт с заболевшими отмечали 1,1 % (2).

8) Переохлаждение отмечали 14 % (26).

9) 37 % (69) пациентов курит.



График 7. Процентное соотношение курящих и некурящих пациентов

Graph 7. Percentage of smokers and non-smokers

10) 7,5 % (14) пациентов имеют хроническую обструктивную болезнь легких.

11) Вирус иммунодефицита человека обнаружен у 6 % заболевших (12).

12) Показатели крови пациентов с выставленной пневмонией:

- гемоглобин (отклонение) 24 % (44);
- эритроциты (отклонение) 6,4 % (12);
- тромбоциты < 150 — 8 % (15); > 400 — 17 % (32);

скорость оседания эритроцитов (повышение >15) 55 % (101);

- среднее значение скорости оседания эритроцитов у пациентов с отклонением — 31;

- С-реактивный белок (> 5) 77 % (100);

- среднее значение С-реактивного белка у пациентов с отклонением — 67;

- фибриноген (> 4,1) 81 % (141);

- среднее значение фибриногена у пациентов с отклонением — 5,38.

13) Поражаемая доля:

- верхняя — 17,1 % (32);

- средняя — 12 % (23);

- нижняя — 52 % (98).

Вывод: чаще наблюдалось поражение нижней доли.

14) Многодолевое поражение наблюдалось у 23,5 % (44) пациентов.



График 8. Процентное соотношение пораженной доли у заболевших

Graph 8. Percentage of the affected proportion in patients

15) Поражаемое легкое:

- правое — 57 % (106);
- левое — 28 % (52);
- оба — 15 % (29).



График 9. Процентное соотношение пораженного легкого у заболевших

Graph 9. Percentage of affected lung in patients

Вывод: чаще наблюдалось поражение правого легкого.

16) Степень тяжести пневмонии:

- легкая — 1,1 % (2);
- средняя — 3,2 % (6);
- тяжелая — 95,7 % (179).

Вывод: в большинстве случаев течение было тяжелое.

17) Пневмония в стадии разрешения на повторной рентгенограмме наблюдалась у 72,2 % (135).

18) осложнения наблюдались у 74 % (139) пациентов.

Вывод: в большинстве случаев пневмония протекает с осложнениями.

19) Количество койко-дней:

- до 7 дней — 27 % (50);
- от 8 до 14 дней — 63 % (119);
- от 15 до 21 дня — 8 % (14);
- больше 21 дня — 2 % (4).

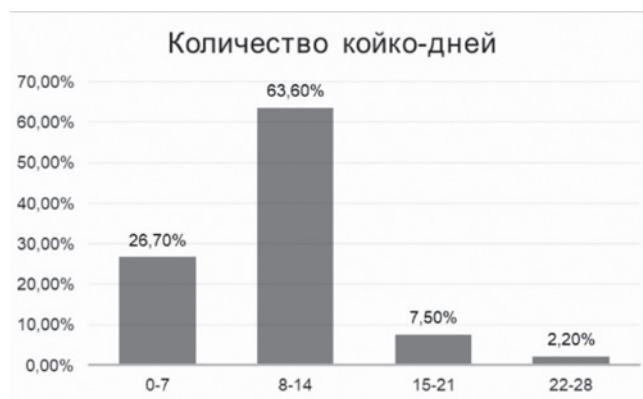


График 10. Процентное соотношение проведенных пациентами койко-дней

Graph 10. Percentage of bed days spent by patients

20) COVID-19 выявлен у 4,27 % (8) пациентов.

21) Амбулаторная антибиотикотерапия назначалась 39,6 % (74).

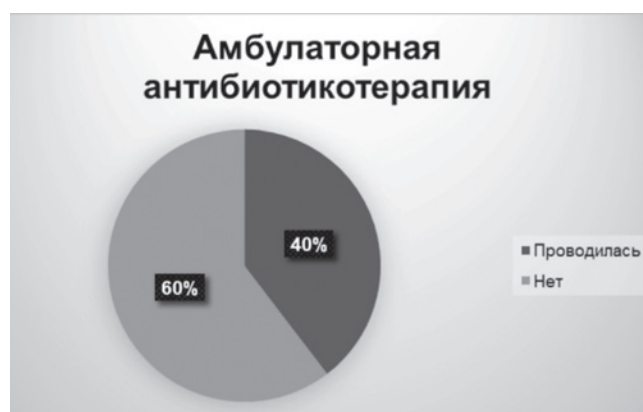


График 11. Процентное соотношение пациентов, получавших амбулаторную антибиотикотерапию

Graph 11. Percentage of patients receiving outpatient antibiotic therapy

22) Смена антибиотикотерапии в терапевтическом отделении была у 5,9 % (11) пациентов.



График 12. Процентное соотношение пациентов, получивших смену антибиотикотерапии в терапевтическом отделении

Graph 12. Percentage of patients who received a change of antibiotic therapy in the therapeutic department

23) Наиболее часто использовалась комбинация «левофлоксацин + цефтриаксон» — 81,2 % (152). Данная комбинация была эффективна у 94 % (143) пациентов, остальным больным понадобилась смена антибиотикотерапии. Средний возраст пациентов, которым проводилась такая смена, — 61 год, при этом минимальный возраст — 30 лет, максимальный — 88 лет.

