

Медицинский вестник

Главного военного
клинического госпиталя
им. Н.Н. Бурденко

Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko



2024 №1

10

Предикторы развития двигательных нарушений при пробуждении после общей анестезии у пациентов травматологического профиля (проспективное когортное исследование)

Predictors of motor impairment on awakening after general anesthesia in trauma patients (prospective cohort study)

66

Изменения плазменной концентрации фактора Виллебранда и активности фактора VIII у больных гемобластозами с инфекционными осложнениями

Changes in plasma concentration of von Willebrand factor and factor VIII activity in hemoblastosis patients with infectious complications

hospitalburdenko.com



ISSN 2782-1730



9 1772782 173005 1 >

hospitals



2024 №1

ISSN: 2782-1730 (PRINT) / ISSN: 2713-0711 (ONLINE)

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1

**РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК
ГЛАВНОГО ВОЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО
ГОСПИТАЛЯ ИМ. Н.Н. БУРДЕНКО**

Статьи журнала входят в независимую базу данных полного перечня научных работ — «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ).

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук по следующим специальностям:

- 3.1.5. Офтальмология
- 3.1.6. Оториноларингология, лувевая терапия
- 3.1.8. Травматология и ортопедия
- 3.1.9. Хирургия
- 3.1.10. Нейрохирургия
- 3.1.12. Анестезиология и реаниматология
- 3.1.18. Внутренние болезни
- 3.1.20. Кардиология
- 3.1.23. Дерматовенерология
- 3.1.25. Лучевая диагностика
- 3.1.28. Гематология и переливание крови
- 3.1.29. Пульмонология
- 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Политика открытого доступа.

Электронные версии номеров журнала доступны на сайте: hospitalburdenko.com

**PEER-REVIEWED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL
MEDICAL BULLETIN
OF THE MAIN MILITARY CLINICAL
HOSPITAL NAMED AFTER N.N. BURDENKO**

The journal's articles are included in the independent database of the complete list of scientific papers — the Russian Science Citation Index (RSCI).

The journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications recommended by the Higher Attestation Commission for the publication of the main scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 3.1.5. Ophthalmology
- 3.1.6. Oncology, radiation therapy
- 3.1.8. Traumatology and orthopedics
- 3.1.9. Surgery
- 3.1.10. Neurosurgery
- 3.1.12. Anesthesiology and resuscitation
- 3.1.18. Internal diseases
- 3.1.20. Cardiology
- 3.1.23. Dermatovenereology
- 3.1.25. Radiation diagnostics
- 3.1.28. Hematology and blood transfusion
- 3.1.29. Pulmonology
- 3.3.8. Clinical laboratory diagnostics.

Free access policy.

Electronic versions of the published issues of the journal are available online: hospitalburdenko.com



**Production: Publishing House
Opinion Leader by order of Main
Military Clinical Hospital named
after academician N.N. Burdenko
Russian Defense Ministry /**

Производство: Издательский дом
«Лидер Мнений» по заказу ФГБУ «ГВКГ
им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России
Тел./Phone: +7 926 317 4445

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Е.В. Крюков (Санкт-Петербург, Россия)

Ч.Д. Асадов (Баку, Азербайджан)
А.Н. Бархатова (Москва, Россия)
В.А. Бобылев (Москва, Россия)
Л.К. Брижань (Москва, Россия)
И.Р. Газизова (Санкт-Петербург, Россия)
Э. Геринг (Бохум, Германия)
Ш.Х. Гизатуллин (Москва, Россия)
Д.В. Давыдов (Москва, Россия)
Г.А. Дудина (Москва, Россия)
А.А. Зайцев (Москва, Россия)
В.Л. Зельман (Лос-Анжелес, США)
И.Н. Зражевская (Москва, Россия)
А.М. Иванов (Санкт-Петербург, Россия)
С.П. Казаков (Москва, Россия)
Л. Каплан (Иерусалим, Израиль)
Н.А. Карпун (Москва, Россия)
О.М. Костюченко (Москва, Россия)
В.В. Крылов (Москва, Россия)
А.Н. Куликов (Санкт-Петербург, Россия)
Д.В. Куркин (Москва, Россия)
А.В. Куроедов (Москва, Россия)
И.А. Ламоткин (Москва, Россия)
Д.А. Лежнев (Москва, Россия)
С.А. Масюкова (Москва, Россия)
Ф.В. Моисеенко (Санкт-Петербург, Россия)
А.М. Мурадов (Душанбе, Таджикистан)
Н.И. Нелин (Москва, Россия)
И.Е. Онницев (Москва, Россия)
С.В. Орлов (Сочи, Россия)
Ф.А. Орлов (Москва, Россия)
Н.П. Потехин (Москва, Россия)
И.Н. Пронин (Москва, Россия)
А.Р. Раимжанов (Бишкек, Кыргызстан)
О.А. Рукавицын (Москва, Россия)
А.Г. Румянцев (Москва, Россия)
Е.С. Снарская (Москва, Россия)
А.И. Синопальников (Москва, Россия)
К.В. Славин (Чикаго, США)
А.С. Слюсарев (Москва, Россия)
А.В. Смолин (Москва, Россия)

В.Н. Трегубов (Москва, Россия)
В.Н. Троян (Москва, Россия)
Д.Ю. Усачев (Москва, Россия)
А.Л. Усс (Минск, Беларусь)
А.Н. Фурсов (Москва, Россия)
А.В. Хохлов (Санкт-Петербург, Россия)
В.А. Чернецов (Москва, Россия)
С.А. Чернов (Москва, Россия)
З. Шумарац (Белград, Сербия)

Научный редактор

С.Е. Хорошилов (Москва, Россия),
intensive@list.ru

Секретарь

Д.А. Харланова (Москва, Россия),
hospitalburdenko@inbox.ru

EDITORIAL COMMITTEE

Editor-in-Chief

E.V. Kryukov (Saint-Petersburg, Russia)

Ch.D. Asadov (Baku, Azerbaijan)
A.N. Barkhatova (Moscow, Russia)
V.A. Bobylev (Moscow, Russia)
L.K. Brizhan (Moscow, Russia)
I.R. Gazizova (Saint-Petersburg, Russia)
E. Haering (Bochum, Germany)
Sh.Kh. Gizatullin (Moscow, Russia)
D.V. Davydov (Moscow, Russia)
G.A. Dudina (Moscow, Russia)
A.A. Zaytsev (Moscow, Russia)
V.L. Zelman (Los Angeles, USA)
I.N. Zrazhevskaya (Moscow, Russia)
A.M. Ivanov (Saint-Petersburg, Russia)
S.P. Kazakov (Moscow, Russia)
L. Kaplan (Jerusalem, Israel)
N.A. Karpun (Moscow, Russia)
O.M. Kostyuchenko (Moscow, Russia)
V.V. Krylov (Moscow, Russia)
A.N. Kulikov (Saint-Petersburg, Russia)
D.V. Kurkin (Moscow, Russia)
A.V. Kuroedov (Moscow, Russia)
I.A. Lamotkin (Moscow, Russia)
D.A. Lezhnev (Moscow, Russia)
S.A. Masyukova (Moscow, Russia)
F.V. Moiseenko (Saint-Petersburg, Russia)
A.M. Muradov (Dushanbe, Tajikistan)
N.I. Nelin (Moscow, Russia)
I.E. Onnitsev (Moscow, Russia)
S.V. Orlov (Sochi, Russia)
F.A. Orlov (Moscow, Russia)
N.P. Potekhin (Moscow, Russia)
I.N. Pronin (Moscow, Russia)
A.R. Raimzhanov (Bishkek, Kyrgyzstan)
O.A. Rukavitsyn (Moscow, Russia)
A.G. Rumyantsev (Moscow, Russia)
E.S. Snarskaya (Moscow, Russia)
A.I. Sinopalnikov (Moscow, Russia)
K.V. Slavin (Chicago, USA)
A.S. Slyusarev (Moscow, Russia)
A.V. Smolin (Saint-Petersburg, Russia)

V.N. Tregubov (Moscow, Russia)
V.N. Troyan (Moscow, Russia)
D.Y. Usachev (Moscow, Russia)
A.L. Uss (Minsk, Belarus)
A.N. Fursov (Moscow, Russia)
A.V. Khokhlov (Saint-Petersburg, Russia)
V.A. Tchernetsov (Moscow, Russia)
S.A. Tchernov (Moscow, Russia)
Z. Sumarac (Belgrade, Serbia)

Scientific Editor

S.E. Khoroshilov (Moscow, Russia),
 intensive@list.ru

Secretary

D.A. Kharlanova (Moscow, Russia),
 hospitalburdenko@inbox.ru

2024 №1

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

6

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 66.081.62

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-6-9

Опыт применения высокопроницаемых мембран диализаторов в лечении политравмы

Беседин С.В., Путков С.Б., Хорошилов С.Е., Давыдов Д.В.
Experience in the use of highly permeable dialyzer membranes in the treatment of polytrauma
Besedin S.V., Putkov S.B., Khoroshilov S.E., Davydov D.V.

10

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.8-009.1

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-10-23

Предикторы развития двигательных нарушений при пробуждении после общей анестезии у пациентов травматологического профиля (проспективное когортное исследование)

Ермохина Н.В., Кузовлев А.Н., Ермохина Л.В., Поляков П.А., Заварзин А.Ю., Стец В.В., Давыдов Д.В., Гречко А.В.
Predictors of motor impairment on awakening after general anesthesia in trauma patients (prospective cohort study)
Ermokhina N.V., Kuzovlev A.N., Ermokhina L.V., Polyakov P.A., Zavarzin A.Yu., Stets V.V., Davydov D.V., Grechko A.V.

24

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.72-002-001.6-615.45

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-24-30

Сравнение эффективности внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты с разной кратностью введения после артроскопических операций на коленном суставе

Юмашев Н.В., Найда Д.А., Брижань Л.К., Керимов А.А., Тюлькевич Б.В., Рыбников А.В.
Comparative effectiveness of intra-articular administration of different preparations of hyaluronic acid after knee arthroscopy
Yumashev N.V., Naida D.A., Brizan L.K., Kerimov A.A., Tyulkevich B.V., Rybnikov A.V.

31

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.72-007.248

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-31-44

Сравнительная оценка эффективности эмболизации ветвей подколенной артерии и комплексного консервативного лечения при остеоартрите коленного сустава

Паршиков М.В., Меджидов К.М., Говоров М.В., Кузбашева Т.Г., Шерматов К.Р.
Comparative evaluation of the effectiveness of embolization of branches of the popliteal artery and complex conservative treatment in knee osteoarthritis
Parshikov M.V., Medjidov K.M., Govorov M.V., Kuzbasheva T.G., Shermatov K.R.

45

**СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ /
CASE FROM PRACTICE**

УДК 617-089.844:617.559

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-45-52

Использование диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии при эндоскопическом удалении грыжи шейного отдела позвоночника. Клинические наблюдения

**Ким В.Э., Басков А.В.,
Гизатуллин Ш.Х.,
Ситникова И.Ф.**

Use of diffusion tensor imaging in endoscopic cervical discectomy. Clinical cases

**Kim V.E., Baskov A.V.,
Gizatullin Sh.Kh., Sitnikova I.F.**

53

ОБЗОР / REVIEW

УДК 616.13.002.2-004.6

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-53-58

Сравнительная характеристика больных с ишемической болезнью сердца и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий в зависимости от показателей моментального резерва кровотока

**Фурсов А.Н., Потехин Н.П.,
Чернов С.А., Гайдуков А.В.,
Роик Р.О., Быкова Л.Ю.**

Comparative characteristics of patients with ischemic heart disease and stenosing atherosclerosis of the coronary arteries, depending on the parameters of the instantaneous wave-free ratio

**Fursov A.N., Potekhin N.P.,
Chernov S.A., Gaiydukov A.V.,
Roik R.O., Bykova L.Yu.**

59

ОБЗОР / REVIEW

УДК 616.379-008.64

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-59-65

Неотложная помощь при экстренных состояниях в диabetологии

**Быков Ю.В., Обедин А.Н.,
Фишер В.В., Волков Е.В.**
Urgent care for an emergency patient in diabetology
**Bykov Yu.V., Obedin A.N.,
Fisher V.V., Volkov E.V.**

66

ОБЗОР / REVIEW

УДК 614.1

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-66-72

Изменения плазменной концентрации фактора Виллебранда и активности фактора VIII у больных гемобластозами с инфекционными осложнениями

**Лянгузов А.В., Лучинин А.С.,
Игнатьев С.В., Сергунина О.Ю.,
Калинина С.Л., Колотилов Л.В.**
Changes in plasma concentration of von Willebrand factor and factor VIII activity in hemoblastosis patients with infectious complications
**Lyanguzov A.V., Luchinin A.S.,
Ignatyev S.V., Sergunina O.Yu.,
Kalinina S.L., Kolotilov L.V.**

73

ОБЗОР / REVIEW

УДК 616.25-003.2-07

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-73-78

Дифференциальная диагностика плеврального выпота при молекулярном скрининге генов SHOX2, DAPK1, RAR-beta и miR-375

**Покровский В.Е., Федосеев А.Н.,
Смирнов В.В.**
Differential diagnosis of pleural effusion using molecular screening of the SHOX2, DAPK1, RAR-beta and miR-375 genes
**Pokrovskiy V.E., Fedoseev A.N.,
Smirnov V.V.**

79

ОБЗОР / REVIEW

УДК 616.12-008.313.2

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-79-87

Эффективность и безопасность приёма оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий

**Бобылева Т.А., Ткаченко С.Б.,
Казakov С.П.**
Efficacy and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation
**Bobyleva T.A., Tkachenko S.B.,
Kazakov S.P.**

89

ТРЕБОВАНИЯ / REQUIREMENTS

Требования к рукописям, представляемым в «Медицинский вестник Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко»

Requirements for manuscripts submitted to Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko

Опыт применения высокопроницаемых мембран диализаторов в лечении политравмы

Experience in the use of highly permeable dialyzer membranes in the treatment of polytrauma

УДК 66.081.62

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-6-9

Беседин С.В., Путков С.Б., Хорошилов С.Е., Давыдов Д.В.

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

Резюме. Цель работы. Оценить влияние гемодиализа (ГД) с высокопроницаемыми мембранами на снижение миоглобина при политравме и рабдомиолизе, осложнившихся острым почечным повреждением. В отделении гемодиализа ГВКГ им. Н.Н. Бурденко было пролечено 100 пострадавших с острым почечным повреждением и политравмой. Проводилась заместительная почечная терапия (ЗПТ) высокопоточным ГД с диализатором Theranova 500. Было исследовано 18 пострадавших с политравмой и острым почечным повреждением. Снижение миоглобина в среднем составило 31,25% за 2 часа ЗПТ при высокопоточном расширенном ГД с диализатором Theranova 500, при скорости кровотока 160–200 мл/мин и расходе диализирующего раствора 500 мл/мин.

Ключевые слова: политравма, рабдомиолиз, острое повреждение почек, высокопоточный расширенный гемодиализ.

Besedin S.V., Putkov S.B., Khoroshilov S.E., Davydov D.V.

Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

Abstract. Acute kidney injury in polytrauma is a common and serious complication that significantly worsens the prognosis.

Objective: to evaluate the effect of hemodialysis (HD) with high-permeability membranes on the reduction of myoglobin in polytrauma and rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury in comparison with plasmapheresis and high-volume hemodiafiltration.

Methods: 18 patients with increased creatine phosphokinase (CPK) above 5000 U/E and myoglobin above 1000 ng/ml, stage 3 AKI. The severity of polytrauma was assessed according to the AIS–ISS criteria.

The patients were male, from 27 to 47 years old.

Results: The average decrease in myoglobin during high-flow extended hemodialysis for 2 hours was 31.25%

Conclusion: High-flow extended hemodialysis is an alternative method that removes myoglobin and is superior to hemodiafiltration and plasmapheresis in its removal.

Keywords: polytrauma, rhabdomyolysis, acute kidney injury, high-flow extended hemodialysis



Введение. Политравма — это травматические повреждения двух и более областей тела, одно из которых или их сочетание жизнеугрожающие. Критериями политравмы являются оценка тяжести повреждений по шкале AIS>3 из 5 наиболее повреждённых анатомических областей в сочетании с одним или более параметров: систолическое артериальное давление (САД) — менее 90 мм рт. ст., оценка комы по шкале комы Глазго (ШКГ) — менее 8 баллов, дефицит BE — менее 6 ммоль/л, международное нормализованное отношение (МНО) — более 1,4 или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — более 40 с, возраст — более 70 лет. Распространённость острого почечного повреждения при политравме составляет 9,86% от общего количества случаев. Распространённость острого почечного повреждения, связанного непосредственно с рабдомиолизом после травмы, — 12,64%.

Рабдомиолиз — это патологическое состояние, при котором повреждаются скелетные мышцы и внутреннее содержимое клеток выбрасывается в системный кровоток. Миоглобин — один из белков мышечной ткани — имеет молекулярную массу 17 тыс. Да, относится к средним молекулам и может вызывать почечную дисфункцию 3 способами: он является мощным вазоконстриктором, приводит к обтурации дистальных канальцев и оказывает прямое токсическое действие на проксимальные канальцы [1].

Цель работы. Оценить влияние гемодиализа (ГД) с высокопроницаемыми мембранами на снижение миоглобина при политравме и рабдомиолизе, осложнившихся острым почечным повреждением.

Традиционным методом лечения рабдомиолиза является плазмаферез (ПФ), однако он требует замещения свежемороженой плазмой (СЗП) и альбумином и противопоказан при снижении белка и альбумина в крови. Также при массовом поступлении больных с политравмой возможен дефицит белковых компонентов крови, что также затрудняет проведение ПФ.

Одним из альтернативных методов удаления миоглобина в условиях массового поступления пострадавших и дефицита наиболее часто применяющихся методов лечения является высокопоточный расширенный гемодиализ с использованием высокопроницаемых мембран, который также удаляет и низкомолекулярные токсины.

Материал и методы. Было исследовано 18 пострадавших с политравмой и рабдомиолизом. Критериями рабдомиолиза были повышение креатинфосфокиназы (КФК) выше 5000 U/E и миоглобина выше 1000 нг/мл. Острое почечное повреждение определялось по критериям АКІ в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012). Все пациенты соответствовали

3 стадии АКІ: повышение сывороточного креатинина более чем в 3 раза от исходного уровня или абсолютное повышение креатинина более 353,6 мкмоль/л со снижением диуреза 0,3 мл/кг/ч за сутки или анурией более 12 ч. Тяжесть политравмы оценивалась по критериям AIS–ISS. 80% пациентов по критериям AIS–ISS были с крайне тяжёлыми повреждениями и вероятной летальностью выше 30%. Повреждения средней и тяжёлой степени составляли 20% [7].

Все обследуемые были мужского пола, и их возраст варьировался от 27 до 47 лет. 86% пострадавших по тяжести состояния нуждались в проведении искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), 14% были на самостоятельном дыхании. Гемодиализ проводился с использованием диализатора Theranova 500 фирмы «Baxter», с полисульфон-пирролидоновой мембраной для проведения расширенного высокопоточного ГД с максимальной удалением больших средних молекул с молекулярной массой более 15000 Да и эффективной рабочей поверхностью 2,0 м² и коэффициентом просеивания по миоглобину 90%. Измерение миоглобина проводилось до начала диализа и через 2 часа ЗПТ. Расход диализирующего раствора составлял 500 мл/мин, скорость кровотока варьировалась от 160 до 200 мл/мин, в зависимости от гемодинамического статуса пострадавшего, определяемого по шок-индексу Альговера (ЧСС/АД).

Результаты и обсуждение. Базовые характеристики суммированы в таблице 1.

Все пострадавшие были с множественными политравмами (повреждения 2 и более органов в одной полости или нескольких сегментов опорно-двигательного аппарата) или с сочетанными политравмами (повреждения 2 и более органов в разных полостях или внутренних органов и опорно-двигательного аппарата).

Таблица 1. Основные характеристики пострадавших

Характеристики	Рабдомиолиз (n=18)
Возраст, лет	27–47
АКІ, %	100
с сохранным диурезом, %	25
с анурией, %	75
Доминирующее повреждение	
минно-взрывное, %	70
огнестрельное, %	20
смешанное, %	10
Шоковый индекс Альговера	
более 0,9	80%
менее 0,9	20%

Множественные травмы были у 3 пострадавших: с повреждением живота (закрытая травма с повреждением печени и селезёнки) — 1 человек, с повреждением нижних конечностей (перелом бедра и голени) — 2.

Сочетанные политравмы были у 15 человек: повреждения грудной клетки и живота — у 3 человек, повреждения живота и конечностей — у 5, повреждения грудной клетки, живота, головы и конечностей — у 1, повреждения верхних и нижних конечностей — у 4, повреждения грудной клетки и конечности — у 1, повреждения головы и грудной клетки — у 1. Минно-взрывные повреждения встречались чаще, чем огнестрельные, и чаще сопровождалась развитием рабдомиолиза. Шоковый индекс выше 0,9% часто был при рабдомиолизе. Частота рабдомиолиза увеличивалась, начиная с 2 баллов по шкале AIS, и достигала максимальных значений при 4–6 баллах. Травма живота (1–6 баллов по шкале AIS), по сравнению с пациентами без неё, сопровождалась развитием тяжёлого рабдомиолиза и развитием острого почечного повреждения 3 стадии. Рабдомиолиз у пострадавших с травмами живота недостаточно изучен и может быть связан с глобальной ишемией, возникшей в результате травмы и/или повреждений крупных сосудистых структур. Травмы головы были связаны с меньшим развитием рабдомиолиза и значительно реже имели КФК выше 5000 U/E, а миоглобин выше 1000 нг/мл [2–4].

Методом ЗПТ был выбран высокопоточный расширенный ГД, являющийся усовершенствованной диализной терапией, которая в отличие от традиционных ГД и гемодиализации (ГДФ) может удалять средние молекулы благодаря новому типу диализаторов. Такие диализаторы позволяют проводить диализ с эффективностью выше, чем ГДФ, при этом отсутствуют особые требования к оборудованию, расходным материалам, контролю качества воды и пр. Расширенный ГД обеспечивает доказанное эффективное удаление малых и обычных средних молекул, а также удаление крупных средних молекул (миоглобин, α -1-микроглобулин, фактор D комплемента и т. д.). Среднее снижение миоглобина у пациентов в течение 2 часов составляло 31,25%. Максимальное снижение (59%) было отмечено у пострадавших с повреждением скелетной мускулатуры и опорно-двигательного аппарата, что, вероятно, связано с крайне высоким содержанием миоглобина в циркуляторном русле из повреждённой мускулатуры. Наименьшее снижение отмечалось у пострадавших с компартмент-синдромом верхних или нижних конечностей, без повреждения полостных внутренних органов, что, возможно, связано с меньшим повреждением скелетной мускулатуры и снижением концентрации миоглобина в крови. Сни-

Высокопоточный расширенный гемодиализ не требует совместимых с ГДФ аппаратов, расходных материалов, специально обученного персонала, особого контроля качества воды и не вызывает потерю функциональных белков

жение миоглобина при множественных и сочетанных повреждениях варьировалось от 23 до 28% [4, 5].

Таким образом, проведение расширенного ГД в течение 5–6 часов сопровождается полной элиминацией свободного миоглобина из крови, что может предотвратить или существенно снизить острое почечное повреждение.

В настоящее время традиционным методом лечения рабдомиолиза является ПФ, однако он сопровождается большой потерей эндогенного белка, что небезопасно для пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой ввиду снижения онкотического давления и усугубления уже имеющихся у данных больных циркуляторных нарушений, а также нарушением транспорта билирубина, желчных кислот, лекарственных препаратов и некоторых гормонов. Ещё одним недостатком метода является небольшой объём (2–3 л) удаляемой плазмы, что определяет недостаточную эффективность при массивной среднемолекулярной интоксикации.

В исследовании, проведённом в 2010 году на базе ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, в котором сравнивались ПФ и высокообъёмная ГДФ продолжительностью 5–8 ч, отмечено преимущество ГДФ перед ПФ у пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой и выраженным синдромом воспалительной реакции (сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность) [6].

Выводы. Высокопоточный расширенный гемодиализ — альтернативный метод, удаляющий миоглобин и превосходящий гемодиализацию и плазмаферез при его удалении (31,25% при расширенном 2-часовом гемодиализе, по сравнению с 25% при 3-часовом плазмаферезе и 44% при 5–8-часовой высокообъёмной ГДФ).

Высокопоточный расширенный гемодиализ не требует совместимых с ГДФ аппаратов, расходных материалов, специально обученного персонала, особого контроля качества воды и не вызывает потерю функциональных белков. Однако он не показан пациентам с выраженными циркуляторными нарушениями и нестабильной гемодинамикой, требующей введения больших доз симпатомиметических препаратов.

Литература/References

1. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care*. 2014 May 28; 18(3):224. <https://doi.org/10.1186/cc13897>
2. Stewart IJ, Faulk TI, Sosnov JA, Clemens MS, Elterman J, Ross JD, et al. Rhabdomyolysis among critically ill combat casualties: Associations with acute kidney injury and mortality. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016; 80(3):492–8. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000933>
3. Barea–Mendoza JA, Chico–Fernández M, Quintana–Díaz M, Serviá–Goixart L, Fernández–Cuervo A, Bringas–Bollada M, et al. Traumatic Brain Injury and Acute Kidney Injury–Outcomes and Associated Risk Factors. *J Clin Med*. 2022; 11(23):7216. <https://doi.org/10.3390/jcm11237216>
4. Warren M, Dhillon G, Muscat J, Abdulkarim A. Atraumatic Bilateral Acute Compartment Syndrome of the Lower Legs: A Review of the Literature. *Cureus*. 2021; 13(12):e20256. <https://doi.org/10.7759/cureus.20256>
5. Chico–Fernández M, Barea–Mendoza JA, Ormazabal–Zabala T, Moreno–Muñoz G, Pastor–Marcos D, Bueno–González A, et al. Associated risk factors and outcomes of acute kidney injury in severe trauma: Results from the Spanish trauma ICU registry (RETRAUCI). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020; 39(4):503–506. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.11.003>
6. Ильченко А.М. Экстракорпоральная детоксикация в лечении тяжёлой сочетанной травмы: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2010. 108 с. [Il'chenko AM. Ekstrakorporal'naya detoksikatsiya v lechenii tyazholyo sochetannoy travmy. [dissertation]. Moscow; 2010. 108 p. (In Russ.)].
7. Клинические Практические Рекомендации KDIGO по Острому Почечному Повреждению / Под ред. Захаровой Е.В.; пер. Андрусева А.М., Камышовой Е.С. Т. 2. Вып.1. Март 2012 [KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney International supplements Volume 2/issue 1/ March 2012. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.kidney-international.org>

Путков Станислав Борисович — заведующий лабораторией клинических и иммунологических исследований ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Stanislav B. Putkov** — MD, Head of Clinical and Immunological Research Laboratory, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Хорошилов Сергей Евгеньевич — д. м. н., заслуженный врач РФ, заведующий отделением гемодиализа ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Sergey E. Khoroshilov** — MD, ScD, Distinguished Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Haemodialysis of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Давыдов Денис Владимирович — д. м. н., профессор, начальник ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Denis V. Davydov** — MD, ScD, professor, Chief of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Рукопись поступила 09.02.2024.

Сведения об авторах / Information about the authors:

Беседин Станислав Викторович — врач-нефролог отделения гемодиализа ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты / Stanislav V. Besedin** — MD, Nephrologist in Department of Haemodialysis of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts, bes-stas@yandex.ru**, ORCID: 0000-0002-4483-749X



Предикторы развития двигательных нарушений при пробуждении после общей анестезии у пациентов травматологического профиля (проспективное когортное исследование)

Predictors of motor impairment on awakening after general anesthesia in trauma patients (prospective cohort study)

УДК 616.8-009.1

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-10-23

Ермохина Н.В.^{1,2}, Кузовлев А.Н.², Ермохина Л.В.¹, Поляков П.А.², Заварзин А.Ю.¹, Стец В.В.¹, Давыдов Д.В.¹, Гречко А.В.²

¹ ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

² Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Москва, Россия

Резюме. Анализ опубликованных исследований показывает, что информация о гиперактивности пациентов при пробуждении неоднозначна как в отношении самого определения этого состояния, так и в отношении причин его возникновения. В сфере неврологии и нейрофизиологии существует недостаток данных о механизмах развития ранних когнитивных расстройств после операции, а также об определении уязвимых пациентов перед операцией и анестезией. **Цель исследования.** Определить прогностическую ценность предикторов разных значений по шкале RASS у пациентов травматологического профиля для оценки развития основных клинических исходов.

Материал и методы. Проведено двуцентровое проспективное когортное исследование пациентов в возрасте 45–74 лет после плановых травматологических операций под общей анестезией. В рамках исследования были проанализированы демографические показатели, сопутствующие заболевания, фоновая терапия, предоперационные лабораторные исследования и тестирование (ASA, MoCA, AUDIT, CFS, HADS-A, RASS). После экстубации в операционной оценивали пациентов по шкалам RASS, CAM-ICU, CAM-ICU-7, NRS, BPS. Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 27.0.1.0.

Результаты. В исследование были включены 200 человек в период с марта 2021 года по июнь 2022 года. Независимым предиктором положительных значений по шкале возбуждения–седации Ричмонда (RASS) после экстубации в операционной является приверженность к алкоголю (тест AUDIT, оптимальная точка отсечения ≥ 2 баллов, Se=59,2%, Sp=72,2%, оценка=0,440; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,158–0,723, $p=0,002$). Факторы риска нулевых и отрицательных значений по шкале RASS, по результатам ROC-анализа, оказались предикторами удовлетворительного качества. При оценке влияния на клинические исходы различия наблюдались между группами пациентов с положительными и нулевыми значениями по шкале RASS.

Заключение. Пациенты с положительными значениями по шкале RASS статистически значимо чаще имели послеоперационный делирий — 12 (24,5%) человек, $p=0,002$.

Ключевые слова: ранние когнитивные расстройства, агитация, гиперактивность, делирий пробуждения, послеоперационный делирий.

Ermokhina N.V.^{1,2}, Kuzovlev A.N.², Ermokhina L.V.¹,
Polyakov P.A.², Zavarzin A.Yu.¹, Stets V.V.¹,
Davydov D.V.¹, Grechko A.V.²

¹Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.

Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

²Federal Scientific and Clinical Center for Intensive Care and

Rehabilitation, Moscow, Russia

Abstract. Analysis of published studies shows that information on patients' hyperactivity on awakening is ambiguous, both regarding the definition of this condition itself and the causes of its occurrence. In the field of neurology and neurophysiology, there is a lack of data on the mechanisms of development of early cognitive impairment after surgery, as well as on the definition of vulnerable patients before surgery and anesthesia.

Objective. To determine the prognostic value of predictors of different values on the RASS scale in trauma patients to assess the development of major clinical outcomes.

Material and methods. A two-center prospective cohort study of patients aged 45–74 years after planned traumatologic surgeries under general anesthesia was conducted. Demographics, comorbidities, background therapy, preoperative laboratory examinations and testing (ASA, MoCA, AUDIT, CFS, HADS-A, RASS) were analyzed as part of the study. After extubation in the operating room, patients were evaluated using the RASS, CAM-ICU, CAM-ICU-7, NRS, and BPS scales. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 27.0.1.0 software.

Results. Two hundred subjects were included in the study between March 2021 and June 2022. An independent predictor of positive Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) values after extubation in the operating room was adherence to alcohol (AUDIT test, optimal cut-off point ≥ 2 points, Se=59.2%, Sp=72.2%, estimate=0.440; 95% confidence interval (CI) 0.158-0.723, p=0.002). Risk factors of zero and negative RASS scores were found to be predictors of satisfactory quality by ROC analysis. When assessing the impact on clinical outcomes, differences were observed between the groups of patients with positive and zero values on the RASS scale.

Conclusion. Patients with positive values on the RASS scale were statistically significantly more likely to have postoperative delirium - 12 (24.5%) patients, p=0.002.

Keywords: early cognitive disorders, agitation, hyperactivity, emergence delirium, postoperative delirium.

Введение. Пробуждение после общей анестезии, характеризующееся переходом пациента из бессознательного состояния в бодрствующее, представляет собой сложный процесс со своими нейробиологическими механизмами [1] и не является стадией обратной индукции, как об этом думали раньше [2]. Выход из анестезии может проявляться разными двигательными нарушениями пациента: от возбуждённого пробуждения до гипоактивного состояния (сонливость) [1, 2]. Несмотря на то, что наиболее серьёзен для пациентов гиперактивный выход из анестезии, который может привести к неблагоприятным последствиям (непреднамеренная экстубация, удаление катетеров и дренажей, физические травмы) [3, 4], есть предположение, что гипоактивное, отсроченное пробуждение может протекать в послеоперационном периоде неестественно и привести к развитию делирия пробуждения [1].

На сегодняшний день наибольший интерес представляет изучение ранних послеоперационных когнитивных расстройств, возникающих в период пробуждения от общей анестезии: ажитация пробуждения (emergence agitation) [5] и делирий пробуждения (emergence delirium) [5, 6].

Ажитация — это состояние, сопровождающееся моторным или речевым возбуждением, страхом и тревогой [7].

Emergence delirium, или делирий пробуждения, характеризуется нарушением сознания, развивающимся сразу вслед за пробуждением (без «светлого» промежутка) и продолжающимся существенно меньше времени — как правило, часы [6].

Однако в настоящее время нет единого мнения по терминологии и диагностике данных состояний. В классификации послеоперационных нейрокогнитивных расстройств (2017) понятие ажитации было исключено [5], а любые возбуждения, появляющиеся при пробуждении после анестезии, предложено считать делирием пробуждения и определять данное состояние по шкале возбуждения–седации Ричмонда (RASS) [5, 8]. Тем не менее это выглядит нелогичным: шкалы, оценивающие двигательную активность пациентов, не могут диагностировать их когнитивный статус, что отмечается многими исследователями [4, 9].

Последовавшие через год рекомендации по номенклатуре когнитивных нарушений [6] предложили исключить и термин “emergence delirium” из современной классификации и рассматривать любое состояние, отвечающее критериям DSM-5 [10] и возникающее в первые 7 дней после операции, послеоперационным делирием (ПОД) [6].

Обновленные рекомендации европейского общества анестезиологов по послеоперационному делирию у взрослых пациентов (2023) [11] также не

внесли изменений в действующую классификацию ранних когнитивных нарушений. В результате остаётся нерешенным ряд вопросов: что же такое агитация, или возбуждение, возникающее во время восстановления после общей анестезии, и что влияет на развитие нарушений в поведении пациентов в период пробуждения?

Так, кратковременное состояние дезориентации на фоне двигательной гиперактивности при пробуждении рассматривается некоторыми анестезиологами как вариант нормы, его связывают с дискомфортом от эндотрахеальной трубки, симпатической активацией из-за неадекватного контроля боли [12] или с неравномерным торможением и, соответственно, восстановлением различных отделов центральной нервной системы (ЦНС) из-за действия общих анестетиков [2, 4]. Другие исследователи описывают агитацию как состояние двигательного возбуждения без когнитивных нарушений [12], а третьи продолжают использовать термины «ажитация» и «делирий пробуждения» взаимозаменяемо [1].

Таким образом, изучение опубликованных работ привело к выводу, что данные по гиперактивности пациентов при пробуждении противоречивы как в отношении самого определения данного состояния, так и в отношении predisposing факторов развития.

Изучение опубликованных работ привело к выводу, что данные по гиперактивности пациентов при пробуждении противоречивы как в отношении самого определения данного состояния, так и в отношении predisposing факторов развития

Цель исследования. Определить прогностическую ценность предикторов разных значений по шкале RASS у пациентов травматологического профиля для оценки развития основных клинических исходов.

Материал и методы. Выполнено двуцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование на базах ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России и ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» ДЗМ в период с марта 2021 года по июнь 2022 года. Данное исследование одобрено этическим комитетом Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) от 17.03.2021. В исследование были включены пациенты в возрасте 45–74 лет, давшие добровольное информированное согласие на участие, которым были выполнены плановое травматологическое оперативное вмешательство (эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей) и операции на позвоночнике (спондилодез, транспедикулярная фиксация позвонков).

Критерии исключения: экстренные оперативные вмешательства, оценка по шкале MOCA <18 баллов, наличие любого психического или нервно-мышечного заболевания у пациентов согласно МКБ-11 в анамнезе, приём психотропных препаратов, неспособность пройти предоперационное тестирование по любым причинам, наличие раннего участия в данном исследовании.

Перед операцией оценивали демографические показатели, сопутствующие заболевания, фоновую терапию, предоперационные лабораторные исследования и тестирование: ASA, монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [13], тест определения расстройств, связанных с употреблением алкоголя (The Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT) [14], клиническая шкала немощности (Clinical Frailty Scale, CFS) [15], госпитальная шкала тревоги и депрессии — Тревога (Hospital Anxiety and Depression Scale — Anxiety, HADS-A) [16], RASS [8].

Премедикация пациентам не назначалась. Операции выполняли в условиях общей анестезии. Искусственная вентиляция лёгких проводилась в режиме VC наркозно-дыхательным аппаратом Drager Primus. В случае возникновения гипотензии применяли внутривенное введение вазопрессоров для достижения среднего артериального давления (АД) выше 65 мм рт. ст. [17]. Контроль измеряемых параметров (RASS, CAM-ICU (Confusion Assessment Method — Intensive Care Unit, метод оценки спутанности сознания) и CAM-ICU-7, NRS (The Numeric Rating Scale for Pain, 11-балльная рейтинговая шкала оценки интенсивности боли) и BPS (Behavioural Pain Scale, оценка интенсивности боли на основании поведенческих реакций пациента))



Рис. 1. Блок-схема проспективного когортного исследования

проводили сразу после экстубации в операционной, через 4–8 ч после окончания операции, далее — 2 раза в сутки в течение 7 послеоперационных дней или до выписки.

Размер выборки предполагаемого исследования — 221 человек. Данный параметр был рассчитан по формуле:

$$N = (Z\alpha/2 + Z\beta)^2 \times (p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)) / (p_1 - p_2)^2,$$

где $Z\alpha/2$ — критическое значение нормального распределения при $\alpha/2$ (например, для доверительного уровня 95% α равно 0,05, а критическое значение равно 1,96); $Z\beta$ — критическое значение нормального распределения при β (например, для степени 80% β равно 0,2, критическое значение равно 0,84); p_1 — ожидаемая высокая частота развития ПОД у взрослых пациентов после ортопедической операции, согласно метаанализу Wu J. и соавт. (2021), включающему 44 исследования (104 572 пациента, перенесших операции по поводу перелома бедра), частота ПОД составила 16,93% [18]; p_2 — ожидаемая низкая частота развития ПОД у взрослых пациентов после ортопедической операции, согласно метаанализу Yang Y. и соавт. (2021), включающему 15 исследований (10 053 пациента), частота ПОД составила 8,2% [19].

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 27.0.1.0, а ROC-анализ — с помощью MedCalc 20.305. Сравнительный межгрупповой анализ для количественных переменных был выполнен с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни в случае сравнения 2 выборок, а в случае сравнения 3 выборок — с помощью критерия Краскела–Уоллиса для независимых выборок с дальнейшим попарным расчётом U-критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Для частотных переменных сравнение групп проводилось с помощью критерия хи-квадрат, либо же точного теста Фишера в случае малого числа наблюдений и исходов в выборках (одномерный статистический анализ). В случае множественного сравнения применялась поправка Бонферрони.

Результаты. Согласно критериям включения и исключения в исследование вошло 200 человек из 845 обследованных пациентов, из них 91 (45,5%) мужчина. Средний возраст пациентов составил 66,0 (60,5–71) лет (рис. 1).

Характеристика пациентов по демографическим показателям, сопутствующим заболеваниям, фоновой терапии, предоперационным лабораторным

данным и тестированию, течению интраоперационного периода в результате проведённого исследования представлена в таблице 1.