24) Для определения взаимосвязи между взятыми для анализа критериями посчитаны коэффициенты корреляции Спирмена:

1. Выявлена высокая связь между молодым и средним возрастом пациентов и сроками госпитализации (количеством койко-дней) (коэффициент 0,673), что свидетельствует о более длительной госпитализации больных этого возраста.

2. Выявлена очень высокая связь между молодым и средним возрастом пациентов и тяжестью течения заболевания (коэффициент 0,935), что свидетельствует о более тяжелом течении пневмонии у лиц этого возраста.

3. Выявлена заметная связь между курением пациентов и тяжестью течения заболевания (коэффициент 0,572), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания у больных данной категории.

4. Выявлена очень высокая связь между ВИЧ-инфицированием пациентов и тяжестью течения заболевания (коэффициент 0,857), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания у лиц данной категории.

5. Выявлена низкая связь между приемом комбинации «амоксциллин + клавулановая кислота» амбулаторно и сроками госпитализации (количеством койко-дней) (коэффициент 0,128), что свидетельствует об отсутствии влияния амбулаторной антибиотикотерапии на сроки госпитализации.

Исследование выборочной совокупности

Из генеральной совокупности (187) была сделана выборка пациентов, имеющих признаки атипичной пневмонии. 52 пациента (28 %) имели следующие признаки: молодой и средний возраст (18–59 лет), субфебрильная температура, отсутствие болей в грудной клетке, катаральные проявления, головная и мышечная боль, усталость.

Исследования объема поражения легких у данных 52 пациентов:

поражаемая доля:

- верхняя — 4 (7,7 %);
- средняя — 7 (13,3 %);
- нижняя — 27 (52 %).

Вывод: чаще наблюдалось поражение нижней доли.

Многодолевое поражение наблюдалось у 14 (27 %) пациентов:

поражаемое легкое:

- правое — 52 % (27);
- левое — 29 % (15);
- оба — 19 % (10).

Вывод: чаще наблюдалось поражение правого легкого.

Степень тяжести пневмонии — тяжелая в 52 случаях (100 %).

Осложнения наблюдались у 34 пациентов (66 %).

Пневмония в стадии разрешения на повторной рентгенограмме наблюдались в 32 случаях (62 %).

Койко-дни:

- до 7 дней — 20 (38 %);
- от 8 до 14 дней — 27 (52 %);
- от 15 до 21 дня — 5 (10 %);
- больше 21 дня — 0.

Вывод: большинство пациентов госпитализированы до 14 дней.

Амбулаторная антибиотикотерапия проводилась 35 больным (67 %).

Стационарно всем пациентам была назначена антибиотикотерапия: левофлоксацин + цефтриаксон, которая была эффективна в 100 % случаев. Смена антибиотикотерапии не потребовалась.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Рассмотрим типичный анамнез больного из данной выборки.

Пациентка Н., 47 лет, поступила 02.09.2024 с жалобами на общую слабость, одышку при физической нагрузке, подъем температуры до 37 градусов, сухой непродуктивный кашель. Из анамнеза: болеет с 16.08.2024. Принимала амоксилав, эффект слабopоложительный. С 30.08.2024 отмечает возобновление симптомов. 02.09.2024 осмотрена терапевтом. Флюорография органов грудной клетки от 02.09.2024: пневмония нижней доли справа. Госпитализирована в терапевтическое отделение 02.09.2024.

Назначены левофлоксацин + цефтриаксон. Динамика положительная. Количество проведенных койко-дней — 12. Течение тяжелое. Имеются осложнения в виде острой дыхательной недостаточности 1 степени. Повторная флюорография органов грудной клетки от 12.09.2024: признаки остаточных явлений перенесенной нижней долево́й пневмонии справа. Выписана 13.09.2024 в связи с улучшением состояния.

Вывод: изучение анамнестических данных и клинической картины указанной пациентки позволяет предположить атипичный вариант пневмонии. Назначенная амбулаторная антибиотикотерапия была неэффективна, в связи с наличием атипичного возбудителя. В связи с трудностями диагностики пациентка длительное время пребывала на амбулаторном этапе, и к моменту госпитализации возникли осложнения, течение заболевания было тяжелым.

Таким образом, у лиц с атипичной пневмонией диагностические проблемы преобладают над лечебными. Необходимо делать упор на тщательный сбор анамнеза, наличие контактов с болеющими, переохлаждения, «незначительного» подъема температуры, интоксикационного синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из анализа данных историй болезни, анамнеза и клинической картины, мы предполагаем соотношение типичной и атипичной пневмонии 72 % к 28 %. Соответственно, относительно актуальных данных клинических рекомендаций 2024 года, где процент атипичных пневмоний — 12 %, наблюдается рост числа атипичных пневмоний. Была выделена наиболее эффективная комбинация антибактериальной терапии: левофлоксацин и цефтриаксон. Кроме того, применяемая на амбулаторном этапе комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты не влияла на течение и не сокращала сроки госпитализации. Для раннего выявления пневмоний с атипичной клиникой требуется комплексный подход, включающий тщательный сбор анамнеза, оценку клинических