Предикторы разных значений по шкале RASS после экстубации в операционной. С учётом неспецифической этиологии ранних послеоперационных когнитивных нарушений нами решено было найти наиболее значимые факторы риска, влияющие на получение разных результатов по шкале RASS после экстубации в операционной. Для проведения одномерного анализа мы использовали ранее обсуждаемые параметры (табл. 1).

Таблица 1. Описательная характеристика обследованных пациентов

Предикторы		Пациенты, n=200
Медико-демографические характеристики		
Мужской пол, n (М, %)		91 (45,5)
Возраст, лет		66 (60,5–71)
ИМТ, кг/м ²		30,48 (27,46–34)
Сопутствующие заболевания		
Курение, n (%)		14 (7)
COVID в анамнезе, n (%)		75 (37,5)
Сахарный диабет, n (%)		29 (14,5)
Инфаркт миокарда, n (%)		4 (2)
Ишемический инсульт, n (%)		6 (3)
Стенокардия напряжения, n (%)		16 (8)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)		76 (38)
Артериальная гипертензия, n (%)		156 (78)
Степень артериальной гипертензии (n=156)	1	49 (31,4)
	2	87 (55,8)
	3	20 (12,8)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких, n (%)		7 (3,5)
Хроническая болезнь почек, n (%)		7 (3,5)
Фоновая терапия		
Бета-адреноблокаторы, n (%)		71 (35,5)
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, n (%)		76 (38)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, n (%)		33 (16,5)
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)		36 (18)
Антиагреганты, n (%)		61 (30,5)
Антикоагулянты, n (%)		26 (13)
Статины, n (%)		35 (17,5)
Антиаритмические препараты, n (%)		2 (1)
Диуретики, n (%)		31 (15,5)
Нитраты, n (%)		3 (1,5)
Инсулин, n (%)		1 (0,5)
Другие гипогликемические препараты, n (%)		19 (9,5)

Предикторы		Пациенты, n=200
Дигоксин, n (%)		1 (0,5)
Альфа-адреноблокаторы, n (%)		1 (0,5)
Предоперационные лабораторные исследования		
Лейкоциты (WBC), 10 ³ /mkl		6,54 (5,59–7,84)
Эритроциты (RBC), 10 ³ /mkl		4,64 (4,33–4,95)
Гемоглобин (Hb), г/л		139,5 (130–148)
Гематокрит (Htc), %		40,9 (38,8–43,4)
Тромбоциты (PLT), 10 ³ /mkl		229 (196–270)
Общий белок, г/л		73 (69–76,8)
Глюкоза, ммоль/л		5,5 (4,91–6,2)
Креатинин, мкмоль/л		82 (73,85–93,7)
Натрий (Na), ммоль/л		140 (138–143)
Калий (K), ммоль/л		4,2 (3,83–4,5)
Предоперационное тестирование		
RASS +1 (предоперационное возбуждение), n (%)		30 (15)
ASA, n (%)	1	6 (3)
	2	86 (43)
	3	107 (53,5)
	4	1 (0,5)
ASA 3–4, n (%)		108 (54)
MOCA, балл		23 (21–25)
AUDIT, балл		1 (0–3)
AUDIT зоны риска (зона 2 — опасное потребление алкоголя), n (%)		7 (3,5)
CFS, балл		3 (2–4)
Немощность (>3 баллов CFS), n (%)		57 (28,5)
HADS-A, балл		4 (2–7)
HADS-A, уровень тревоги, n (%)	1	151 (75,5)
	2–3	49 (24,5)
Течение интраоперационного периода		
Тип оперативного вмешательства, n (%)	Коленный сустав	108 (54)
	Тазобедренный сустав	75 (37,5)
	Позвоночник	17 (8,5)
Общая доза пропофола, мг		130 (120–150)
Общая доза фентанила, мг		0,3 (0,3–0,4)
MAC севофлурана		0,8 (0,7–0,9)
Общий объём инфузионной терапии, мл		1800 (1300–2000)
Объём кристаллоидов, мл		1300 (1200–1500)
Объём коллоидов, мл		500 (0–500)
Факт использования коллоидов, n (%)		129 (64,5)
Наличие эпидуральной анестезии, n (%)		157 (78,5)
Длительность операции, мин		80 (66–101,5)
Длительность анестезии, мин		107 (93–128)
Наличие интраоперационного кровотечения VIMS, n (%)		19 (9,5)
Наличие интраоперационного кровотечения ISTH, n (%)		17 (8,5)

Предикторы		Пациенты, n=200
Длительность пробуждения, мин		7 (5–9)
NRS-11, день операции, балл		1 (0–3)
NRS-11 (>3 баллов), n (%)		35 (17,5)
Гипотензия		
Факт наличия гипотензии, n (%)		90 (45)
Суммарная длительность гипотензии, мин		15 (10–22)
Минимальное АД среднее за время гипотензии, мм рт. ст.		65 (64–66)
Использование вазопрессорных препаратов, n (%)		3 (3,3)
Использование инотропных препаратов, n (%)		6 (6,7)
Когнитивные и поведенческие нарушения		
RASS после экстубации, n (%)	-1	20 (10)
	0	131 (65,5)
	+1	35 (17,5)
	+2	14 (7)
	+3	0
Ранние послеоперационные когнитивные расстройства (ePCD), n (%)		61 (30,5)
Делирий пробуждения (emergence delirium, ED), n (%)		58 (29)
Гиперактивность, n (%)		14 (7)
Гипоактивное пробуждение, n (%)		20 (10)
Гиперактивный ED, n (%)		30 (15)
Гипоактивный ED, n (%)		12 (6)
Нормоактивный ED, n (%)		16 (8)
Примечание: медиана (IQR — межквартильный интервал); ИМТ — индекс массы тела; ASA — классификация физического состояния Американского общества анестезиологов; HADS-A — шкала оценки предоперационной тревоги; MoCA — монреальская шкала оценки когнитивных функций; AUDIT — тест определения расстройств, связанных с употреблением алкоголя; CFS (Clinical Frailty Scale) — клиническая шкала немощности; NRS-11 — 11-балльная рейтинговая шкала, разработанная для оценки интенсивности боли; MAC — минимальная альвеолярная концентрация ингаляционного анестетика; BIMS (bleeding independently associated with mortality after noncardiac surgery) — кровотечение, связанное с летальностью после некардиохирургических операций; ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) — оценка риска развития кровотечения согласно рекомендациям международного общества по тромбозу и гемостазу.		

При сравнении пациентов с положительными, отрицательными и нулевыми значениями по шкале RASS были выявлены статистически значимые различия по нескольким предикторам, представленные в таблице 2. При попарном сравнении показателей пациентов трёх групп (с учетом поправки Бонферрони) различия наблюдались в основном между группой пациентов с положительными и нулевыми значениями по шкале RASS.

Для определения прогностической значимости данных предикторов при прогнозировании получения разных значений по шкале RASS после экстубации был проведён ROC-анализ.

В результате ROC-анализа определено 2 статистически значимых фактора риска положительных категорий по шкале RASS: приверженность к алкоголю (оптимальная точка отсечения — 2 балла и более, чувствительность — 59,2%, специфичность — 72,2%,

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с разными значениями по шкале RASS после экстубации (одномерный анализ), n=200

Предикторы	Положительные значения по шкале RASS (n=49)	Нулевые значения по шкале RASS (n=131)	Отрицательные значения по шкале RASS (n=20)	Критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок / критерий хи-квадрат, p-value	U-критерий Манна-Уитни (полож. с нулев.), p-value с учётом поправки Бонферрони	U-критерий Манна-Уитни (нулев. с отриц.), p-value с учётом поправки Бонферрони	U-критерий Манна-Уитни (полож. с отриц.), p-value с учётом поправки Бонферрони	
Медико-демографические показатели								
ИМТ, кг/м ²	31,83 (29,74–35,83)	30,19 (27,12–33,53)	28,43 (25,17–31,26)	0,001*	0,004*	0,571	0,004*	
COVID в анамнезе, n (%)	18 (36,7)	55 (42)	2 (10%)	0,022*	0,523	0,006*	0,026*	
Предоперационные лабораторные исследования								
Гемоглобин (Hb), г/л	145 (134–153)	139 (128–147)	133 (128,5–141)	0,021*	0,137	0,404	0,023*	
Тромбоциты (PLT), 10 ³ /mkl	209 (184,5–249)	235 (207–281)	228 (205–246)	0,023*	0,024*	0,994	0,662	
Глюкоза, ммоль/л	5,9 (5,3–6,7)	5,4 (4,9–6,06)	5,45 (4,73–6)	0,005*	0,005*	0,999	0,092	
Предоперационное тестирование								
RASS +1 (предоперационное возбуждение), n (%)	13 (26,5)	14 (10,7)	3 (15)	0,030*	0,008*	0,702	0,364	
МОСА, балл	21 (19–25)	23 (21–25)	22,5 (22–26,5)	0,032*	0,069	0,999	0,073	
AUDIT, балл	3 (0–4)	0 (0–3)	0 (0–1)	0,001*	0,004*	0,231	0,001*	
Течение интраоперационного периода								
Тип оперативного вмешательства, n (%)	Колено	28 (57,1)	67 (51,1)	13 (65)	0,025*	0,029*	0,199	0,599
	Таз	21 (42,9)	47 (35,9)	7 (35)				
	Позвоночник	0 (0)	17 (13)	0 (0)				
Общая доза пропофола, мг	150 (140–150)	130 (120–150)	125 (115–140)	0,001*	0,001*	0,512	0,001*	
Общая доза фентанила, мг	0,3 (0,3–0,5)	0,3(0,3–0,3)	0,3 (0,3–0,3)	0,001*	0,001*	0,845	0,011*	
MAC севофлурана	0,8 (0,7–1)	0,75 (0,7–0,8)	0,8 (0,7–1)	0,002*	0,002*	0,468	0,999	
NRS-11, день операции, балл	3 (0–4)	0 (0–3)	2 (0–3,5)	0,001*	0,001*	0,273	0,999	
NRS-11 (>3 баллов), n (%)	14 (28,6)	16 (12,2)	5 (25)	0,024*	0,009*	0,159	0,763	
Максимальная дозировка инотропов во время операции	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,049*	0,118	0,999	0,999	
Примечание: p-value – уровень значимости; * – статистически значимые различия								

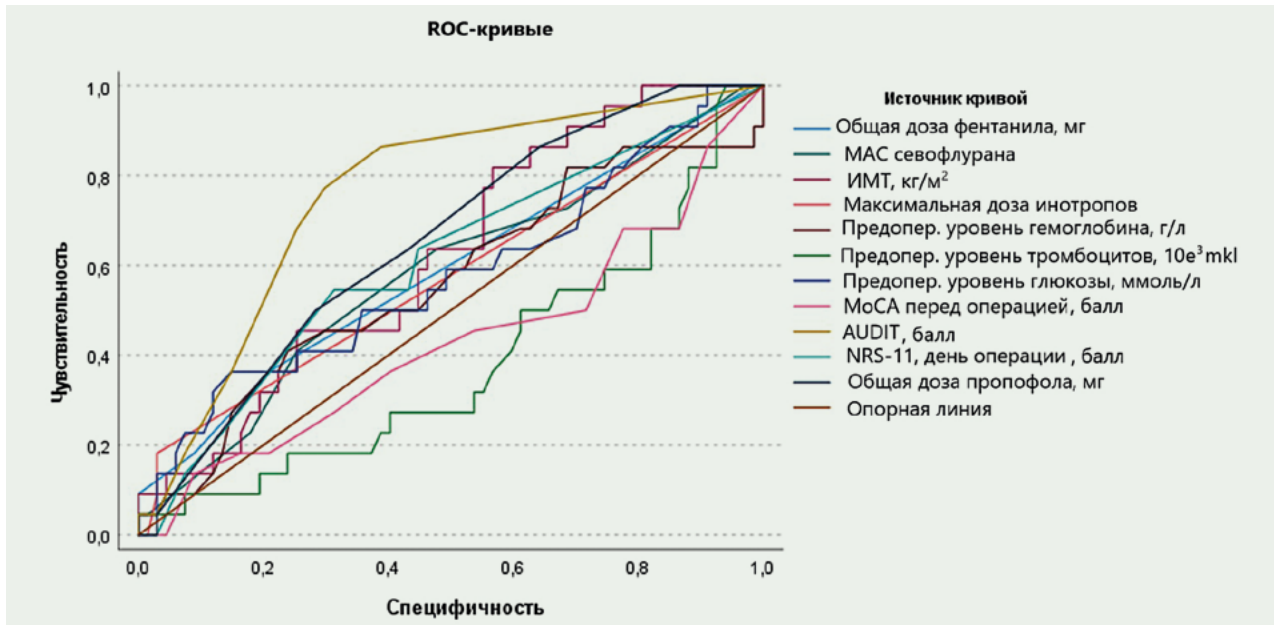


Рис. 2. ROC-анализ статистически значимых факторов риска положительных значений по шкале RASS после экстубации пациентов

95% ДИ 0,646–0,869, AUC=0,757, $p=0,001$; предиктор хорошего качества) и общая доза пропофола (оптимальная точка отсечения — доза более 140 мг, чувствительность 61,22%, специфичность 75,5%, $p=0,015$; AUC=0,654) (рис. 2).

Статистически значимыми предикторами нулевых значений по шкале RASS были установлены предоперационный уровень тромбоцитов (оптимальная точка отсечения — $\leq 229 \cdot 10^3/\text{mkl}$, чувствительность 70,8%, специфичность 56,6%, $p=0,041$; AUC=0,624) и балл по шкале NRS-11 после экстубации (оптимальная точка отсечения — положительный результат, чувствительность — 69,39%, специфичность — 58,02%, $p=0,022$; AUC=0,638). Такие показатели являются предикторами лишь удовлетворительного качества (рис. 3).

ROC-анализ статистически значимых предикторов отрицательных значений по шкале RASS после экстубации пациентов выявил 2 показателя удовлетворительного качества: ИМТ (оптимальная точка отсечения — менее 32,41 кг/м², чувствительность — 90%, специфичность — 35,56%, $p=0,042$; AUC=0,664) и приверженность к алкоголю (оптимальная точка отсечения менее одного балла, чувствительность 80%, специфичность 47,22%, $p=0,022$; AUC=0,658) (рис. 4).

Выявленные в одномерном анализе предрасполагающие предикторы (15 показателей, табл. 2) разных значений по шкале RASS включены в многофакторный регрессионный анализ (порядковая регрессия). Полученный результат свидетельствует о том, что только

приверженность к алкоголю (оценка = 0,440; 95% ДИ 0,158–0,723, $p=0,002$) является независимым фактором риска более высоких значений по шкале RASS.

Для определения взаимосвязи пациентов, имеющих разные значения по шкале RASS после экстубации в операционной, с клиническими исходами, был проведён межгрупповой анализ (табл. 3). При сравнении пациентов с позитивной, негативной и отсутствующей динамикой по шкале RASS были выявлены статистически значимые различия по длительности госпитализации ($p=0,037$), пребыванию в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ($p=0,003$); количеству пациентов, переводимых в ОРИТ ($p=0,004$), и частоте развития ПОД ($p=0,002$). При попарном сравнении (с учётом поправки Бонферрони) различия наблюдались в основном между группой пациентов с позитивной и отсутствующей динамикой по шкале RASS.

Обсуждение. В настоящей работе был проведён анализ предикторов развития разных значений по шкале RASS у травматологических пациентов. Было выявлено, что при пробуждении после общей анестезии большинство исследуемых пребывают в спокойствии — RASS (0)=131 (65,5%) человек, либо немного взволнованы — RASS (≥ 1)=35 (15,5%), либо испытывают возбуждение — RASS (≥ 2)=14 (7%).

Наибольший интерес представляет гиперактивное пробуждение. Предыдущие исследования показали, что частота возникновения данного состояния варьируется в широких пределах [3, 4, 20].

Так, в одноцентровом ретроспективном исследовании авторы сообщили, что частота развития ажитации у пожилых пациентов, перенесших тоталь-

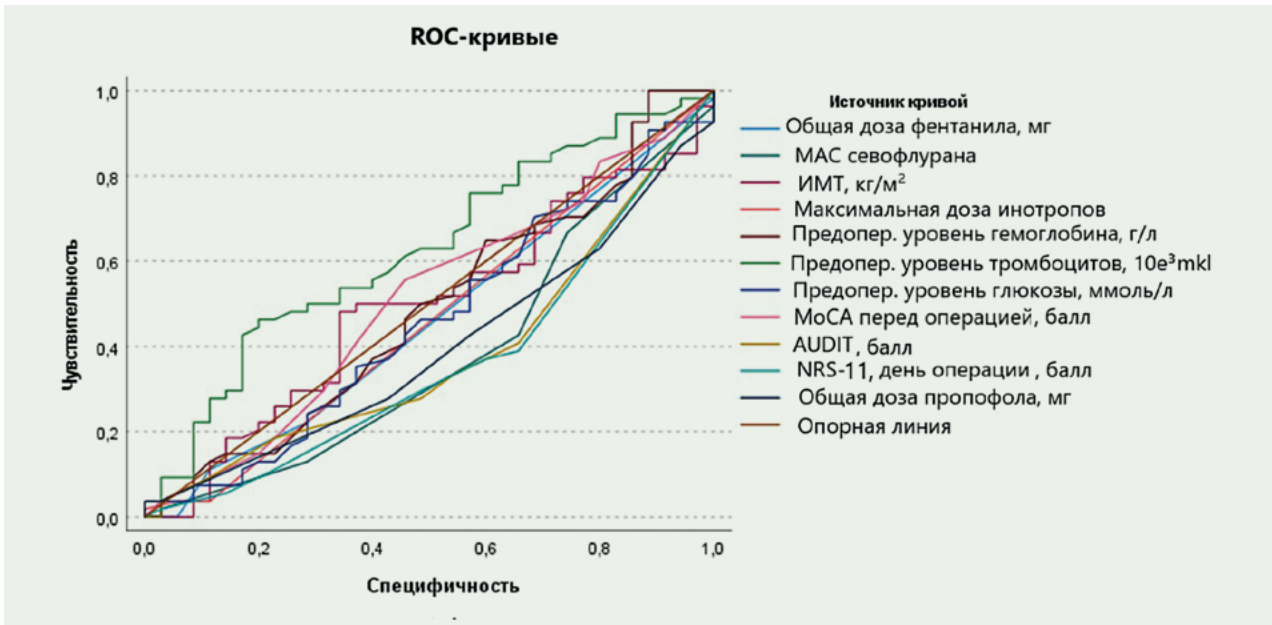


Рис. 3. ROC-анализ статистически значимых факторов риска нулевых значений по шкале RASS после экстубации пациентов

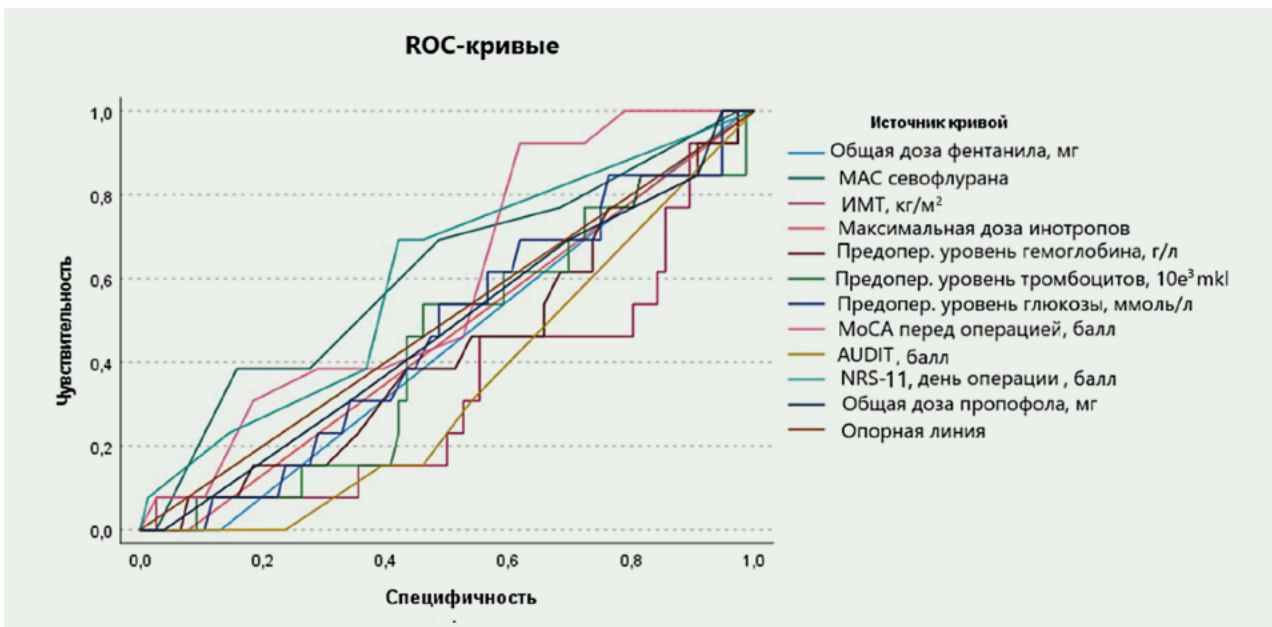


Рис. 4. ROC-анализ статистически значимых факторов риска отрицательных значений по шкале RASS после экстубации пациентов

Таблица 3. Сравнение разных значений RASS после экстубации в операционной с клиническими исходами

Предикторы	Положительные значения по шкале RASS (n=49)	Нулевые значения по шкале RASS (n=131)	Отрицательные значения по шкале RASS (n=20)	Критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок / критерий хи-квадрат, p-value	U-критерий Манна-Уитни (полож. с нулев.), p-value с учётом поправки Бонферрони	U-критерий Манна-Уитни (нулев. с отриц.), p-value с учётом поправки Бонферрони	U-критерий Манна-Уитни (полож. с отриц.), p-value с учётом поправки Бонферрони
Длительность пребывания в стационаре, дни	7 (7–9)	7 (6–8)	7,5 (7–8,5)	0,037*	0,054	0,463	0,999
Длительность пребывания в ОРИТ, дни	1 (0–1)	0 (0–1)	1 (0,5–1)	0,003*	0,020*	0,012*	0,816
Количество пациентов, госпитализированных в ОРИТ, n (%)	29 (59,2%)	53 (40,5%)	15 (75%)	0,004*	0,025*	0,004*	0,215
Послеоперационный делирий, n (%)	12 (24,5%)	8 (6,1%)	2 (10%)	0,002*	0,001*	0,623	0,322
Послеоперационный делирий длительностью <1 дня, n (%)	10 (83,3%)	7 (87,5%)	2 (100%)	0,999	0,999	0,999	0,999
30-дневная летальность, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	ND	ND	ND	ND
MACSE 30 дней, n (%)	1 (2%)	2 (1,5%)	0 (0%)	0,999	0,999	0,999	0,999
MACCE 30 дней, n (%)	2 (4,1%)	2 (1,5%)	0 (0%)	0,542	0,299	0,999	0,999
Инсульт, n (%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0,345	0,272	ND	0,999
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (2%)	2 (1,5%)	0 (0%)	0,999	0,999	0,999	0,999

Примечание: p-value — уровень значимости; * — статистически значимые различия; ND — нет данных; MACSE (Major Adverse Cardiovascular Events) — кардиоваскулярные события; MACCE (Major Adverse Cardiac or Cerebrovascular Events) — кардиоваскулярные и цереброваскулярные события

ное эндопротезирование тазобедренного сустава под общей анестезией, составила 37,6%, критерий диагностики RASS \geq +1 [20]. В проспективном исследовании авторы выявили частоту развития гиперактивности у 13,9% пациентов, гипоактивное пробуждение — у 6,4% среди 1136 исследуемых, при этом критерием диагностики возбуждения был определён RASS \geq +1, а гипоактивного состояния — RASS \leq -2 балла [3].

Fields A. и соавт. в ретроспективном исследовании взрослых пациентов, перенесших плановые хирургические вмешательства под общей анестезией, сообщили о частоте агитации в 2,5 случая на 1000 пациентов [95% ДИ 2,3–2,7], которую оценивали по шкале RASS \geq +3–4 баллов [4]. Эти значительные различия могут быть связаны с возрастом, используемым инструментом оценки, типом операций, ведением анестезии, характеристиками пациентов и временем оценки агитации во время пробуждения.

По результатам ROC-анализа (предиктор хорошего качества: 95% ДИ 0,646–0,869; AUC=0,757, p=0,001) и многофакторного анализа, употребление алкоголя

в анамнезе, выявленное у пациентов с помощью теста AUDIT, является независимым фактором риска более положительных значений по шкале RASS. Принимая во внимание, что перед операцией многие пациенты резко прекращают приём спиртных напитков, можно предположить, что это приводит к дисбалансу между тормозящим (гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)) и возбуждающим (N-метил-D-аспартат) нейротрансмиттерами, вызывающему патологическое увеличение активности симпатических отделов вегетативной нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и психоневрологические нарушения [14, 21]. Кроме того, при прекращении приёма алкоголя снижается высвобождение дофамина в мезолимбической системе и стволовых структурах ЦНС, что приводит к активации синтеза данного медиатора и подавлению путей его ферментативной деградации (моноаминоксидазы и дофамин- β -гидроксилазы). В результате дофамин накапливается в структурах ЦНС и вызывает развитие тревожности, беспокойства, возбуждения, бессонницы и другие вегетатив-

ные расстройства и психотические нарушения [22]. Также имеются сведения о том, как алкоголь и его метаболические продукты (ацетальдегид) приводят к развитию тканевой гипоксии и метаболического ацидоза [23], влияют на работу серотонинергических и опиоидергических нейромедиаторных систем ЦНС [14, 21]. Подобные результаты были получены в ретроспективном исследовании Stewart D. и соавт., где частота возбуждения была значительно выше среди пациентов с алкогольной зависимостью по сравнению с контрольной группой (66,7 против 50,8%, $p=0,034$) [24].

При оценке взаимосвязи гиперактивности и клинических исходов в нашем исследовании было выявлено, что пациенты с положительными моторными шкалами статистически значимо чаще имели ПОД — 12 (24,5%) человек, $p=0,002$, по сравнению с пациентами, имеющими отрицательные и нулевые значения по шкале RASS. Есть предположение, что возбуждение чаще возникает у пациентов с повышенным содержанием медиаторов воспаления (IL-6, TNF- α) и эндогенных катехоламинов в послеоперационном периоде, приводящим к развитию нейровоспаления [11], которое является одной из теорий развития ПОД [25]. Это согласуется с данными ретроспективного исследования Fields A. и соавт., которые сообщили, что частота ПОД была значительно выше у пациентов с возбуждением (определяемым как оценка RASS $\geq +3$) или требующих галоперидола: 16,1% против контрольной группы 6,3%; $p < 0,001$ [4], что указывает на существование корреляции между наличием гиперактивности при пробуждении и ПОД.

Выводы. Независимым предиктором положительных значений по шкале RASS после экстубации в операционной является приверженность к алкоголю (тест AUDIT, оптимальная точка отсечения — 2 балла и более, чувствительность 59,2%, специфичность 72,2%, оценка = 0,440; 95% ДИ 0,158–0,723, $p=0,002$).

Статистически значимые факторы риска нулевых значений по шкале RASS (предикторы удовлетворительного качества):

- предоперационный уровень тромбоцитов (оптимальная точка отсечения — $\leq 229 \cdot 103/\text{mkl}$, чувствительность 70,8%, специфичность 56,6%, $p=0,041$; AUC=0,624);
- положительный балл по шкале NRS-11 после экстубации (чувствительность 69,39%, специфичность 58,02%, $p=0,022$; AUC=0,638).

Статистически значимые предикторы отрицательных значений по шкале RASS (предикторы удовлетворительного качества):

- ИМТ (оптимальная точка отсечения менее 32,41 кг/м², чувствительность 90%, специфичность 35,56%, $p=0,042$; AUC=0,664);

- приверженность к алкоголю (тест AUDIT, оптимальная точка отсечения менее 1 балла, чувствительность 80%, специфичность 47,22%, $p=0,022$; AUC=0,658).

Пациенты с положительными значениями по шкале RASS статистически значимо чаще имели послеоперационный делирий — 12 (24,5%) человек, $p=0,002$.

Литература / References

1. Берикашвили Л.Б., Каданцева К.К., Ермохина Н.В., Ядгаров М.Я., Макаревич Д.Г., Смирнова А.В. и др. Послеоперационные нейрокогнитивные расстройства: некоторые итоги почти 400-летней истории вопроса (обзор). *Общая реаниматология*. 2023; 19(4):29–42. [Berikashvili LB, Kadantseva KK, Ermokhina NV, Yadgarov MY, Makarevich DG, Smirnova AV, et al. Postoperative Neurocognitive Disorders: the Legacy of Almost 400 Years of History (Review). *General Reanimatology*. 2023; 19(4):29–42 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-4-29-42>
2. Колодяжная В.И., Александрович Ю.С., Гречаный С.В. Возбуждение, агитация и делирий у детей в период пробуждения от анестезии севофлураном. *Анестезиология и реаниматология*. 2023; (5):74–80. [Kolodyazhnaya VI, Aleksandrovich YuS, Grechanyi SV. Emergence excitation, agitation and delirium following sevoflurane anesthesia in children. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023; (5):74–80. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202305174>
3. Makarem J, Larijani AH, Eslami B, Jafarzadeh A, Karvandian K, Mireskandari SM. Risk factors of inadequate emergence following general anesthesia with an emphasis on patients with substance dependence history. *Korean J Anesthesiol*. 2020; 73(4):302–310. <https://doi.org/10.4097/kja.19214>
4. Fields A, Huang J, Schroeder D, Sprung J, Weingarten T. Agitation in adults in the post-anaesthesia care unit after general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2018; 121(5):1052–1058. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.07.017>
5. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders R.D, Audisio R, Borozdina A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; 34(4):192–214. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000000872>
6. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth*. 2018; 121(5):1005–1012. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.087>
7. Потиевская В.И., Заболотских И.Б., Гридчик И.Е., Грицан А.И., Еременко А.А., Козлов И.А. и др. Седация пациентов в отделениях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Методические рекомендации. *Анестезиология и реаниматология*. 2023; (5):6–24. [Potievskaya VI, Zabolotskikh IB, Gridchik IE, Gritsan AI, Eremenko AA, Kozlov IA, et al. Sedation of patients in intensive care units. Guidelines. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2023; (5):6–24. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20230516>

8. Левиков Д.И., Марченков Ю.В., Стрижков Н.А., Засимова М.Я., Шайбакова В.Л., Родионов Е.П. Седация и неинвазивная масочная вентиляция у пациентов с послеоперационным делирием и острой дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2020;16(2):4–11. [Levikov DI, Marchenkov YuV, Strizhkov NA, Zasimova MY, Shaibakova VL, Rodionov EP. Sedation and Non-Invasive Mask Ventilation in Patients with Delirium and Acute Respiratory Failure. *General Reanimatology*. 2020; 16(2):4–11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-2-4-11>
9. Zhang Y, He ST, Nie B, Li XY, Wang DX. Emergence delirium is associated with increased postoperative delirium in elderly: a prospective observational study. *J Anesth*. 2020; 34(5):675–687. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02805-8>
10. Зозуля М.В., Ленькин А.И., Курапеев И.С., Лебединский К.М. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения. *Анестезиология и реаниматология*. 2019; (3):25–33. [Zozulya MV, Lenkin AI, Kurapeev IS, Lebedinskii KM. Postoperative cognitive disorders: the pathogenesis, methods of prevention and treatment. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2019; (3):25–33. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903125>
11. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Aceto P, Audisio R, et al. Update of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium in adult patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2023; 40:1–28. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001876>
12. Tolly B, Waly A, Peterson G, Erbes CR, Prielipp RC, Apostolidou I. Adult Emergence Agitation: A Veteran-Focused Narrative Review. *Anesth Analg*. 2021; 132(2):353–364. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005211>
13. Заболотских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В., Котовская Ю.В., Лебединский К.М., Мусаева Т.С. и др. Периоперационное ведение пациентов пожилого и старческого возраста. Методические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2022; 3:7–26. [Zabolotskikh IB, Gorobets ES, Grigoryev EV, Kotovskaya YV, Lebedinskii KM, Musaeva TS, et al. Perioperative management of elderly and senile patients. Recommendations. *Annals of Critical Care*. 2022; (3):7–26. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-7-26>
14. Заболотских И.Б., Белкин А.А., Бутров А.В., Горобец Е.С., Григорьев Е.В., Кузовлев А.Н. и др. Периоперационное ведение пациентов с зависимостью от алкоголя. Методические рекомендации. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (4):5–25. [Zabolotskikh IB, Belkin AA, Butrov AV, Gorobets ES, Grigoryev EV, Kuzovlev AN, et al. Perioperative management of patients with concomitant alcohol dependence. Guidelines. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022; (4):5–25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20220415>
15. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; (1):11–46. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM, et al. Clinical guidelines frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; (1):11–46. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>
16. Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Лепилкина Т.А., Рупчев Г.Е. и др. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. *Профилактическая медицина*. 2023; 26(4):7–14. [Morozova MA, Potanin SS, Beniashvili AG, Burminsky DS, Lepilkina TA, Rupchev GE, et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale Russian-language version in the general population. *Profylakticheskaya Meditsina*. 2023; 26(4):7–14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/profmed2023260417>
17. Khanna AK, Maheshwari K, Mao G, Liu L, Perez-Protto SE, Chodavarapu P, et al. Association Between Mean Arterial Pressure and Acute Kidney Injury and a Composite of Myocardial Injury and Mortality in Postoperative Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *Crit Care Med*. 2019; 47(7):910–917. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000003763>
18. Wu J, Yin Y, Jin M, Li B. The risk factors for postoperative delirium in adult patients after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021; 36(1):3–14. <https://doi.org/10.1002/gps.5408>
19. Yang Y, Zhao X, Gao L, Wang Y, Wang J. Incidence and associated factors of delirium after orthopedic surgery in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2021; 33(6):1493–1506. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01674-1>
20. Wang N, Hao J, Zhang J, Du J, Luo Z. Risk factors for emergence agitation during the awakening period in elderly patients after total joint arthroplasty: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2023; 13(5):e068284. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068284>
21. Бушуев А.С., Жихарев В.А., Порханов В.А., Корячкин В.А., Шоллин И.Ю., Малышев Ю.П. Послеоперационный делирий у пациентов пожилого возраста после торакальных операций. *Инновационная медицина Кубани*. 2020; (2):6–14 [Bushuev AS, Zhikharev VA, Porhanov VA, Koriachkin VA, Sholin IYu, Malyshev YuP. Postoperative delirium in elderly patients after thoracic surgery. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020; 18(2):6–14 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-18-2-6-14>
22. Синенченко А.Г., Батоцыренов Ч.Б., Лодягин А.Н., Синенченко Г.И., Коваленко А.Л. Делирий при острых отравлениях 1,4-бутандиолом и его коррекция. *Общая реаниматология*. 2021; 17(6):42–48. [Sinchenko AG, Batotsyrenov CB, Lodyagin AN, Sinchenko GI, Kovalenko AL. Delirium in Acute Poisoning with 1,4-Butanediol and Its Correction. *General Reanimatology*. 2021; 17(6):42–48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-6-42-48>
23. Акалаев Р.Н., Шарипова В.Х., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Нейротропные эффекты гепатопротекторов при отравлении алкоголем. *Общая реаниматология*. 2019; 15(4):4–10. [Akalaev R.N., Sharipova V.K., Stopnitsky A.A., Khodzhev K.S. Neurotropic Effects of Hepatoprotectors During Alcohol Poisoning. *General Reanimatology*. 2019; 15(4):4–10 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-4-4-10>
24. Stewart D, Kinsella J, McPeake J, Quasim T, Puxty A. The influence of alcohol abuse on agitation, delirium and sedative requirements

of patients admitted to a general intensive care unit. *J Intensive Care Soc.* 2019 Aug; 20(3):208–215. <https://doi.org/10.1177/1751143718787748>

25. Неймарк М.И., Шмелев В.В., Рахмонов А.А., Титова З.А. Этиология и патогенез послеоперационной когнитивной дисфункции (обзор). *Общая реаниматология.* 2023; 19(1):60–71. [Neimark MI, Shmelev VV, Rakhmonov AA, Titova ZA. Etiology and Pathogenesis of Postoperative Cognitive Dysfunction (Review). *General Reanimatology.* 2023; 19(1):60–71. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-1-2202>

Сведения об авторах / Information about the authors:

Ермохина Надежда Вячеславовна — врач-специалист отделения анестезиологии-реанимации центра анестезиологии-реанимации, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия; аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Nadezhda V. Ermokhina** — MD, specialist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Center of Anesthesiology and Intensive Care, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia; Postgraduate student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Federal Scientific and Clinical Center for Intensive Care and Rehabilitation, Moscow, Russia — **responsible for contacts**, **ermokhina_n@mail.ru**, ORCID: 0000-0002-9368-7846; eLibrary SPIN: 3109-6363; Researcher ID: K-6548-2015

Кузовлев Артем Николаевич — д. м. н., заместитель директора — руководитель НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФНКЦ РР, Москва, Россия / **Artem N. Kuzovlev** — MD, ScD, Deputy Director — Head of V.A. Negovsky National Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia.

Ермохина Любовь Вячеславовна — к. м. н., врач-специалист отделения анестезиологии-реанимации центра анестезиологии-реанимации, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Lyubov V. Ermokhina** — MD, PhD, specialist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Center of Anesthesiology and Intensive Care, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Поляков Петр Алексеевич — младший научный сотрудник лаборатории изучения коморбидности и инфекционных осложнений НИИ реабилитологии им. проф. И.В. Пряникова ФНКЦ РР, Москва, Россия /

Piotr A. Polyakov — MD, Junior researcher at the Laboratory for the Study of Comorbidity and Infectious Complications I. Pryanikov Research Institute of Rehabilitation, Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia.

Заварзин Алексей Юрьевич — к. м. н., начальник отделения анестезиологии-реанимации центра анестезиологии-реанимации, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Alexey Yu. Zavarzin** — MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Center of Anesthesiology and Intensive Care, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Стец Валерий Викторович — заслуженный врач РФ, врач-анестезиолог-реаниматолог, начальник центра анестезиологии-реанимации, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Valery V. Stets** — MD, anesthesiologist-resuscitator, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Center of Anesthesiology and Intensive Care, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Давыдов Денис Владимирович — д. м. н., профессор, начальник ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Denis V. Davydov** — MD, ScD, Professor, Head of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Гречко Андрей Вячеславович — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Москва, Россия / **Andrey V. Grechko** — MD, ScD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, Moscow, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 26.11.23.

Сравнение эффективности внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты с разной кратностью введения после артроскопических операций на коленном суставе

Comparative effectiveness of intra- articular administration of different preparations of hyaluronic acid after knee arthroscopy

УДК 616.72-002-001.6-615.45

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-24-30

Юмашев Н.В., Найда Д.А., Брижань Л.К.,
Керимов А.А., Тюлькевич Б.В., Рыбников А.В.

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва,
Россия

Резюме. Данное исследование проведено с целью оценки эффективности различных препаратов гиалуроновой кислоты (ГК) у пациентов с повреждениями коленного сустава в послеоперационном периоде после артроскопии коленного сустава.

В исследование включено 90 пациентов с гонартрозом I–II степени и сопутствующим повреждением менисков, которым была выполнена артроскопия коленного сустава. Пациентов разделили на три группы по 30 человек: в 1-й группе не выполнялось введение препаратов ГК, во 2-й группе выполнялось трёхкратное введение ГК с концентрацией 1,6% объёмом 2 мл, в 3-й группе выполнялось однократное введение ГК с концентрацией 2,2%, смешанной с маннитолом, общим объёмом 5 мл. Через 1, 6 и 12 месяцев оценивалась динамика среднего балла по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли, индекса WOMAC и альгофункционального индекса Лекена.