симптомов, лабораторные и инструментальные исследования, а также проведение ПЦР-теста на атипичную флору. Своевременная диагностика и правильный выбор антибиотиков позволят сократить сроки госпитализации, уменьшить число осложнений и улучшить исходы лечения, особенно у пациентов молодого и среднего возраста, где отмечалось более тяжелое течение заболевания.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Community-acquired pneumonia in adults: clinical guidelines / Russian Respiratory Society. 2024. In Russian [Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации / Российское респираторное общество. 2024]. <https://spulmo.ru/upload/KR-vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-vzroslyh-2024.pdf> (дата обращения: 02.03.2025).
2. Invitro. Out-of-hospital pneumonia: diagnosis and treatment [Electronic resource] // Official site of the Invitro laboratory. In Russian [Инвитро. Внебольничная пневмония: диагностика и лечение [Электронный ресурс] // Официальный сайт лаборатории Invitro]. <https://www.invitro.ru/library/bolezni/21667/> (дата обращения: 15.10.2024).
3. Tanaka Y, et al. Trends in Antimicrobial Resistance in Pneumonia Pathogens // Pharmaceuticals. 2024. Vol. 17. P. 45–62. <https://phcs.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40780-024-00367-5> (дата обращения: 02.02.2025).
4. CDC. Mycoplasma pneumoniae Surveillance // CDC Official Website. 2024. <https://www.cdc.gov/mycoplasma/php/surveillance/index.html> (дата обращения: 19.12.24).
5. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Increase in Mycoplasma pneumoniae Infections // CDC Official Website. 2024. <https://www.cdc.gov/ncird/whats-new/mycoplasma-pneumoniae-infections-have-been-increasing.html> (дата обращения: 08.11.2024).
6. Ivanov AA, Petrova VM. Viral pneumonias: a new look at the old problem (literature review) // Scientific electronic library "CyberLeninka". 2023. In Russian [Иванов А.А., Петрова В.М. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы) // Научная электронная библиотека «КиберЛенинка». 2023. <https://cyberleninka.ru/article/n/virusnye-pnevmonii-novyy-vzglyad-na-staruyu-problemu-obzor-literatury/viewer> (дата обращения: 25.10.2024)].

Информация об авторах:

Мухаметзянова Ксения Ильнуровна, студент
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный ме-
дицинский университет» Минздрава России;

Сазонова Дарья Сергеевна, студент ФГБОУ ВО
«Южно-Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава России.

Научный руководитель: Пономарева Инна Юрьев-
на, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный ме-
дицинский университет» Минздрава России.

Authors information:

Mukhametzyanova Ksenia I., Student of the South
Ural State Medical University;

Sazonova Daria S., Student of the South Ural State
Medical University.

Supervisor: Ponomareva Inna Yu., Candidate of Med-
ical Sciences, Associate Professor of the Department of
Faculty Therapy of the South Ural State Medical Univer-
sity.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.12-008.46:616.12-089.843

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА: ВЗГЛЯД ВРАЧА-ЭКСПЕРТА

Родионова А. Ю., Макарова О. В., Столов С. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени Г. А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Родионова Анна Юрьевна,
ФГБУ «ФНОЦ МСЭ и Р им.
Г. А. Альбрехта» Минтруда России,
ул. Бестужевская, д. 50, Санкт-
Петербург, Россия, 195067.
E-mail: a.rod84@mail.ru

Статья поступила в редакцию 29.04.2025
и принята к печати 06.05.2025

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Наличие стойких нарушений функций организма умеренной, выраженной и значительно выраженной степени после пересадки сердца, а также ограничений жизнедеятельности является основанием направления больного на медико-социальную экспертизу. **Цель.** Изучить клинико-функциональные и экспертные параметры больных после ортотопической пересадки сердца, направленных в бюро медико-социальной экспертизы. **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ «Направлений на медико-социальную экспертизу медицинской организацией» (форма № 088/у) и «Акт медико-социальной экспертизы» у 40 пациентов, направленных на медико-социальную экспертизу. Первично освидетельствованы 12 (30 %) больных, повторно — 28 (70 %). **Результаты.** В отдаленном послеоперационном периоде хроническая сердечная недостаточность I стадии диагностирована у 25 (73,5 %) больных, II А стадии — у 6 (17,6 %), II Б стадии — у 2 (5,8 %), III стадии — у 1 (3,1 %) человека. Тяжелые пароксизмальные нарушения ритма сердца выявлены у 15 (37,5 %) пациентов. У 7 (17,5 %) человек после пересадки сердца определен гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий. До операции у всех больных фракция выброса левого желудочка была существенно снижена (среднее значение — 25 %), после операции в большинстве случаев отмечено увеличение сократимости миокарда (среднее значение фракции выброса — 65 %), что подтверждало удовлетворительную функцию трансплантата. Степень отторжения трансплантата, по результатам гистологического исследования, была 0–1R. При первичном освидетельствовании в бюро медико-социальной экспертизы у всех больных выявлены стойкие нарушения функций системы крови и иммунной системы IV степени, при повторном — сердечно-сосудистой систе-

мы II–IV степеней, а также ограничения жизнедеятельности 1–3 степеней. Согласно действующим нормативным документам, всем первично освидетельствованным пациентам после трансплантации сердца, в связи со значительно выраженными нарушениями функций системы крови и иммунной системы и ограничениями основных категорий жизнедеятельности, установлена инвалидность I группы на 2 года. При повторном освидетельствовании после 2-летнего наблюдения у 25 (89,2 %) больных выявлены умеренные нарушения функций сердечно-сосудистой системы (количественная оценка 40–60 %) и ограничения жизнедеятельности 1 степени, они были признаны инвалидами III группы. Выраженные нарушения функций организма (количественная оценка 70–80 %) и ограничения жизнедеятельности 2 степени имели 2 (7,1 %) пациента, которые были признаны инвалидами II группы. Значительно выраженные нарушения функций сердечно-сосудистой системы и ограничения жизнедеятельности 3 степени определены у одного (3,7 %) больного (количественная оценка 90–100 %), которому определена I группа инвалидности. **Заключение.** Трансплантация сердца является эффективным методом лечения больных с терминальной хронической сердечной недостаточностью, однако в ряде случаев полной реабилитации пациентов достичь не удастся в связи с ухудшением функции сердечного трансплантата.

Ключевые слова: медико-социальная экспертиза, нарушение функций, реабилитация, трансплантация сердца

Для цитирования: Родионова А.Ю., Макарова О.В., Столов С.В. Реабилитация больных с терминальной сердечной недостаточностью методом трансплантации сердца: взгляд врача-эксперта. Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(3):283-291. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-283-291. EDN: MISHQY

REHABILITATION OF PATIENTS WITH TERMINAL HEART FAILURE BY HEART TRANSPLANTATION: A VIEW FROM AN EXPERT PHYSICIAN

Rodionova A. Yu., Makarova O. V., Stolov S. V.

Albrecht Federal Scientific and Educational Centre of Medical and Social Expertise and Rehabilitation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Rodionova Anna Yu.,
Albrecht Federal Scientific and Educational
Centre of Medical and Social Expertise and
Rehabilitation,
Bestuzhevskaya str., 50, Saint Petersburg,
Russia, 195067.
E-mail: a.rod84@mail.ru

Received 29 April 2025; accepted 06 May 2025

ABSTRACT

Background. The presence of persistent dysfunctions of the body of moderate, severe and significantly severe degrees after a heart transplant, as well as limitations in life activities, is the basis for referring the patient for a medical and social examination. **Objective.** To study the clinical, functional and expert parameters of patients after orthotopic heart transplantation referred to the bureau of medical and social examination. **Materials and methods.** A retrospective analysis of “Referrals for medical and social examination by a medical organization” (form N088/u) and “Acts of medical and social examination” was performed in 40 patients referred for medical and social examination. 12 (30 %) patients were examined initially, 28 (70 %) were re-examined. **Results.** In the late postoperative period, chronic heart failure stage I was diagnosed in 25 patients (73.5 %), stage II A — in 6 (17.6 %), stage II B — in 2 (5.8 %), and stage III — in 1 (3.1 %) person. Severe paroxysmal heart rhythm disturbances were detected in 15 patients (37.5 %). In 7 patients (17.5 %), hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries was determined after heart transplantation. Before the operation, the left ventricular ejection fraction was significantly reduced in all patients (mean value — 25 %), after the operation, in most cases, an increase in myocardial contractility was noted (mean value of the ejection fraction — 65 %), which confirmed satisfactory function of the transplant. The degree of graft rejection was 0–1R, according to the results of histological examination. During the initial examination at the Bureau of Medical and Social Expertise, all patients were found to have persistent disorders of the blood and immune systems of the IV degree, and during the repeated examination, cardiovascular system disorders of the II–IV degrees, as well as limitations of life activities of the 1–3 degrees. According to current regulatory documents, all initially examined patients after heart transplantation, due to significant impairments of the blood and immune systems and limitations of the main categories of life activities, have been assigned Group I disability for 2 years. During the repeated examination after 2 years of observation, moderate cardiovascular dysfunctions (quantitative assessment

40–60 %) and limitations of life activity 1st degree were detected in 25 (89.2 %) patients, they were recognized as disabled persons of group III. Severe dysfunctions of the body (quantitative assessment 70–80 %) and limitations of life activity 2 degrees were observed in 2 patients (7.1 %), who were recognized as disabled persons of group II. Significantly pronounced dysfunctions of the cardiovascular system and limitations of life activity 3 degrees were determined in one patient (3.7 %) (quantitative assessment 90–100 %), who was assigned to group I disability. **Conclusion.** Heart transplantation is an effective method of treating patients with terminal chronic heart failure, however, in some cases, complete rehabilitation of patients cannot be achieved due to deterioration of the function of the cardiac transplant.