По результатам наблюдения через 6 и 12 месяцев, наиболее выраженная динамика снижения интенсивности болевого синдрома отмечалась во 2-й и 3-й группах, где после проведения артроскопии коленного сустава использовали препараты ГК. Статистически значимых различий в эффективности сравниваемых препаратов ГК выявлено не было.

Введение ГК после проведения артроскопического лаважа вызывает стойкий регресс болевого синдрома и улучшение функционального состояния коленного сустава.

Ключевые слова: остеоартроз, коленный сустав, артроскопия, гиалуроновая кислота, маннитол.



Yumashev N.V., Naida D.A., Brizan L.K.,
Kerimov A.A., Tyulkevich B.V., Rybnikov A.V.

Main Military Clinical Hospital named after academician
N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

Abstract. This study was conducted to evaluate the efficacy of various hyaluronic acid (HA) preparations in patients with knee joint injuries in the postoperative period after knee arthroscopy.

Ninety patients with grade I–II gonarthrosis and concomitant meniscus damage who underwent knee arthroscopy were included in the study. Patients were divided into three groups of 30 patients: in the 1st group no HA preparations were administered, in the 2nd group threefold administration of HA with the concentration of 1.6% was performed with the volume of 2 ml, in the 3rd group a single injection of HA with the concentration of 2.2% mixed with mannitol was performed with the total volume of 5 ml. After 1, 6 and 12 months, the dynamics of the mean score on the visual analog scale (VAS) of pain, WOMAC index and Leken's algo-functional index were evaluated. According to the results of observation after 6 and 12 months, the most pronounced dynamics of pain syndrome intensity reduction was observed in groups 2 and 3, where HA preparations were administered after knee arthroscopy. No statistically significant differences in the efficacy of the compared HA preparations were found.

According to the results of observation after 6 and 12 months, the most pronounced dynamics of pain syndrome intensity reduction was observed in groups 2 and 3, where HA preparations were used after knee arthroscopy. No statistically significant differences in the efficacy of the compared HA preparations were revealed.

HA administration after arthroscopic lavage causes persistent regression of pain syndrome and improvement of functional status of the knee joint.

Keywords: osteoarthritis, knee joint, arthroscopy, hyaluronic acid, mannitol.

Введение. Остеоартроз (ОА) — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со схожими биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц.

Остеоартроз — самое часто встречающееся заболевание суставов, которым страдают более 10% населения земного шара. При ОА чаще всего поражаются коленные, тазобедренные, мелкие суставы кистей и позвоночник [1]. Распространённость ОА среди населения растёт с каждым годом, что связано прежде всего с увеличением продолжительности жизни населения, а также числа лиц с избыточной массой тела. По статистическим данным, более 4 млн человек в России страдают ОА, что составляет примерно 3% от всего населения РФ, причём свыше половины (2,5 млн) приходится на людей пожилого возраста [2].

Для ОА характерны прогрессивные дегенеративные изменения морфологии, состава и механических свойств суставного хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки и других тканей сустава [3]. Гиалиновая хрящевая ткань, которая образует суставной хрящ, представляет собой бессосудистую ткань, состоящую из хондроцитов, продуцирующих коллагеновые волокна II типа, погружённых в хрящевой матрикс. По данным Д. Хамермана (1970), гиалиновый хрящ содержит 70% воды и 30% сухого остатка, из которого 60% приходится на коллаген. Сложные белки хрящевого матрикса (протеогликаны (ПГ) и хондронектин) имеют важное значение для обеспечения прочности и упругости хряща.

В основе развития ОА большую роль играет разрушение хондроцитов с последующим снижением продукции коллагена и снижением содержания ПГ, что приводит к нарушению структуры хрящевого матрикса.

Один из важных компонентов патогенетического развития ОА — воспалительный процесс, происходящий в хондроцитах: чрезмерное местное высвобождение протеолитических ферментов (металлопротеиназ, разрушающих матрикс) и прогрессивное замедление репарации хряща, что приводит к дисбалансу между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса [4]. Воспалительный процесс поражает и синовиальную оболочку сустава. Синовиальная мембрана выполняет фильтрацию строительного материала хряща — гиалуроновой кислоты (ГК), то есть предохраняет вымывание последней из полости сустава. Нарушение биохимического состава синовиальной жидкости (СЖ) приводит к прогрессированию дегенерации хряща [4]. Долгое время полагали, что основные факторы риска, влияющие на развитие дегенеративных изменений

костно-мышечной системы, — механическое повреждение, микротравмы и длительные перегрузки суставов. В последнее десятилетие концепция поменялась: стали больше обращать внимание на особенности метаболизма, состав СЖ и концентрацию в ней ГК [5]. Гиалуроновая кислота — специфический ПГ для СЖ, обеспечивающий её вязко-упругие свойства. В СЖ здорового сустава содержится около 2,45–3,97 г/л ГК [6].

По мере прогрессирования ОА происходит снижение концентрации ПГ и гликозаминогликанов, которые являются важными компонентами СЖ. Доказано, что введение ГК стимулирует синтез ПГ, сдерживая дальнейшее развитие ОА [7].

Современная терапия ОА включает в себя нефармакологические, фармакологические и хирургические методы лечения. Медикаментозная терапия предполагает использование симптоматических лекарственных средств быстрого действия (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), внутрисуставное введение глюкокортикостероидов) и замедленного действия (препараты, содержащие хондроитин сульфат и глюкозамин или их комбинации, диацерин, производные гиалуроната). Производные гиалуроната применяют для внутрисуставного введения при ОА в целях уменьшения боли и улучшения функции сустава [1].

В современной комплексной терапии ОА препараты ГК всё больше набирают популярность из-за хорошей переносимости лечения и минимальных рисков системных побочных эффектов. Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) рекомендует назначать препараты ГК при неэффективности других методов лечения у пациентов с сохраняющимися клиническими проявлениями ОА. Европейская противоревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR) рекомендует применять препараты ГК для лечения ОА на основании их эффективности в отношении уменьшения боли и улучшения функции сустава (уровень доказательности 1B) [8]. В соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России (АРР) внутрисуставные инъекции ГК должны применяться при неэффективности предшествующей немедикаментозной терапии и НПВС [1].

Артроскопия коленного сустава — один из современных оперативных методов лечения ОА. При артроскопии выполнение ирригации сустава изотоническим раствором натрия хлорида приводит к вымыванию из полости сустава продуктов деградации ПГ, коллагеновых волокон, воспалительных клеток и цитокинов. Однако одновременно с этим вымываются СЖ и слой ГК, покрывающий хрящ [9].

Использование внутрисуставного введения препаратов ГК в целях временной замены СЖ после

артроскопии может сократить негативное влияние санации сустава на состав СЖ и позволить избежать отрицательного влияния физиологического раствора на метаболизм и структуру суставного хряща, а также добиться долговременного благоприятного эффекта в отношении основных клинических симптомов (боль и функция сустава), влияющих на качество жизни [9].

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено множество препаратов ГК для внутрисуставного введения при ОА с различной молекулярной массой (ММ) и рекомендациями по кратности введения. В доступных публикациях нет доказательств того, что тот или иной тип ГК имеет преимущества, но некоторые клинические исследования показывают, что препараты с высокой ММ (более 3000 кДа) более эффективны в лечении болевого синдрома при ОА, чем препараты с низкой ММ (500–730 кДа) [10]. Имеются препараты, содержащие в своём составе, помимо ГК, моносахарид маннитол, который обладает выраженной антиоксидантной активностью и, соединяясь с натрием гиалуронатом, образует более стабильную молекулу с повышенной устойчивостью к деградации. Несмотря на большой выбор препаратов ГК с разной ММ и кратностью введения, на сегодняшний день имеется недостаточное количество прямых сравнительных исследований среди препаратов ГК с разной кратностью введения.

Цель исследования. Оценить эффективность применения различных препаратов ГК у пациентов с повреждениями коленного сустава в послеоперационном периоде.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты, прооперированные в центре травматологии и ортопедии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России в период с сентября 2022 года по сентябрь 2023 года по поводу повреждения менисков коленного сустава с сопутствующим повреждением хрящевой ткани I–III степени по Outerbridge, в одном или двух компартментах сустава. Все пациенты — военнослужащие в возрасте от 18 до 60 лет, без тяжёлых сопутствующих заболеваний.

Критерии невключения в исследование: гонартроз III и IV стадии по Kellgren-Lawrence, нестабильность коленного сустава вследствие повреждения связочного аппарата коленного сустава, ревматическое поражение коленного сустава другой этиологии (помимо ОА) или наличие системного ревматического заболевания.

В исследование вошло 90 пациентов, которые были разделены на три группы по 30 человек. Рандомизация пациентов осуществлялась методом случайных чисел: в 1-й группе не выполнялось введение препаратов ГК, во 2-й группе выполнялось трёхкратное

введение среднемoleкулярной линейной ГК с концентрацией 1,6% объёмом 2 мл, в 3-й группе выполнялось однократное введение линейной ГК с концентрацией 2,2%, смешанной с маннитолом, общим объёмом 5 мл. Период наблюдения составил 12 месяцев. Средний возраст пациентов на момент операции составил 35,6 года (от 22 до 57 лет). После поступления больного в стационар выполнялось оперативное лечение: артроскопия, парциальная резекция/шов повреждённого мениска, затем пациент выписывался с рекомендациями и предписанием явиться на контрольный осмотр через месяц с момента операции.

При контрольном осмотре пациента через месяц при отсутствии явлений синовита и гемартроза в группах 2 и 3 выполнялись инъекции препарата ГК, при наличии синовита назначалась консервативная противовоспалительная терапия с повторной явкой через 2 недели, а в случае сохранения синовита пациент исключался из исследования.

Исследование включало 4 контрольных визита пациентов, во время которых проводились клинический осмотр, сбор жалоб и анамнеза, оценка эффективности. Анкетирование проводилось до операции и спустя 1, 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства. Для оценки клинико-функционального состояния и результатов лечения проводился опрос по объективным шкалам оценки: визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боли, динамика индексов WOMAC и Лекена.

Статистическую обработку проводили с использованием методов параметрической статистики. Рассчитывали средние значения показателей, их стандартную ошибку. Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента на уровне значимости не менее 95% ($p \leq 0,05$).

Для проведения исследования были использованы препараты ГК, произведённые отечественной компанией ООО «РусВиск»: препарат РусВиск в концентрации 1,6%, содержащий гиалуронат натрия с ММ 3400 кДа, объёмом 2 мл, трёхкратного введения, и препарат РусВиск Форте в концентрации 2,2%, содержащий гиалуронат натрия с ММ 3400 кДа и маннитол, суммарным объёмом 5 мл, однократного введения.

Результаты. Все пациенты, включённые в исследование, были сопоставимы по возрастным и гендерным признакам, индексу массы тела, анамнестическим и клиническим данным, стадии ОА. Из исследования были исключены 4 пациента (2 пациента из 1-й группы и 2 пациента из 3-й группы). Два пациента стали недоступны к наблюдению, и у двух наблюдался синовит в послеоперационном периоде в течение более 1,5 месяцев.

Средний общий балл по ВАШ через 6 месяцев после операции снизился на 53% в 1-й группе, на

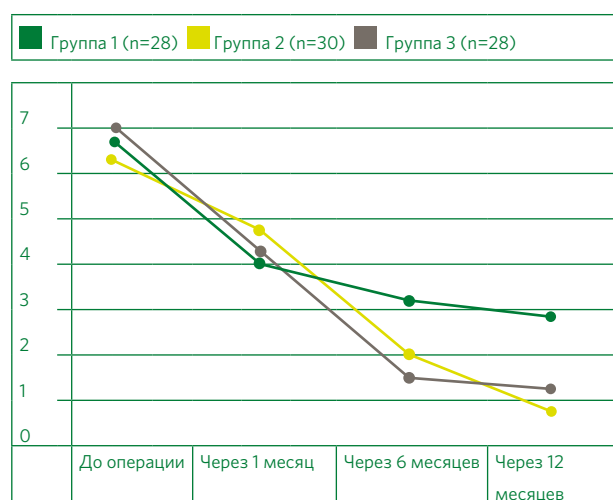


Рис. 1. Динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ (средний балл)

69% — во 2-й группе и на 79% — в 3-й группе. Через 12 месяцев средний балл по ВАШ снизился на 89 и на 83% от исходного значения во 2-й и 3-й группах соответственно.

Динамика оценки болевого синдрома по ВАШ в ходе исследования представлена на рис. 1. Наглядно представлено более быстрое наступление анальгетического эффекта препаратов ГК однократного введения, однако по стойкости сохранения анальгетического эффекта они уступают препаратам трёхкратного введения. В 1-й группе отмечается слабовыраженная динамика снижения среднего балла по ВАШ, что указывает на положительное влияние препаратов ГК на течение болевого синдрома.

Для оценки специфических симптомов (боль, скованность) и функции коленного сустава использовался опросник WOMAC. При оценке общего балла WOMAC отмечается более выраженная динамика во 2-й и 3-й группах (см. рис. 2). К моменту третьего контрольного визита (через 6 месяцев после операции) отмечалось снижение общего балла на 71% во 2-й группе и на 80% — в 3-й группе, что демонстрирует более быстрое достижение клинического эффекта при применении препаратов ГК однократного введения. Однако через 12 месяцев наблюдения отмечалось снижение общего балла на 87% от исходного во 2-й группе и на 83% от исходного — в 3-й группе, что указывает на стойкий клинический результат после применения препаратов ГК трёхкратного введения.

При оценке альгофункционального индекса Лекена снижение среднего балла отмечалось во всех группах, что соответствует уменьшению болевого синдрома и улучшению повседневной активности

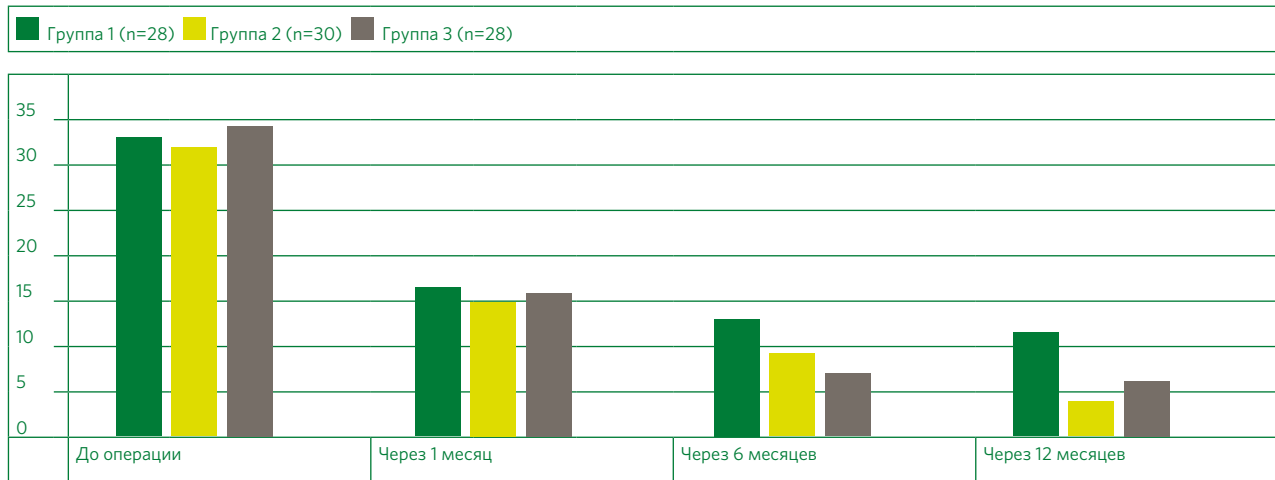


Рис. 2. Динамика общего балла WOMAC

после проведённого оперативного лечения (рис. 3), однако через 6 и 12 месяцев после артроскопии лучшие результаты отмечались во 2-й и 3-й группах, где снижение общего балла составило 68 и 73% соответственно через 6 месяцев наблюдения и 81 и 73% соответственно спустя 12 месяцев наблюдения.

Во 2-й группе, где после артроскопии использовали препарат ГК трёхкратного введения, отмечали более длительное сохранение анальгетического эффекта.

В процессе лечения препаратами ГК отмечались побочные эффекты, которые относились к категории лёгких и не требовали дополнительного лечения (табл. 1).

Обсуждение. В ходе нашего исследования наблюдалось значимое снижение показателей ВАШ, индекса WOMAC и альгофункционального индекса Лекена во всех группах наблюдения. Проведение оперативного лечения оказало положительное действие на снижение болевого синдрома, однако во 2-й и 3-й группах, где после артроскопии дополнительно использовали препараты ГК, отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение интенсивности болевого синдрома через 6 и 12 месяцев наблюдения. Статистически значимых различий ($p < 0,05$) в достижении и сохранении благоприятного клинического эффекта между сравниваемыми препаратами ГК обнаружено не было. Отмечено, что препараты однократного введения обеспечивают более быстрое наступление анальгетического эффекта, а препараты трёхкратного введения имеют более пролонгированный эффект.

Основным эффектом внутрисуставного введения препаратов ГК является увеличение синтеза эндогенной ГК за счёт снижения выработки провоспалительных цитокинов и уменьшения воспаления,

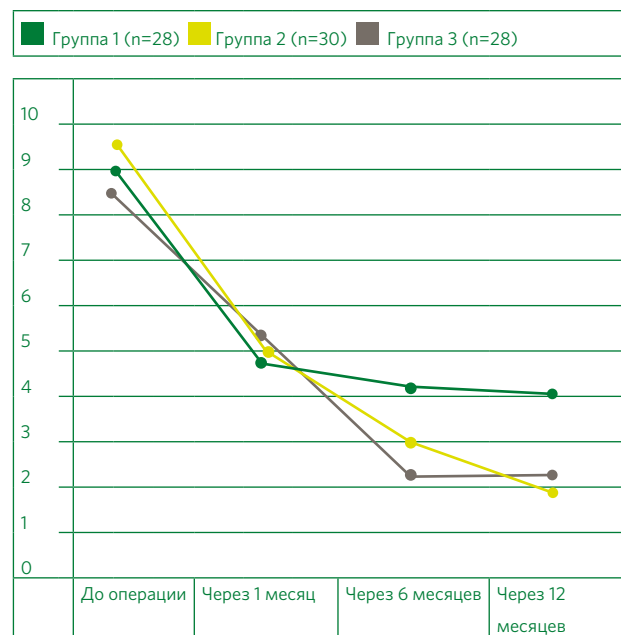


Рис. 3. Динамика общего балла индекса Лекена

а также дополнительной защиты структуры сустава от свободных радикалов. Период полураспада экзогенной ГК короткий (2–7 дней), но результаты исследований компонентов СЖ показали наличие ГК в СЖ спустя 28 дней после введения и сохранение клинических эффектов внутрисуставной терапии ГК от полугода до года с момента начала лечения, что связано с увеличением синтеза эндогенной ГК синовиальными фибробластами [10, 11].

В проведённом нами исследовании 95% пациентов во 2-й и 3-й группах отказались от приёма НПВС, что минимизирует риск лекарственных взаимодействий и системных побочных эффектов от при-

Таблица 1. Побочные эффекты в процессе лечения препаратами ГК

Побочные эффекты	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=28)
Боль в месте введения	6	4
Явления синовита	5	2

ёма НПВС. Внутрисуставное введение препаратов ГК обеспечивает хороший анальгетический эффект, проявляющийся в уменьшении или полном купировании болевого синдрома, так как ГК снижает механочувствительность болевых рецепторов и синтез простагландина E2 и брадикинина [12, 13]. По результатам 12-недельного проспективного рандомизированного исследования сравнительной эффективности однократного внутрисуставного введения препаратов ГК, часть пациентов смогла отказаться от ситуационного приёма НПВП, что снижает риск нежелательных лекарственных взаимодействий и органических повреждений, а также является дополнительным доказательством хорошего анальгетического эффекта внутрисуставного введения препаратов ГК [14].