Key words: dysfunction, heart transplantation, medical and social examination, rehabilitation

For citation: Rodionova AY, Makarova OV, Stolov SV. Rehabilitation of patients with terminal heart failure by heart transplantation: a view from an expert physician. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(3):283-291. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-283-291. EDN: MISHQY

Список сокращений: БМСЭ — бюро медико-социальной экспертизы, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи современной превентивной медицины, сердечно-сосудистая патология по-прежнему занимает одну из лидирующих позиций в структуре общей заболеваемости и инвалидизации населения в нашей стране. В 2023 году в Российской Федерации заболеваемость патологиями системы кровообращения составила 35,5 случаев на 1000 человек, а впервые были признаны инвалидами вследствие заболеваний системы кровообращения 207 000 человек (17,8 случаев на 10 000 населения) [1]. В настоящее время достигнуты существенные успехи в отношении улучшения качества и продолжительности жизни лиц с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), однако она остается доминирующей причиной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире [2, 3]. При наличии необратимых структурных изменений в сердце, приводящих к терминальной стадии ХСН, единственным эффективным методом лечения является ортотопическая трансплантация сердца (ОТС) [4].

Согласно регистру Российского трансплантологического общества, в 2023 году в Российской Федерации было выполнено 388 пересадок сердца (в том числе 17 — детям) и 2 пересадки комплекса «сердце-легкие» [5]. Трансплантация сердца в нашей стране выполняется в 22 центрах, лидерами в этой области являются ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова» Минздрава России (Москва) и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург). По сравнению с 2022 годом число трансплантаций сердца в России увеличилось на 25,3 % [5]. На фоне роста общего количества трансплантаций сердца отмечено значимое снижение периоперационной смертности и повышение выживаемости больных в отдаленном периоде после вмешательства [6–8].

При наличии после ОТС стойких нарушений функций организма умеренной, выраженной и значительно выраженной степени, ограничений жизнедеятельности, больные направляются в бюро медико-социальной экспертизы (БМСЭ) с целью определения группы инвалидности и разработки программы реабилитации/абилитации [9]. Медико-социальная экспертиза больных после ОТС основывается на комплексной оценке степени нарушений функций органов и систем, степени выраженности ограничений основных категорий жизнедеятельно-

сти, а также нуждемости пациентов в мерах комплексной реабилитации и абилитации [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-функциональные и экспертные параметры больных после ОТС, направленных в БМСЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ клинико-экспертной документации — «Направлений на медико-социальную экспертизу медицинской организацией» (форма № 088/у) и «Акт медико-социальной экспертизы» у 40 больных, направленных в БМСЭ после ОТС. Период исследования: 2022–2024 гг. Мужчин было 25 человек (62,5 %), женщин — 15 (37,5 %). Диапазон возраста составил от 27 до 65 лет, средний возраст — $46,7 \pm 6,5$ года. Длительность заболевания до пересадки сердца была от 1 месяца до 10 лет, в среднем — 2,4 года. Показанием к ОТС было наличие терминальной ХСН вследствие дилатационной кардиомиопатии — у 36 (90,0 %) больных; ишемической кардио-

миопатии и постинфарктного кардиосклероза — у 4 (10,0 %), из них у одного пациента до ОТС была проведена реваскуляризация миокарда. Перечень медицинских обследований у больных при направлении в БМСЭ соответствовал Приказу Минтруда России, Минздрава России № 259н/238н от 9 августа 2024 г. «Об утверждении перечня медицинских обследований, необходимых для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения медико-социальной экспертизы» (зарегистрировано в Минюсте России 09.08.2024 № 79078). Все больные после ОТС получали актуальную базисную терапию (такролимус, микофенолата мофетил, циклоспорин, метилпреднизолон, розувастатин и пр.). Первично освидетельствованы в БМСЭ 12 (30 %) человек, повторно — 28 (70 %).

Применяли документальный, статистический и аналитический методы исследования. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 2017 (США). Методы описательной статистики включали расчет абсолютных и относительных величин. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов.