Учитывая результаты проведённого нами исследования, внутрисуставная терапия препаратами ГК после артроскопического вмешательства на коленном суставе оказывает положительное влияние на течение ОА в виде улучшения функции сустава и уменьшения болевого синдрома, с сохранением клинической эффективности на срок до 12 месяцев. Показано, что внутрисуставная терапия препаратами ГК также улучшает течение послеоперационного периода, так как замещает компоненты СЖ, которые вымываются из полости сустава при проведении артроскопического лаважа.

Выводы. В результате проведённого исследования оба препарата показали хороший клинический результат. Препарат ГК однократного введения вызывает меньшее количество нежелательных побочных эффектов, что, вероятно, связано с наличием в его составе маннитола, который стабилизирует клеточные мембраны, уменьшает проницаемость сосудов, оказывает противовоспалительное действие, предотвращает появление отёков после инъекций и значительно сокращает восстановительный процесс. При применении данного препарата отмечено более быстрое наступление анальгетического эффекта, что проявляется в уменьшении выраженности болевого синдрома по ВАШ, однако препарат ГК трёхкратного введения обеспечивает более долгосрочный эффект.

Обращает на себя внимание, что большую комплаентность и удовлетворённость лечением отметили пациенты из 3-й группы, что, возможно, связано с удобством однократного применения препарата по сравнению с трёхкратным введением. По итогам про-

ведённого лечения пациенты, которым проводились внутрисуставные инъекции ГК, отмечают стойкий регресс болевого синдрома и улучшение функционального состояния коленного сустава, что позволило в кратчайшие сроки вернуться к выполнению служебных обязанностей, боевых задач, сдаче нормативов по физической подготовке.

Литература / References

1. *Российские клинические рекомендации. Ревматология* / Под ред. Насонова Е.Л. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, ed. *Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologija*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]. Доступно по: https://library.mededtech.ru/rest/documents/ISBN9785970442616/?anchor=image_alsdl9#image_alsdl9
2. Балабанова Р.М., Эрдес Ф.Ш. Распространённость ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53(2):120–124. [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Rheumatology Science and Practice*. 2015; 53(2):120–124. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-120-124>
3. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25(6):815–23. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.11.013>
4. Пилипович А.А. Остеоартроз: патогенетические и терапевтические аспекты. *РМЖ*. 2016; 24(7):464–468. [Pilipovich AA. Osteoartrroz: patogeneticheskiye i terapevticheskiye aspekty. *RMJ*. 2016; 24(7):464–468. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.rmj.ru/articles/smeznyie_problemy_nevrologii/Osteoartrroz_patogeneticheskie_i_terapevticheskiye_aspekty/
5. Котёлкина А.А., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю., Стоменская И.С., Тимофеева Н.Ю. Характеристики синовиальной жидкости в норме и при некоторых патологических процессах. *Acta medica Eurasica*. 2017; (4):24–30. [Kotelkina A, Struchko G, Merkulova L, Kostrova O, Stomenskaya I, Timofeeva N. Characteristics of synovial fluid under normal conditions and in some pathological processes. *Acta medica Eurasica*. 2017; (4):24–30. (In Russ.)]. Доступно по: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2017/4>
6. Ходюкова А.Б., Батуревич Л.В. Лабораторное исследование синовиальной жидкости. *Медицинские новости*. 2012; (4):24–28. [Khodyukova AB, Baturevich LV. Laboratory examination of synovial fluid. *Meditsinskiye novosti*. 2012; (4):24–28. (In Russ.)]. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/laboratornoe-issledovanie-sinovialnoy-zhidkosti/viewer>
7. Williams JM, Zhang J, Kang H, Ummadi V, Homandberg GA. The effects of hyaluronic acid on fibronectin fragment mediated cartilage

- chondrolysis in skeletally mature rabbits. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003; 11(1):44–9. <https://doi.org/10.1053/joca.2002.0864>
8. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом. *Современная ревматология*. 2019; 13(2):96–104. [Strebkova EA, Alekseeva LI. Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13(2):96–104. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-96-104>
9. Лучихина Л.В., Мендель О.А., Антонов Д.А. Внутрисуставное введение препарата гиалуроновой кислоты после артроскопического лаважа коленного сустава: отдалённые результаты. *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51(1):28–33. [Luchikhina EL, Mendel OA, Antonov DA. Intraarticular injection of hyaluronic acid after arthroscopic lavage of the knee: long-term results. *Rheumatology Science and Practice*. 2013; 51(1):28–33. (In Russ.)]. Доступно по: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/index>
10. Kosiński J, Jarecki J, Przepiórka-Kosińska J, Ratajczak M. Hyaluronic acid in orthopedics. *Wiad Lek*. 2020; 73(9 cz. 1):1878–1881. PMID: 33099534
11. De Lucia O, Murgó A, Pregnotato F, Pontikaki I, De Souza M, Sinelli A, et al. Hyaluronic Acid Injections in the Treatment of Osteoarthritis Secondary to Primary Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Qualitative Synthesis. *Adv Ther*. 2020; 37(4):1347–1359. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01256-7>
12. Попов В.П., Корощенко С.А., Ларин М.А. Оптимальное использование препаратов гиалуроновой кислоты при суставной патологии. *РМЖ*. 2017; 1(1):12–14. [Popov VP, Koroshchenko SA, Larin MA. Optimal'noye ispol'zovaniye preparatov gialuronovoy kisloty pri sustavnoy patologii. *RMJ*. 2017; 1(1):12–14. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Optimal'noye_ispol'zovanie_preparatov_gialuronovoy_kisloty_pri_sustavnoy_patologii/
13. Richardson C, Plaas A, Block JA. Intra-articular Hyaluronan Therapy for Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2019; 45(3):439–51. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2019.04.011>
14. Беляева Е.А., Фатенко А.С., Авдеева О.С., Беляева С.В. Сравнительная эффективность внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты с различными физико-химическими свойствами при остеоартрите коленного сустава. *Современная ревматология*. 2021; 15(6):48–54. [Belyaeva EA, Fatenko AS, Avdeeva OS, Belyaeva SV. Comparative effectiveness of intra-articular administration of different drugs of hyaluronic acid with various physico-chemical properties in knee osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15(6):48–54. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-6-48-54>
- Найда Дарья Александровна** — к. м. н., заведующая кабинетом биологической и хирургической реконструкции крупных суставов ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Daria A. Naida** — MD, PhD, Head of the office of biological and surgical reconstruction of large joints of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts**, **dariaanayda@gmail.com**, eLibrary SPIN: 6494-4709; ORCID: 0000-0003-4567-2612
- Брижань Леонид Карлович** — д. м. н., заместитель начальника госпиталя по научно-исследовательской работе ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Leonid K. Brizan** — MD, ScD, Deputy Head of the hospital for research work of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.
- Керимов Артур Асланович** — к. м. н., начальник центра травматологии и ортопедии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Artur A. Kerimov** — MD, PhD, Head of the Traumatology center of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.
- Тюлькевич Борис Владимирович** — заведующий отделением неотложной травматологии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Boris V. Tyulkevich** — MD, Head of the Department of emergency traumatology of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.
- Рыбников Алексей Васильевич** — врач травматолог-ортопед ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Alexei V. Rybnikov** — MD, Traumatologist-orthopedist in Department of traumatology of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа не имела спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 11.03.23

Сведения об авторах / Information about the authors:

Юмашев Никита Владимирович — врач травматолог-ортопед ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Nikita V. Yumashev** — MD, Traumatologist-orthopedist in Department of traumatology of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Сравнительная оценка эффективности эмболизации ветвей подколенной артерии и комплексного консервативного лечения при остеоартрите коленного сустава

Comparative evaluation of the effectiveness of embolization of branches of the popliteal artery and complex conservative treatment in knee osteoarthritis

УДК 616.72-007.248

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-31-44

Паршиков М.В.¹, Меджидов К.М.², Говоров М.В.¹, Кузбашева Т.Г., Шерматов К.Р.²

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (РосУниМед), Москва, Россия

² ГБУЗ МО «Домодедовская больница», Московская обл., Домодедово, Россия

Резюме. Остеоартрит (ОА) коленного сустава — распространённое заболевание, которое часто приводит к боли и нарушению функции сустава. Эмболизация ветвей подколенной артерии (ЭВПА) представляет собой инновационный метод лечения ОА, однако при невозможности хирургического лечения его эффективность и сравнение с комплексным консервативным лечением требуют дальнейшего изучения. Цель исследования — оценить и сравнить ближайшие, среднесрочные и отдалённые результаты ЭВПА и комплексного консервативного лечения у больных ОА коленного сустава III стадии.

Цель исследования — оценить и сравнить ближайшие, среднесрочные и отдалённые результаты ЭВПА и комплексного консервативного лечения у больных ОА коленного сустава III стадии.

В исследовании участвовали пациенты с ОА коленного сустава III стадии по шкале Kellgren–Lawrence, которым по разным причинам невозможно было выполнить хирургическое вмешательство. Пациентам были предложены два метода лечения: ЭВПА и комплексное консервативное лечение. Больные были распределены на две группы. Оценка результатов проводилась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и опроснику WOMAC, учитывающим функциональное состояние сустава и качество жизни пациента.

В исследовании удалось значительно снизить показатели шкалы ВАШ и опросника WOMAC в обеих группах, при этом в группе с применением ЭВПА, по сравнению с комплексным консервативным лечением, болевой синдром купировался в более короткие сроки, а период ремиссии боли длился дольше.

Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной эффективности ЭВПА в лечении ОА коленного сустава. У пациентов с тяжёлой степенью поражения ОА, которым проведение хирургического лечения невозможно, оба метода лечения при педантичном и контролируемом их применении продемонстрировали достаточно хорошие результаты, причём ЭВПА оказалась более эффективной для купирования болевого синдрома. Дальнейшие исследования необходимы для подтверждения полученных данных и определения оптимальных стратегий лечения.

Основываясь на двухлетних наблюдениях, для пациентов с выраженным некупируемым болевым синдромом, вызванным ОА коленного сустава III стадии по K–L, ЭВПА являлась более действенным методом лечения в его устранении, улучшении качества жизни и социальной активности по сравнению с консервативным комплексом.

Ключевые слова: остеоартрит коленного сустава, эмболизация ветвей подколенной артерии, миниинвазивная операция, некупируемый болевой синдром, комплексное консервативное лечение.



Parshikov M.V.¹, Medjidov K.M.², Govorov M.V.¹,
Kuzbasheva T.G., Shermatov K.R.²

¹ Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region
«Domodedovo Hospital», Moscow region, Domodedovo city, Russia

Abstract. Osteoarthritis of the knee joint is a common condition that often leads to pain and impaired joint function. Embolization of branches of the popliteal artery is an innovative treatment method for osteoarthritis, however, its effectiveness and comparison with complex conservative treatment in cases where surgical intervention is not possible require further investigation.

Objective is to evaluate and compare the short-term, medium-term, and long-term outcomes of embolization of branches of the popliteal artery and complex conservative treatment in patients with stage III knee osteoarthritis. The study included patients with stage III knee osteoarthritis according to the Kellgren–Lawrence scale who were unable to undergo surgical intervention for various reasons. Two treatment methods were offered to them: embolization of branches of the popliteal artery and complex conservative treatment. Patients were divided into two groups. The results were assessed using the visual analog scale (VAS) and the WOMAC questionnaire, which considers the joint's functional status and the patient's quality of life.

The study included patients with stage III knee osteoarthritis according to the Kellgren–Lawrence scale who were unable to undergo surgical intervention for various reasons. Two treatment methods were offered to them: embolization of branches of the popliteal artery and complex conservative treatment. Patients were divided into two groups. The results were assessed using the visual analog scale (VAS) and the WOMAC questionnaire, which considers the joint's functional status and the patient's quality of life.

The study significantly reduced VAS scores and WOMAC questionnaire scores in both groups. In the group treated with embolization of branches of the popliteal artery compared to complex conservative treatment, pain relief occurred in a shorter period, and the pain remission period was longer.

The results suggest the potential effectiveness of embolization of branches of the popliteal artery in treating knee osteoarthritis. For patients with severe osteoarthritis where surgical treatment is not possible, both treatment methods demonstrated good results when applied meticulously and monitored, with embolization of branches of the popliteal artery being more effective in relieving pain. Further research is needed to confirm these findings and determine optimal treatment strategies.

Based on a 2-year observation period, for patients with severe intractable pain caused by stage III knee osteoarthritis according to K–L, embolization of branches of the popliteal artery is a more effective treatment method in pain relief, improving quality of life and social activity compared to conservative complex.

Keywords: knee osteoarthritis, embolization of branches of the popliteal artery, minimally invasive surgery, intractable pain syndrome, comprehensive conservative treatment.

Введение. Остеоартрит (ОА) коленного сустава — патология, которая занимает 17% от всех заболеваний костно-мышечной системы. Её распространённость расширяется с каждым годом и вызвана увеличением продолжительности жизни и повышением индекса массы тела (ИМТ) [1–3].

Лечение ОА начинают с консервативных методов, однако, как показала практика, добиться стойкого результата удаётся не всегда [4]. Также нередко применяют хирургические вмешательства, которые являются инвазивными, вплоть до тотального эндопротезирования суставов. Данные методы рассматривают после неэффективности консервативного лечения, но существуют пациенты с некупируемым болевым синдромом на ранних стадиях заболевания, а также больные, имеющие противопоказания к масштабным операциям либо попросту не готовые к ним [5, 6].

По результатам исследований, проведённых в 2010-х годах, выдвинута гипотеза о том, что причиной ОА может быть воспаление в суставе [7–9]. С учётом данной теории открывается новая ветвь поиска альтернативных методов лечения ОА [10].

В 2015 году на основании теории о неоваскуляризации У. Окуно и соавт., а также ряд других учёных представили эффективную технологию лечения некупируемого болевого синдрома при ОА коленного сустава путём эмболизации ветвей подколенной артерии (ЭВПА) [11]. Авторы отмечали уменьшение болевого синдрома у пациентов по ВАШ, а также улучшение функции сустава по опроснику WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index). Методика применялась пациентам с анамнезом неэффективности консервативного лечения не менее 3 месяцев.

Цель исследования. Оценить и сравнить ближайшие, среднесрочные и отдалённые результаты ЭВПА и комплексного консервативного лечения у больных ОА коленного сустава III стадии.

Материал и методы. В исследование были включены больные ОА коленного сустава, которым по объективным и субъективным причинам было невозможно осуществить хирургическое вмешательство. Им проводилось консервативное лечение различными курсами, включающими нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), лечебную физкультуру (ЛФК), физиотерапию, инъекции гиалуроновой кислоты, глюкокортикоидов (ГКС), PRP-терапию. Однако план лечения нередко составлялся эмпирически и не носил комплексного характера. При неэффективности одних методов и препаратов внесистемно назначались другие и т. д. У данных пациентов эффекта от проводимой терапии не отмечалось более 3 месяцев, поэтому они обратились в нашу клинику.

Таблица 1. Демографические, анамнестические и клинические характеристики больных

Характеристика	1-я группа	2-я группа
Возраст (лет)	62,8±6,8	63,6±7,2
Женщины	29	31
Мужчины	14	14
ИМТ (%)	35,2	33,1
Продолжительность предшествующего консервативного лечения остеоартрита (мес.)	3,9	3,3
Остеоартрит III стадии	43	45

Таблица 2. Ортопедическая характеристика больных, включённых в исследование

Характеристика	1-я группа	2-я группа
Прихрамывание на больную конечность	8	12
С опорой на трость	19	18
С помощью костылей	7	8
С ходунками	2	1
Активное сгибание	35–40°	25–30°
Активное разгибание	10–15°	5–10°
Пассивное сгибание	20–25°	20–25°
Пассивное разгибание	3–5°	0°
О-образная деформация нижних конечностей	35	31
Х-образная деформация нижних конечностей	3	5
Признаки синовита коленного сустава	27	24
Локализация боли в суставе:		
медиальная	37	36
латеральная	4	6
комбинированная	2	3
Иррадиация боли	4	7

Больные были разделены на две группы: 1-я группа — 43 пациента, которым осуществлена ЭВПА на 45 суставах в период с февраля 2020 года по июль 2023 года; 2-я группа — 45 пациентов, которым проведено комплексное консервативное лечение согласно клиническим рекомендациям ассоциации ревматологов России [12].

Критерии невключения в 1-ю группу:

- острая почечная недостаточность (ОПН);
- хроническая почечная недостаточность (ХПН) 3–5 стадии;
- острая печёночная недостаточность;
- хроническая печёночная недостаточность 2–4 стадии;
- коагулопатии;
- флотирующий тромбоз нижней конечности;
- остеонекроз в области коленного сустава;
- местная инфекция;

- злокачественные новообразования в области коленного сустава;
- язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) в острой фазе;
- тяжёлое состояние пациента в связи с сопутствующими заболеваниями.

Критерии невключения пациентов во 2-ю группу:

- ЯБЖ в острой фазе;
- ОПН;
- ХПН 4–5 стадии;
- онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек и печени;
- острая печёночная недостаточность;
- хроническая печёночная недостаточность 3–4 стадии;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (2–4 функциональный класс (ФК) по NYHA);

- период после аортокоронарного шунтирования;
- геморрагический инсульт;
- тяжёлое состояние пациента в связи с сопутствующими заболеваниями.

Пациенты, не включённые в исследование в связи с тяжестью и нестабильностью заболеваний, направлялись к профильным специалистам с рекомендациями по применению определенных методов лечения, не обостряющих течение основного заболевания.

Больные обеих групп проходили плановое обследование в условиях поликлиники, включающее в себя: анализы крови (клинический и биохимический), ревмопробы, рентгенографию коленного сустава в прямой и боковой проекциях. Для проведения ЭВПА пациентам 1-й группы проводили дополнительные обследования: коагулограмму, RW, HBsAg, HCV, ВИЧ, группу крови, Rh, общий анализ мочи, флюорографию, электрокардиограмму, ультразвуковое исследование вен и артерий нижних конечностей.

Степень поражения суставов определялась по шкале Kellgren–Lawrence (K–L) [13] и соответствовала III стадии в обеих группах.

Выбраны следующие временные точки изучения результатов лечения: через 7 дней, 1, 6, 12 и 24 месяца после операции/начала консервативного лечения, при этом болевой синдром оценивали по шкале ВАШ, функцию сустава — по опроснику WOMAC (3 категории, включающие в себя 24 вопроса, каждый из вопросов оценивался по шкале от 0 до 100 мм). Оценку результатов инструментальных методов проводили по данным МРТ в соответствии с протоколами WORMS (Whole-Organ Magnetic resonance imaging Score) [14] на всех этапах наблюдения. Для этого из каждой группы были определены по 10 человек, схожих по возрасту, ИМТ и полу.

Демографические, анамнестические, клинические характеристики и ортопедический статус больных при первичном обращении представлены в таблицах 1 и 2.

Ввиду мультиморбидного состояния больных для проведения комплексной консервативной терапии мы разделили их дополнительно на 2 подгруппы: подгруппу А и Б.

В подгруппу А вошёл 21 пациент с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями: ожирение 3 степени, гипертоническая болезнь (ГБ) 3 стадии, ЯБЖ или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа, ХПН 1–3 стадии, хроническая печёночная недостаточность 1–2 стадии, ХСН (1 ФК по NYHA), онкологические заболевания. Больные данной подгруппы имели высокие средние показатели боли по шкалам ВАШ (73,3±15,4 мм) и WOMAC (боль 50,2±6,1 мм, скованность 60,7±9,3 мм, затруднение повседневного самообслуживания 54,2±6,7 мм), что отрицательно от-

ражалось на качестве жизни. Ходьба на дистанции более 200 м вызывала проблемы. Преобладающее число (22 человека) пациентов использовало дополнительные средства опоры при передвижениях в виде трости, костылей или ходунков. Основу данной подгруппы составили больные пожилого и преклонного возраста.

В подгруппу Б вошли 24 пациента с менее тяжёлыми хроническими заболеваниями: ожирение 1–2 степени, ГБ 1–2 стадии, гастрит, СД 2 типа без применения инсулина. Эти пациенты имели менее выраженные показатели боли по ВАШ (61,8±11,4 мм) и WOMAC (боль 41,4±5,6 мм, скованность 48,9±8,6 мм, затруднение повседневной жизни 43,0±11,06 мм). У большинства больных при ходьбе отмечалось нарушение походки в виде хромоты. Использование средств дополнительной опоры имело место только в 6 случаях (5 — с помощью трости, 1 — с помощью костылей). Пациенты данной подгруппы имели более молодой возраст (трудоспособный возраст) по сравнению с подгруппой А.

Нами был проведён сравнительный анализ показателей групп на всех этапах исследования с использованием методов параметрической статистики. Независимые выборки демонстрировали различия, которые рассчитывались с использованием t-критерия и дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA). Определялись соотношения межгрупповой и внутригрупповой дисперсий в измеряемых данных. Показателем изменчивости служила сумма квадратов отклонения полученных значений от среднего. Общая сумма квадратов SSTotal раскладывалась на межгрупповую сумму квадратов SSBG и внутригрупповую сумму квадратов SSWG с использованием формулы:

$$SSTotal = SSBG + SSWG.$$

Межгрупповая и внутригрупповая дисперсии служили оценкой одной и той же дисперсии и были равны.

Межгрупповое число степеней свободы находят по формуле:

$$vBG = m - 1,$$

где m — число групп.

Внутригрупповое число степеней свободы — по формуле:

$$vWG = n - m,$$

где n — количество наблюдений в каждой из групп.

Степень образовавшейся связи между двумя заданными переменными устанавливали, применяя коэффициент корреляции Пирсона и Спирмена. Методы непараметрической статистики также были использованы в работе.

Сопоставляли каждый из признаков ранг по возрастанию или убыванию. Определяли разности рангов каждой пары сопоставляемых значений (d).

Возводили в квадрат каждую разность и суммировали полученные результаты. Вычисляли коэффициент корреляции рангов по формуле:

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

где d — разность между рангами по двум переменным; n — количество ранжируемых наблюдений.

Затем определяли статистическую значимость коэффициента с помощью t -критерия, рассчитанного по формуле:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

где r — коэффициент корреляции, n — число коррелирующих признаков.

Лечение больных 1-й группы. В стационаре проводился клинический и физикальный осмотр для определения триггерных зон сустава.

В начальный период внедрения технологии применяли метод, разработанный и описанный Okuno Y. и соавт. [16], заключающийся в следующем: в условиях рентгенооперационной, в положении больного лёжа на спине, под местной анестезией осуществляли пункцию бедренной артерии в паховой области с установлением интродьюсера. Интраартериально вводили стандартную дозу гепарина 5000 ЕД. Через проводник перемещали катетер до уровня средней и нижней трети бедра, после чего выполняли ангиографию конечности в прямой проекции в целях определения расположения всех ветвей подколенной артерии (рис. 1).

Путём пальпации коленного сустава уточняли локализацию болезненных участков и, соответственно, на ангиограмме определяли актуальные (целевые) ветви, их кровоснабжающие. По выбранным ветвям смещали катетер дистальнее уровня кожных ответвлений и проводили ангиографию в целевых ветвях для выявления патологически новообразованной сосудистой сети, визуализируемой в виде «туманного облака» (рис. 2А). После обнаружения патологических сосудов проводили их эмболизацию. В качестве эмболизирующего агента использовали препарат имипинем+циластатин, в котором содержатся нерастворимые частицы диаметром 10–70 микрон. У больных с аллергическими реакциями на антибиотик использовали эмбосферы Embozen размером 75 микрон. Выбранные сферы смешивали с неионным низкоосмолярным мономерным йодированным рентгеноконтрастным средством и вводили в просвет сосуда до окклюзии (рис. 2В). Далее катетер удаляли и проводили гемостаз путём ручного сдавливания артерии в области прокола в течение 20 минут с последующей установкой давящей повязки либо использовали устройство закрытия артериального доступа.

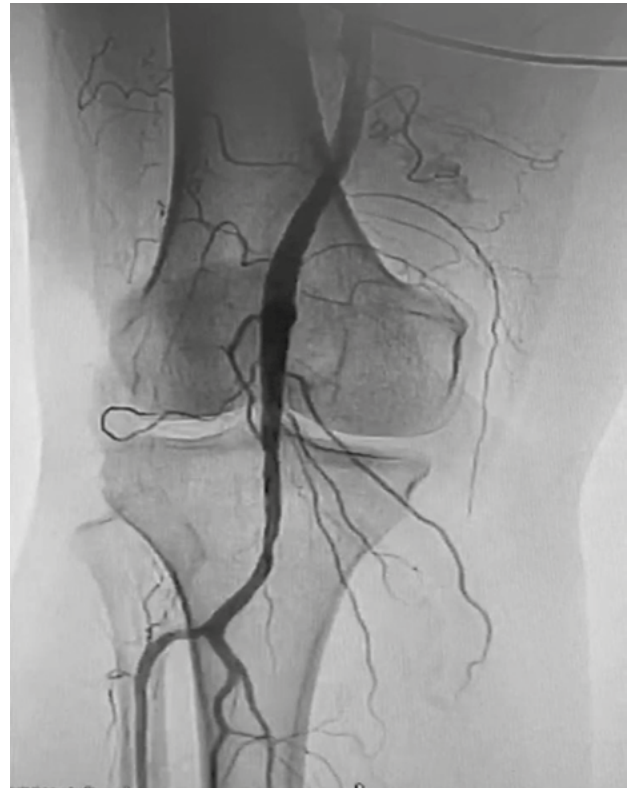
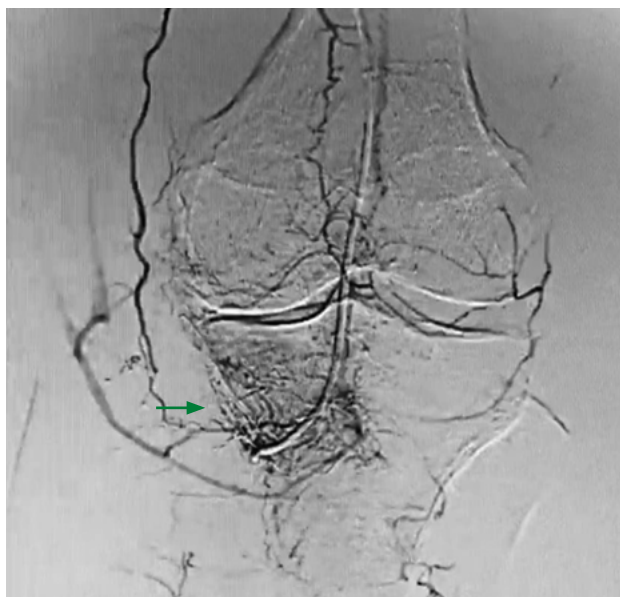


Рис. 1. Определение всех ветвей подколенной артерии

При анализе первых проведённых миниинвазивных операций (технического исполнения и результатов) у некоторых больных наблюдали нецелевую эмболизацию и, вследствие этого, — ишемию кожных покровов в области коленного сустава и дистальнее (рис. 3). Мы пришли к мнению, что причиной такого состояния оказалось использование более мобильных эмбосфер диаметром менее 0,25 диаметра соответствующей ветви сосуда на выбранном ранее уровне эмболизации.

В связи с этим технология ЭВПА была усовершенствована. При выборе целевой артерии катетер проводили, обходя все подкожные ветви, до его тугопроточимости. На этом уровне измеряли размер сосуда по диаметру дистального конца катетера. Применяемые эмболизирующие агенты состоят из различных материалов, в основу которых могут быть включены этанол, желатиновая губка, поливиниловый спирт, спирали, полимерные микросферы. Оптимальными по физическим характеристикам и химическим свойствам (для технического применения в разработанной методике) оказались сферы, насыщаемые поливиниловым спиртом и увеличивающиеся в объёме. Подбирали размер сфер, который равен от 0,25 до 0,35 диаметра соответствующей ветви сосуда на выбранном ранее уровне. Далее смешивали их с йодированным



A



B

Рис. 2. Ангиограмма коленного сустава в прямой проекции:

A — до эмболизации; B — после эмболизации

контрастным веществом метризоат и вводили в сосуд порционно, медленно, градационно, при необходимости — с контролируемым нарастанием темпа. Во время этой манипуляции сферы начинали увеличиваться в размерах вплоть до максимального уже в просвете сосуда, благодаря чему частицы фиксировались плотнее, и риск рефлюкса сводился к минимуму. Также этому способствовало то, что катетер устанавливался ниже всех подкожных ответвлений, до тугопроходимости, и это месторасположение предохраняло от рефлюкса



Рис. 3. Последствия нецелевой эмболизации

сфер. Далее проводили контрольную ангиографию в целях выявления степени окклюзии ветви, обеспечивающей кровоснабжением триггерную зону, и операцию завершали по традиционной методике. В процессе освоения этапов хирургического вмешательства приходилось сталкиваться с техническими сложностями, одной из которых была труднодоступность устья целевой ветви из-за её малого калибра. В этих случаях применяли коронарный проводник, проводимый в самые мелкие ответвления, в который с принудительным усилием устанавливали микрокатетер и вводили эмболизирующий агент. Для его жёсткой фиксации и профилактики миграции проводник углубляли максимально дистально в целевую ветвь артерии. У 3 больных отмечалось нетипичное расположение устья артерии под острым углом. В этих случаях кончик проводника загибали под необходимый угол, что позволяло успешно провести все этапы операции.

Усовершенствованная и применённая технология позволила более точно осуществить локальную эмболизацию, использовать меньшее количество сфер и снизить риск их рефлюкса из просвета сосуда в кожные ветви за счёт отсутствия просвета между катетером и стенками сосуда.

При выписке пациентам даны консультации относительно их заболевания и рекомендации по изменению образа жизни и питания, разъяснены факторы, влияющие на прогрессирование патологического процесса и рецидив болевого синдрома. Назначены симптом-модифицирующие препараты медленного действия курсами 2 раза в год, а также произведён индивидуальный подбор упражнений ЛФК для ежедневного применения с учётом хронических заболеваний и конституционных особенностей пациента в целях укрепления мышечного каркаса нижних конечностей и увеличения мобильности суставов.

Лечение больных 2-й группы. Применённая программа консервативного лечения включала 3 раздела [1].

1. Нефармакологические методы:

- повышение уровня знаний у больных о данном заболевании;
- снижение массы тела (консультации врача-диетолога и эндокринолога);
- ЛФК для укрепления мышц нижних конечностей;
- ортопедическое сопровождение (индивидуальные стельки, дополнительные средства опоры, ортезы на коленные суставы);
- физиотерапия.

2. Симптоматические лекарственные средства быстрого действия:

- НПВП;
- трансдермальные формы НПВП (гели, мази);
- интраартикулярное введение препаратов ГКС;
- опиоидные анальгетики.

3. Симптомомодифицирующие препараты медленного действия:

- хондроитин сульфат или глюкозамин сульфат;
- ингибиторы интерлейкина-1 (IL-1) для снятия воспаления;
- неомыляемые соединения авокадо и сои;
- стронция ранелат;
- препараты гиалуроновой кислоты.

Лечение подгруппы А. При назначении курса терапии обращали внимание на объём и характер ранее проведённого лечения, которое длилось минимум 3 месяца и не принесло эффекта. Учитывая, что первоочередной целью для пациентов было купирование болевого синдрома, в применяемый комплекс одновременно включали препараты и процедуры из трёх упомянутых выше разделов. При назначении симптоматических лекарственных препаратов имели в виду нежелательные явления (НЯ), приводящие к обострению хронических заболеваний.

▪ Базовым курсом терапии симптоматических лекарственных средств быстрого действия НПВП в инъекционной и пероральной форме назначали высокоселективные ингибиторы циклооксигеназы-2 в невысоких дозировках, чтобы не спровоцировать обострения хронических заболеваний ЖКТ и сердечно-сосудистой системы: лорноксикам внутривенно капельно 8 мг + 200 мл 0,9% NaCl 1 раз в день 5 дней и целекоксиб 100 мг, 1 капсула 2 раза в день, 7 дней. При незначительном уменьшении показателей боли не менее 50 мм по ВАШ курс инъекционного препарата продлевался на 5 дней, а пероральная форма — на 14 дней. По уменьшении выраженности болевого синдрома отменялась инъекционная форма НПВП и снижалась дозировка перорального препарата до 100 мг 1 раз в день — препарат применялся до купи-

рования болевого синдрома либо снижения показателей боли до 20–30 по ВАШ, но не более 4 недель. На фоне приёма препарата НЯ пациенты не отмечали. На весь курс приёма НПВП назначался ингибитор протонной помпы в полной суточной дозировке (омепразол 40 мг, 1 капсула 1 раз в день).

- Применялись трансдермальные формы НПВП: ацеклофенак в виде геля на поражённый сустав. Для усиления проводимости препарата использовался 25% раствор димексида: пропитанная им марлевая салфетка прикладывалась поверх нанесённого геля и создавала герметичные условия. Данный компресс применялся по 1 ч 2 раза в день, курсом в 21 день.
- В первые дни лечения в целях купирования остро выраженного болевого синдрома (ВАШ 60 мм и выше) или синовита проводили внутрисуставные инъекции ГКС: дипромета, не более 2 инъекций в год, учитывая препараты ГКС, вводившиеся в ранее проводимых лечених. Пациентам с СД, почечной и печёночной недостаточностью инъекции ГКС не проводили в связи с риском ухудшения их состояния, а назначали слабые пероральные опиоиды: трамадол 1 таблетка по 100 мг 2 раза в день, не более 10 дней; при снижении болевого синдрома дозировка препарата снижалась либо производилась его отмена.
- Из симптомомодифицирующих препаратов медленного действия применяли инъекционную форму препарата Амбене Био. В его состав помимо хондроитина сульфата входят 15 аминокислот, пептиды, микро- и макроэлементы. Производится он путём биоэкстракции, что позволяет вместить 100 мг действующего вещества в 1 мл, а технологии нано- и ультрафильтрации позволяют добиться высокой чистоты действующих веществ и повысить синергию их симптоматического и патогенетического действия. Амбене Био в рамках исследования вводили внутримышечно 1 мл, 1 раз в день, курсом в 20 дней. Однако стоит отметить, что у данного препарата имеется режим дозирования по 2 мл через день, курсом 10 инъекций, что может быть фактором, повышающим приверженность пациентов к лечению. Последний момент особенно важен, учитывая фактически «пожизненный» режим терапии пациентов с ОА ввиду хронического прогрессирующего характера заболевания. В год проводили 2 курса препаратом Амбене Био, либо препарат мог быть заменен на 2 курса пероральных форм хондроитина сульфата (Амбене Хондро).
- При снижении болевого синдрома и купировании явлений синовита для сохранения достигнутого результата всем больным проводили инъекции препарата гиалуроновой кислоты: 1% гиалуронат натрия 20 мг/2 мл, с длительным курсом введения (1 инъекция 1 раз в 7 дней № 5).

При определении реабилитационных мероприятий комплекса учитывали, что гиподинамия, избыточная иммобилизация и тем более полная обездвиженность вредны для пациентов данной подгруппы.

Учитывая мультиморбидное состояние, возраст больных и клинические проявления ОА занятия лечебной гимнастикой (ЛГ) в данной группе преимущественно проводили индивидуально. Упражнения были адаптированы к потребностям, толерантности к физической нагрузке и предпочтениям каждого пациента. Исключалась ударная нагрузка и большие перерывы в занятиях, обеспечивалась максимальная приверженность для мотивации пациента. Больным применяли лёгкую физическую активность, которая помимо механических и функциональных улучшений способствовала снижению риска дальнейшего прогрессирования и обострения сопутствующих заболеваний (диабета, сердечно-сосудистых и т. д.), а также улучшению настроения и социальной самооценки.

Включены следующие мероприятия:

- ЛФК — индивидуально, занятия начинались в палате, исходное положение — лёжа на спине или на боку; назначались динамические и статические упражнения для мелких и средних мышечных групп нижних и верхних конечностей в соотношении 3:1. Количество повторов 3–5 раз. Проводилась дыхательная гимнастика, назначались статические и динамические дыхательные упражнения. Занятия ЛГ проводились под контролем измерения пульса и артериального давления (АД) до и после занятий. Время проведения 10–15 минут. Затем после улучшения состояния (уменьшение болевого синдрома, снижение отёка в области коленного сустава, улучшение мобильности пациента в пределах палаты и т. д.) пациент переводился для проведения индивидуальной ЛГ в зал ЛФК. Добавлялись специальные корригирующие упражнения для поражённого сустава, увеличивалось количество повторов и подходов. Время занятия ЛГ составляло 20–30 минут с учётом специальных укладок.
- В данный период назначали физиотерапевтическое лечение: переменное магнитное поле на область поражённого сустава, время процедуры составляло 15–20 минут; фонофорез с гидрокортизоном, курс — 3–5 процедур, в дальнейшем с переходом на мазь с содержанием НПВП, курс — до 10–15 процедур; лазеротерапия — в период ремиссии, курс — 10–12 процедур.
- Классический лечебный массаж у данной категории больных не назначался, учитывая сопутствующую патологию.
- При использовании больным средств опоры проводилось обучение ходьбе с помощью трости или

костылей, распределяя правильно нагрузку тела на дополнительную опору, формируя навык правильной ходьбы.

- У данной категории больных активно применялась эрготерапия на специальных установках и стендах в целях формирования навыка самообслуживания и адаптации в повседневной жизни.

Лечение подгруппы Б. Комплекс применённых медикаментозных мероприятий включал те же вышеописанные пункты. В то же время, в отличие от подгруппы А, НПВП назначались в более высоких дозировках, что позволило снизить выраженность болевого синдрома, не прибегая к блокадам ГКС или опиоидным анальгетикам. Назначался лорноксикам внутривенно капельно 8 мг + 200 мл 0,9% NaCl 2 раза в день, 5 дней, цефекоксиб в пероральной форме, 200 мг, 1 капсула 2 раза в день, 14 дней. Затем дозировка лорноксикама снижалась до 8 мг в сутки, а цефекоксиба — до 200 мг в сутки, до купирования болевого синдрома либо понижения боли до целевых значений шкалы ВАШ 20–30 мм, но не более 4 недель. Также назначался омепразол 40 мг, 1 капсула 1 раз в день, на весь период применения НПВП.

Применение более высоких дозировок на раннем этапе избавило от проявлений синовита у 18 больных, что позволило провести курс инъекций гиалуроновой кислоты на раннем этапе лечения. И только в 6 наблюдениях (синовит не купировался) пришлось предварительно прибегнуть к внутрисуставному введению ГКС.

Реабилитационные мероприятия включали более динамичные занятия ЛГ, инвазивное физиолечение, а также классический массаж.

- ЛФК проводили в зале малогрупповым методом или индивидуально. В занятия включались общеразвивающие и специальные упражнения для мелких, средних и крупных мышц нижних и верхних конечностей, туловища. Из специальных упражнений выполняли специальные укладки для поражённого сустава с экспозицией 10–15 минут. В комплекс ЛГ входили динамические и статические упражнения для поражённой нижней конечности в соотношении 3:1. Количество повторов каждого упражнения варьировалось от 5 до 8 раз, количество подходов — 1–3. Время проведения ЛГ 15–20–35 минут, без учёта специальной укладки для поражённого коленного сустава. Процедура ЛГ проводилась под контролем измерения пульса и АД до и после процедуры. Больные проходили от 5–6 занятий на петлевом комплексе, представляющем собой многофункциональную систему. Метод работы на нём основан на принципе антигравитации, что способствует уменьшению болевого синдрома и улучшению функции сустава.