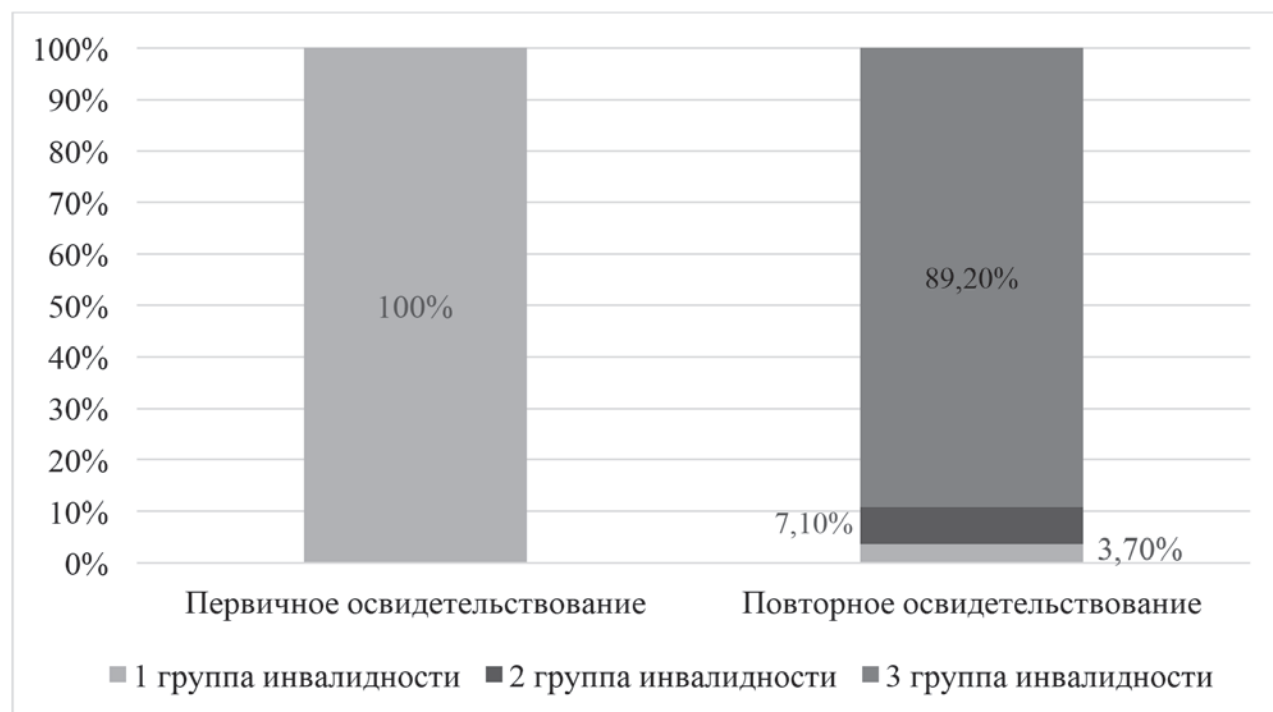


Рис. 1. Распределение больных, освидетельствованных в бюро медико-социальной экспертизы после трансплантации сердца, по группам инвалидности

Figure 1. Distribution of patients examined by the Bureau of Medical and Social Expertise after heart transplantation, by disability groups

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным объективного осмотра и инструментальных методов исследования у 34 (85 %) больных была диагностирована ХСН, в том числе I стадии — у 25 (73,5 %), II А стадии — у 6 (17,6 %), II Б стадии — у 2 (5,8 %), III стадии — у 1 (3,1 %) человека. Тяжелые нарушения ритма сердца (фибрилляция/трепетание предсердий, пароксизмальная желудочковая тахикардия, атриовентрикулярная блокада выраженной степени) выявлены у 15 (37,5 %) пациентов. У 7 (17,5 %) больных после ОТС по данным коронароангиографии определен гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий.

Клинические проявления нарушения функции сердца после ОТС у больных, направленных в БМСЭ, были следующими: одышка — 36 (90 %) человек, общая слабость и утомляемость — 28 (70 %), эпизоды учащенного сердцебиения — 16 (40 %), отеки голеней и/или стоп — 10 (25 %), головная боль и нестабильность артериального давления — 8 (20 %), боли за грудиной стенокардитического характера — 6 (15 %) человек.

Согласно результатам эхокардиографии, до пересадки сердца у всех больных фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) была снижена и составляла от 15 % до 43 % (среднее значение — 25 %). После операции у большинства пациентов (25 человек) отмечено увеличение сократимости миокарда и возрастание ФВЛЖ, значения которой варьировали от 60 % до 75 % (среднее значение — 65 %). Степень отторжения трансплантата, по данным гистологического исследования, во всех случаях была 0–1R.

В приложении 1 к приказу Минтруда России от 26.07.2024 № 374н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы» (далее — приказ 374н) количественная оценка степени нарушения функций после ОТС рассматривается в п. 9 «Болезни системы кровообращения (класс IX)...», пп. 9.5 «Наличие трансплантированного сердца» [11]. При освидетельствовании в БМСЭ у всех больных после ОТС выявлены стойкие нарушения функций сердечно-сосудистой системы, системы крови и иммунной системы II–IV степеней (табл. 1).

У всех больных при первичном и при повторном освидетельствовании определены ограничения жизнедеятельности в виде ограничения способности к самообслуживанию, к самостоятельному передвижению, к трудовой деятельности 1–3 степеней (табл. 2).

Распределение освидетельствованных в БМСЭ больных по группам инвалидности представлено на рисунке 1.

Всем первично освидетельствованным больным в течение первых 2 лет после ОТС в связи со значительно выраженными нарушениями функций системы крови и иммунной системы (количественная оценка 90–100 % согласно пп. 9.5.1 приложения 1 к приказу 374н) и ограничениями основных категорий жизнедеятельности установлена инвалидность I группы на 2 года. Функция трансплантата во всех случаях была удовлетворительной, ХСН 0 или I стадии.

После 2-летнего наблюдения при повторном освидетельствовании 25 (89,2 %) больным установ-

Таблица 1. Выраженность стойких нарушений функций организма у больных после трансплантации сердца, абс. (%)

Table 1. The severity of persistent dysfunctions of the body in patients after heart transplantation, abs. (%)

Освидетельствование	Вид стойких нарушений функций организма		Выраженность стойких нарушений функций организма		
	Функции сердечно-сосудистой системы	Функции системы крови и иммунной системы	Умеренные (II степени, 40–60 %)	Выраженные (III степени, 70–80 %)	Значительно выраженные (IV степени, 90–100 %)
Первичное	–	12 (100)	–	–	12 (100)
Повторное	28 (100)	–	25 (89,2)	2 (7,1)	1 (3,7)

Таблица 2. Ограничения жизнедеятельности у больных после трансплантации сердца после 2-летнего наблюдения, абс. (%)

Table 2. Limitations of life activity in patients after heart transplantation after 2 years of observation, abs. (%)

Категория ограничения жизнедеятельности	Степень выраженности ограничения			Всего
	1 степень	2 степень	3 степень	
Способность к самообслуживанию	27 (96,4)	1 (3,6)	–	28 (100,0)
Способность к самостоятельному передвижению	25 (89,3)	2 (7,1)	1 (3,6)	28 (100,0)
Способность к трудовой деятельности	25 (89,3)	2 (7,1)	1 (3,4)	28 (100,0)

лены умеренные нарушения функций сердечно-сосудистой системы в виде ХСН II А стадии (количественная оценка 40–60 % согласно пп. 9.5.2.1 приложения 1 к приказу 374н) и ограничения жизнедеятельности 1 степени, они были признаны инвалидами III группы на 1 год. Выраженные нарушения функций организма (количественная оценка 70–80 % согласно пп. 9.5.2.2 приложения 1 к приказу 374н) и ограничения жизнедеятельности 2 степени имели 2 (7,1 %) пациента, которые были признаны инвалидами II группы на 1 год. Значительно выраженные нарушения функций сердечно-сосудистой системы (количественная оценка 90–100 %, пп. 9.5.2.3 приложения 1 к приказу 374н) и ограничения жизнедеятельности 3 степени определены у одного (3,7 %) пациента, которому установлена I группа инвалидности сроком на 2 года.

Выраженные и значительно выраженные нарушения функции сердечно-сосудистой системы у больных, признанных инвалидами I и II группы, были представлены ХСН II Б и III стадий с низкой ФВЛЖ (21–35 %), тяжелыми нарушениями ритма сердца, в том числе с необходимостью установки кардиостимулятора, умеренно-высокой легочной гипертензией с систолическим давлением в легочной артерии до 45 мм рт. ст., что свидетельствует о значительном ухудшении функции трансплантата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Больных следует направлять в БМСЭ не ранее, чем через 3–4 месяца после ОТС, когда становится возможным оценить эффективность операции, купированы реакции острого отторжения трансплантата и инфекционные осложнения, которые могут привести к неблагоприятному исходу в раннем

послеоперационном периоде. В проведенном нами исследовании у всех больных в течение первых 3 месяцев после пересадки сердца ФВЛЖ соответствовала нормальным значениям, не было выявлено нарушений локальной сократимости, систолическое давление в легочной артерии снизилось до 21–25 мм рт. ст., отмечалось незначительное расширение правого и левого предсердий. Однако в отдаленном послеоперационном периоде всегда сохраняется риск дисфункции трансплантата, долгосрочных кардиологических и некардиологических осложнений [6, 8].

Среди пациентов, направленных в БМСЭ, в течение 2 лет после ОТС отмечено наличие различных кардиологических осложнений, наиболее значимым среди них является развитие ХСН, выраженность которой служит основным экспертным критерием [9, 11]. В этой связи следует упомянуть, что актуальные российские клинические рекомендации предлагают при ведении пациентов кардиологического профиля ориентироваться на функциональные классы ХСН, однако в практике медико-социальной экспертизы определяющей остается стадия заболевания по классификации Стражеско-Василенко [11], которая позволяет объективно оценить структурные нарушения в сердце.

В современных экономических условиях важным является профессиональная реабилитация инвалидов, направленная на возвращение или вовлечение индивида в общественно полезный труд и повышение его социального статуса [12]. В нашем исследовании ограничение способности к трудовой деятельности 3 степени, то есть способность к выполнению элементарной трудовой деятельности со значительной помощью других лиц или невозможность (противопоказанность) ее осуществ-

вления в связи с имеющимися значительно выраженными нарушениями функций организма [11], при повторном освидетельствовании определена только у одного пациента (3,4 %). Вместе с тем, анализ трудового статуса пациентов показал, что более 70 % больных (20 человек) не работали на момент освидетельствования, хотя могли продолжать трудовую деятельность в не противопоказанных условиях труда. Продолжали работать менее трети пациентов (8 человек) в следующих профессиях: инженер-технолог, специалист по региональному развитию, разработчик нефтяных месторождений, врач, водитель, уборщица, медицинская сестра, программист и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение ОТС является современным эффективным методом медицинской реабилитации, который позволяет продлить жизнь больным с тяжелой необратимой патологией сердечно-сосудистой системы. После пересадки сердца всем больным устанавливается I группа инвалидности на 2 года, в соответствии с действующими законодательными документами. Анализ очередного освидетельствования в БМСЭ показал, что полной реабилитации инвалидов достичь не удастся, что связано с прогрессированием сердечно-сосудистой патологии в трансплантате. При разработке индивидуальной программы реабилитации/абилитации особое внимание, помимо медицинского аспекта реабилитации, следует уделять профессиональной реабилитации инвалидов трудоспособного возраста, включая профессиональную ориентацию и содействие в трудоустройстве.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Russian Statistical Yearbook. 2024: Statistical Collection/Rosstat. Moscow. 2024. 630 p. In Russian [Российский статистический ежегодник. 2024: Статистический сборник/Росстат. М., 2024. 630 с.].
2. Boitsov SA. Chronic heart failure: the evolution of etiology, prevalence, and mortality over the past 20 years. *Terapevticheskii arkhiv=Therapeutic Archive*. 2022;94(1):5–8. In Russian [Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):5–8].
3. Wang L, Wang Y, Ji Z, et al. Trends of cause-specific cardiovascular disease mortality in China, 2009-2019: a nationwide longitudinal study. *Ann Med*. 2025;57(1):2455534.
4. Heart transplantation, presence of a transplanted heart, death and rejection of a heart transplant. *Clinical Guidelines*. 2023. 149 p. In Russian [Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца. Клинические рекомендации. 2023. 149 с.].
5. Got'e SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2023. XVI message from the Register of the Russian Transplant Society. *Bulletin of Transplantology and artificial organs*. 2024;26(3):8–31. In Russian [Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024;26(3):8–31].
6. Muminov II, Koloskova NN, Poptsov VN, et al. The experience of outpatient follow-up of recipients after heart transplantation at the Academician V. I. Shumakov National Research Medical Center. *Bulletin of Transplantology and artificial organs*. 2023;25(3):68–75. In Russian [Муминов И.И., Колоскова Н.Н., Попцов В.Н. и др. Опыт амбулаторного наблюдения реципиентов после трансплантации сердца в НИИЦ ТИО имени академика В. И. Шумакова. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023;25(3):68–75].
7. Simonenko MA, Fedotov PA, Sitnikova MYu, et al. Dynamics of indicators of psychological and physical components of quality of life in patients after heart transplantation: the experience of the Almazov National Research Medical Center. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):5749. In Russian [Симоненко М.А., Федотов П.А., Ситникова М.Ю. и др. Динамика показателей психологической и физической составляющих качества жизни у пациентов после трансплантации сердца: опыт НИИЦ им. В. А. Алмазова. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):5749].
8. Awad MA, Shah A, Griffith BP. Current status and outcomes in heart transplantation: a narrative review. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(1):11.
9. Handbook of medical and social expertise and rehabilitation in 2 volumes. Vol. 1. Edited by V. G. Pomnikov, 5th ed., revised and supplemented. SPb: Gippokrat, 2021. 640 p. In Russian [Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации в 2-х т. Т. 1. Под ред. В. Г. Помникова, 5-е изд., испр. и доп. СПб: Гиппократ, 2021. 640 с.].
10. Decree of the Government of the Russian Federation No. 588 dated April 5, 2022 "On recognition of a person as disabled". In Russian [Постановление

правительства Российской Федерации от 5 апреля 2022 г. № 588 «О признании лица инвалидом»].

11. Order of the Ministry of Labor of the Russian Federation No. 374n dated 26.07.2024 “On Approval of classifications and criteria used in the implementation of medical and social expertise of citizens by Federal institutions of medical and Social expertise” (registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation 23.08.2024 N 79273). In Russian [Приказ Минтруда России от 26.07.2024 г N 374н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы» (зарегистрировано в Минюсте России 23.08.2024 № 79273)].

12. Miryukova MA, Terskova SG. Formation of social well-being of disabled people through vocational rehabilitation and employment (results of sociological surveys). *Teoriya i praktika obshchestvennogo razvitiya*=Theory and practice of social development. 2020;3:23–27. In Russian [Мирюкова М.А., Терскова С.Г. Формирование социального благополучия инвалидов посредством профессиональной реабилитации и трудоустройства (итоги социологических опросов). Теория и практика общественного развития. 2020;3:23–27].

Информация об авторах:

Родионова Анна Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры терапии 1 Института дополнительного профессионального образования, ФГБУ «ФНОЦ МСЭ и Р им. Г. А. Альбрехта» Минтруда России;

Макарова Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии 1 Института дополнительного профессионального образования, ФГБУ «ФНОЦ МСЭ и Р им. Г. А. Альбрехта» Минтруда России;

Столов Сергей Валентинович, д.м.н., заведующий кафедрой терапии 1 Института дополнительного профессионального образования, ФГБУ «ФНОЦ МСЭ и Р им. Г. А. Альбрехта» Минтруда России.

Authors information:

Rodionova Anna Yu., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapy, 1st Institute of Further Professional Education, Albrecht Federal Scientific and Educational Centre of Medical and Social Expertise and Rehabilitation;

Makarova Olga V., candidate of medical sciences, associate professor of the department of therapy 1st Institute of Additional Professional Education, Albrecht Federal Scientific and Educational Centre of Medical and Social Expertise and Rehabilitation;

Stolov Sergey V., MD, Head of the Department of Therapy, 1st Institute of Continuing Professional Education, Albrecht Federal Scientific and Educational Centre of Medical and Social Expertise and Rehabilitation.