Таблица 3. Результаты лечения больных в обеих группах

Опросник WOMAC	Группы	До лечения	7 дней	1 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.
Категория 1-я. Боль (всего в %)	1-я	47,96	18,28	12,78	10,78	10,4	12,64
	2-я	45,82	28,92	18,54	15,34	32,24	28,44
При ходьбе по ровной поверхности	1-я	66,2	31,2	25,2	23,1	22,0	25,4
	2-я	63,8	47,2	31,5	28,7	50,2	45,4
При подъёме или спуске по лестнице	1-я	68,2	32,4	26,3	23,7	22,3	27,1
	2-я	65,4	48,8	32,5	28,9	51,0	47,1
Нарушающая сон	1-я	31,4	8,8	1,2	1,0	1,0	1,8
	2-я	30,1	10,41	2,6	1,5	21,3	11,7
В положении сидя или лёжа	1-я	31,4	8,8	1,2	1,0	1,0	1,8
	2-я	30,1	10,4	2,6	1,5	21,3	11,7
В положении стоя (прямо)	1-я	42,6	10,2	7,3	6,1	5,7	7,1
	2-я	39,7	28,4	23,5	16,1	27,4	26,3
Категория 2-я. Скованность (всего в %)	1-я	57,75	17,25	13,2	11,15	12,3	15,65
	2-я	54,85	26,2	20,3	17,2	35,95	26,6
После утреннего пробуждения	1-я	61,1	18,3	15,1	12,7	14,6	19,2
	2-я	57,4	27,8	21,3	18,7	34,5	26,7
После короткого отдыха	1-я	54,4	16,2	11,3	9,6	10,0	12,1
	2-я	52,3	24,6	19,3	15,7	37,4	26,5
Категория 3-я. Затруднение в повседневной деятельности (всего в %)	1-я	49,8	22,51	16,72	12,73	14,99	16,16
	2-я	47,75	32,78	24,77	20,27	35,2	31,74
При спуске по лестнице	1-я	65,2	30,1	24,7	21,4	22,9	23,1
	2-я	61,5	44,2	31,1	26,2	49,1	45,2
При подъёме по лестнице	1-я	66,1	30,6	25,2	21,1	23,0	23,5
	2-я	63,2	47,5;	30,1	26,3	50,3	42,5
При подъёме из сидячего положения	1-я	42,9	21,6	17,4	12,9	15,1	16,7
	2-я	41,1	30,9	25,6	20,5	32,3	26,1
Стоя	1-я	41,4	10,1	6,8	5,1	5,4	6,9
	2-я	39,5	25,1;	19,5	15,2	26,2	24,6
При нагибании к полу	1-я	32,1	7,2	4,3	3,3	3,5	3,9
	2-я	30,2	21,3	15,2	11,5	22,1	19,0
При ходьбе по ровной поверхности	1-я	61,8	29,4	23,1	18,2	20,4	23,3
	2-я	62,4	46,1	31,2	27,8	48,0	42,1
При входе или выходе из транспорта	1-я	60,2	30,1	23,7	20,2	21,4	22,3
	2-я	59,7	43,1	30,2	24,3	48,5	43,7
При ходьбе за покупками	1-я	63,7	31,2	24,6	20,1	21,5	23,9
	2-я	62,9	45,1	32,4	27,1	50,3	47,4
При надевании носков	1-я	42,4	19,2	10,3	7,4	8,2	8,7
	2-я	39,9	27,4	19,1	15,8	26,9	24,7
Вставая из положения лёжа	1-я	40,2	21,1	16,5	11,6	14,2	15,4
	2-я	38,6	28,9	22,6	18,5	29,3	27,2
При снятии носков	1-я	42,1	19,1	9,9	7,7	8,3	8,9
	2-я	40,2	27,9	20,3	16,1	27,7	25,2

Опросник WOMAC	Группы	До лечения	7 дней	1 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.
Лёжа в кровати	1-я	24,7	4,8	1,1	0,8	1,0	1,3
	2-я	21,5	10,1	5,8	3,3	6,3	6,1
Заходя или выходя из ванны	1-я	61,2	32,3	23,2	20,4	21,7	22,9
		60,2	48,2	31,4	25,6	48,7	44,2
Сидя	1-я	25,2	5,3	1,3	0,9	1,2	1,5
	2-я	22,1	11,2	6,4	4,2	6,7	5,8
Садясь на унитаз или вставая с него	1-я	42,5	21,2	17,1	12,5	15,5	16,9
	2-я	41,4	31,3	25,2	20,1	31,9	26,7
Выполняя тяжёлую домашнюю работу	1-я	74,3	39,2	30,1	27,5	28,8	31,5
	2-я	71,1	55,8	43,6	34,2	52,6	48,9
Выполняя лёгкую домашнюю работу	1-я	60,6	30,2	25,1	22,4	22,8	24,1
		56,4	42,1	31,4	27,2	41,5	40,2

Таблица 4. Характеристика динамики болевого синдрома по шкале ВАШ (%)

Группы	Срок оценки					
	До операции	7 дней	1 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.
1-я	69,4	25,2	19,6	15,38	18,4	22,17
2-я	67,8	46,6	33,2	26,53	48,2	37,4

- Физиотерапия была представлена одним-двумя физическими факторами, сочетающимися между собой. В разных схемах назначалось переменное магнитное поле, фонофорез с НПВП, лазеротерапия на область поражённого коленного сустава, ударно-волновая терапия, нейростимуляция.
- Классический лечебный массаж назначался всем пациентам по щадящей методике — 10–12 процедур ежедневно или через день.

Больным при наступлении рецидива болевого синдрома проводили повторный курс консервативного лечения в обеих подгруппах.

Результаты. В таблице 3 представлены средние значения полученных результатов лечения больных из обеих групп.

При анализе полученных результатов можно отметить, что пациенты 1-й группы изначально имели более высокие значения боли, скованности сустава и затруднённости в повседневной жизни. В раннем периоде наблюдения (7 дней с момента начала лечения) имело место выраженное снижение показателей.

Так, боль в 1-й группе понизилась до средней отметки 18,28 мм, а во 2-й — до 28,92 мм, скованность сустава в 1-й группе составила 17,25 мм, во 2-й — 26,2 мм, затруднение повседневной жизни в 1-й группе — 22,51 мм, во 2-й — 32,78 мм. Однако уже через месяц с начала лечения данные в обеих группах практически сравнялись, при этом тенденция снижения значений по всем показателям у больных 1-й группы

продолжалась. Аналогичная динамика наблюдалась при обследовании и через 6 месяцев.

К 12 месяцам наблюдения у всех пациентов во 2-й группе отмечалось выраженное повышение средних цифровых значений боли с 15,34 до 32,24 мм, скованности — с 17,2 до 35,95 мм, затруднённости в повседневной жизни — с 20,27 до 35,2 мм, что потребовало повторного курса лечения, в то же время у больных 1-й группы эффективность лечения сохранялась, при этом боль соответствовала 10,4 мм, скованность — 12,3 мм, затруднённость в повседневной жизни — 14,99. На 24-й месяц наблюдения у больных 1-й группы количественное значение болевого синдрома несколько увеличилось: боль (средние значения) — 12,64, скованность сустава — 15,65, затруднения в повседневной жизни — 16,16. У пациентов 2-й группы на фоне проведённого повторного курса лечения и с учётом периода замеров данных (год с момента повторного лечения) показатели были незначительно ниже показателей наблюдения в период 12 месяцев.

Таким образом, у больных 1-й группы удалось добиться качественного улучшения состояния сразу после осуществления ЭВПА в раннем периоде наблюдения, в отличие от 2-й группы. Более того, сохранение стабильного эффекта в период наблюдения позволило избежать дополнительных лечебных мероприятий. У 2-й группы снижение показателей боли протекало медленней и постепенно, что при-

Таблица 5. Дисперсионный (ANOVA Краскела–Уоллиса) и парный сравнительный анализ структур коленного сустава в обеих группах

Оценка по WORMS	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=45)
Гиалиновый хрящ H (2, n=88) =26,41, p=0,0001	10,8±1,30	11,37±3,86 p<0,025*
Трабекулярный отёк H (2, n=88) =21,31, p=0,0001	35,4±12,30	40,56±15,26 p<0,05*
Субхондральные кисты H (2, n=88) =5,79, p=0,22	10,6±3,65	7,00±4,48
Субхондральный склероз H (2, n=88) =14,83, p=0,005	25,4±16,88	30,70±17,52 p<0,05*
Остеофиты H (2, n=88) =11,56, p=0,02	22,2±6,30	37,41±14,96 p<0,05
Мениски H (2, n=88) =13,61, p=0,009	12,6±7,13	12,37±8,71 p<0,005
Связки H (2, n=88) =6,58, p=0,16	13,4±1,34	12,96±1,23
Синовит H (2, n=88) =26,41, p=0,0001	10,8±1,30 / p<0,005	11,37±3,86 p<0,025

Примечание: * — различия между соответствующими группами статистически значимы

вело к значимому облегчению состояния пациентов на более поздних сроках.

Отмечалось значительное снижение средних показателей ВАШ на всех этапах наблюдения: в 1-й группе с 69,4 до 25,2; 19,6; 15,38; 18,4; 22,17 по сравнению с умеренной аналогичной динамикой во 2-й группе — от 67,7 до 46,6; 33,2; 26,53; 48,2; 37,4 (см. табл. 4).

Статистическая характеристика полученных результатов представлена в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, на фоне значительного снижения болевого синдрома и улучшения качества жизни больных оценка WORMS показала, что за 2 года наблюдения состояние как коленного сустава в целом, так и отдельных хондральных и костных структур практически осталось на прежнем уровне во всех группах, то есть прогрессирования патологического процесса не наблюдалось. Отмечались незначительная градиционная дегенерация гиалинового хряща сустава, умеренное уменьшение трабекулярного отёка, образование единичных субхондральных кист. Значимой разницы в исследовании состояния кортикальной кости не выявлено. Однако выявлен умеренный рост остеофитов сустава. В тканях менисков произошла незначительная дегенерация хряща, состояние связочного аппарата не изменилось, при этом наблюдалось уменьшение воспаления периастикулярных тканей сустава. Отметим, что у больных 1-й группы по сравнению со 2-й на ранних сроках исследования отмечалось более значительное уменьшение явлений воспаления мягких тканей и снижение трабекулярного отёка.

На фоне значительного снижения болевого синдрома и улучшения качества жизни больных оценка WORMS показала, что за 2 года наблюдения состояние как коленного сустава в целом, так и отдельных хондральных и костных структур практически осталось на прежнем уровне во всех группах, то есть прогрессирования патологического процесса не наблюдалось

Значимых различий показателей остальных структур в промежутках исследования по WORMS не выявлено.

Осложнения. За время наблюдения за пациентами 1-й группы встречались следующие осложнения, хотя было бы правильнее их назвать нежелательными явлениями.

На начальном этапе исследования, до внедрения усовершенствованной оригинальной методики проведения ЭВПА, отмечалась ишемическая пигментация кожи на целевой конечности у 12 пациентов, однако в дальнейшем она проявилась лишь у 1 больного из-за сложности доступа в целевую ветвь артерии во время операции. Также в этот период в 1 случае выявилось чувство онемения по медиальной поверхности коленного сустава, связанное с неселективной эмболизацией при применении эмбосфер мелкого диаметра, 7 человек отмечали образование подкожных гематом в области артериального доступа поверхностной бедренной артерии. Данные больные отличались наличием выраженной прослойки подкожно-жировой клетчатки, что затрудняло определение анатомической области прохождения поверхностной бедренной артерии. Все эти осложнения купировались самостоятельно в течение 1 месяца.

Осложнений у пациентов 2-й группы при проведении консервативных курсов лечения не наблюдалось.

Обсуждение. Лечение больных с запущенными стадиями ОА коленного сустава — достаточно сложная задача. У пациентов с III стадией поражения сустава по K-L применением консервативных тактик лечения зачастую не удаётся добиться желаемого результата в уменьшении болевого синдрома. Хирургические методы показаны не всем пациентам по ряду причин, связанных с физическим состоянием организма пациента, а некоторые больные эмоционально не готовы к операции. Также тяжело купируемый болевой синдром при III стадии ОА сильно снижает качество жизни и эмоциональный фон пациента. Выполненное исследование показало, что ЭВПА и рационально проведённое комплексное консервативное лечение согласно клиническим рекомендациям позволяет достигнуть положительных клинических результатов в виде уменьшения болевого синдрома, улучшения ортопедического статуса пациента и в целом качества жизни. Однако, несмотря на достаточную эффективность комплексной терапии в соответствии с новейшими рекомендациями в лечении ОА и использование современных медикаментов, по данным ВАШ и WOMAC, после ЭВПА удаётся добиться снижения болевого синдрома, улучшения и стабилизации функции сустава на более ранних сроках, чем у пациентов при консервативном лечении, при этом и длительность достигнутого эффекта значительно больше. Более

того, положительный результат от консервативного лечения снизился к концу первого года наблюдения, и у всех пациентов произошёл рецидив боли, что потребовало повторного курса лечения, в то время как в 1-й группе у большинства больных эффект от процедуры сохранялся на протяжении всего исследования, и только в 4 наблюдениях произошёл рецидив боли, а в 7 случаях отмечалось незначительное её повышение. Причиной рецидива болевого синдрома и его усиления у пациентов 1-й группы могли быть такие факторы как небольшие травмы, полученные в быту, ненормированная физическая активность при ИМТ более 40, повлекшая возобновление воспаления.

Эмболизация ветвей подколенной артерии — миниинвазивная операция, которая может качественно купировать болевой синдром, улучшить качество жизни и активность пациента и стать выходом из сложившейся ситуации для пациентов с данной проблемой.

По данным WORMS, за 2 года у всех пролеченных больных отмечалась незначительная градационная дегенерация тканей коленного сустава. Однако при сравнительной оценке парных выборок после ЭВПА процесс дегенерации тканей сустава прогрессировал менее выражено, чем при консервативной терапии. По-видимому, это связано с более значимым уменьшением трабекулярного отёка и синовиита сустава у пациентов основной группы. Эти данные подтверждают мнение, что воспаление в суставе может приводить к дегенерации тканей сустава [3, 4], стимулирует неангиогенез, а вместе с ним и рост нервов. Предполагается, что дегенеративно изменённые структуры сустава продуцируют поступление провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF- α). Цитокины вызывают боль и генерируют вновь новообразование провоспалительных цитокинов. Хроническое воспаление стимулирует неангиогенез, а вместе с ним и рост немиелинизированных сенсорных нервных волокон по ходу новообразованных сосудов [15–17]. Повышенное количество нервных окончаний приводит к увеличенному поступлению ноцицептивных нейронов, что сказывается на чувствительности тканей, тем самым усиливая болевые ощущения, а выраженная боль приводит к ещё большему образованию провоспалительных цитокинов и далее к неангиогенезу, что приводит к порочному кругу развития болевого синдрома.

Сравнительный анализ результатов нашего исследования с данными Okuno Y. и соавт [11, 18] показал, что по опроснику WOMAC и шкале ВАШ были получены схожие исходы: значимое снижение показателей боли и общих показателей WOMAC в ближайшие сроки после проведения ЭВПА, а также сохранение эффекта на всем протяжении наблюдения, однако показатели

WORMS до ЭВПА и спустя 2 года несколько отличались. За период наблюдения общая оценка средних значений увеличилась с 42,0 до 43,1 [11, 18], в то время как, по нашим данным, она составила 67,2 и 69,3 соответственно. Вероятно, разница обусловлена более высоким ИМТ и степенью поражения суставов у больных в проведённом нами исследовании.

Осложнения, возникшие в результате проведения ЭВПА, малочисленны и не подразумевают риск ухудшения качества жизни пациента или его здоровья,

Разработанный оригинальный способ ЭВПА — перспективная технология, которая позволяет минимизировать число нежелательных явлений. При наличии противопоказаний к её осуществлению для получения положительного эффекта от лечения необходимо применить рациональный комплекс консервативных мероприятий, включающий помимо немедикаментозных средств базисную терапию лекарственными препаратами симптом- и структурно-модифицирующей терапии, которые обладают подтверждёнными данными клинической эффективности и могут повышать приверженность пациентов к лечению за счёт коротких курсов применения

также они купируются самостоятельно, без дополнительных вмешательств.

Выводы. Основываясь на двухлетних наблюдениях за пациентами с выраженным некупируемым болевым синдромом, вызванным остеоартритом коленного сустава III стадии по K–L, эмболизация ветвей подколенной артерии являлась более эффективным методом его устранения, улучшения качества жизни и социальной активности по сравнению с консервативным комплексом, при педантичном и контролируемом применении которого тоже достигаются положительные результаты.

Разработанный оригинальный способ ЭВПА — перспективная технология, которая позволяет минимизировать число нежелательных явлений.

При наличии противопоказаний к её осуществлению для получения положительного эффекта от лечения необходимо применить рациональный комплекс консервативных мероприятий, включающий помимо немедикаментозных средств базисную терапию лекарственными препаратами симптом- и структурно-модифицирующей терапии, которые обладают подтверждёнными данными клинической эффективности и могут повышать приверженность пациентов к лечению за счёт коротких курсов применения.

Литература / References

1. Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018; 44:38–50. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.10.002>
2. Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, Pandit H. Obesity and osteoarthritis. *Maturitas.* 2016; 89:22–28. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.006>
3. Bliddal H. [Definition, pathology and pathogenesis of osteoarthritis]. *Ugeskr Laeger.* 2020; 182(42):V06200477. Danish. PMID: 33046193
4. Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, Tak PP. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain. *Nat Rev Rheumatol.* 2019; 15(6):355–363. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0221-y>
5. Scott CEH, MacDonald DJ, Howie CR. 'Worse than death' and waiting for a joint arthroplasty. *Bone Joint J.* 2019; 101-B(8):941–950. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B8.BJJ-2019-0116.R1>
6. Мурьев В.Ю., Цыгин Н.А., Шутов Е.В., Жучков А.Г., Рукин Я.А. Тотальное эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России.* 2018; 24(2):138–145. [Murylev VYu, Tsygin NA, Shutov EV, Zhuchkov AG, Rukin YaA. Total Hip and Knee Arthroplasty in Patients with Chronic Kidney Disease (Review). *Traumatology and orthopedics of Russia.* 2018; 24(2):38–145. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-2-138-145>
7. Ayril X, Pickering EH, Woodworth TG, Mackillop N, Dougados M. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis—results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis*

- tis Cartilage*. 2005; 13(5):361–7. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.01.005>
8. Pelletier JP, Raynaud JP, Abram F, Haraoui B, Choquette D, Martel-Pelletier J. A new non-invasive method to assess synovitis severity in relation to symptoms and cartilage volume loss in knee osteoarthritis patients using MRI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16 Suppl 3:S8–13. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.06.007>
 9. Walsh DA, Bonnet CS, Turner EL, Wilson D, Situ M, McWilliams DF. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007; 15(7):743–51. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.01.020>
 10. Меджидов К.М., Паршиков М.В., Гинзбург Л.М., Соловьёв Ю.С., Ужахов И.М. Эмболизация артерий в купировании суставной и околоуставной боли: как, когда и у кого? Обзор литературы. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2022; 29(3):307–316. [MedjidovKM, Parshikov MV, Ginzburg LM, Solov'yev YuS, Uzhakhov IM. Embolization of the arteries in the relief of joint and near joint pain: how, when and in whom? *A review*. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2022; 29(3):307–316. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/vto110810>
 11. Okuno Y, Korchi AM, Shinjo T, Kato S. Transcatheter arterial embolization as a treatment for medial knee pain in patients with mild to moderate osteoarthritis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015; 38(2):336–343. <https://doi.org/10.1007/s00270-014-0944-8>
 12. Клинические рекомендации, утвержденные АРР в 2013 г. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии с дополнениями от 2016 г. по диагностике и лечению остеоартрита. Доступно по: <https://rheumatolog.su/science/klinicheskie-rekomendacii/>
 13. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957; 16(4):494–502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
 14. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, Tirman PF, Miaux Y, White D, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004; 12(3):177–90. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2003.11.003>
 15. Ashraf S, Mapp PI, Walsh DA. Contributions of angiogenesis to inflammation, joint damage, and pain in a rat model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(9):2700–10. <https://doi.org/10.1002/art.30422>
 16. Ashraf S, Wibberley H, Mapp PI, Hill R, Wilson D, Walsh DA. Increased vascular penetration and nerve growth in the meniscus: a potential source of pain in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(3):523–9. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.137844>
 17. Mapp PI, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8(7):390–8. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.80>
 18. Okuno Y, Korchi AM, Shinjo T, Kato S, Kaneko T. Midterm clinical outcomes and MR imaging changes after transcatheter arterial embolization as a treatment for mild to moderate radiographic knee osteoarthritis resistant to conservative treatment. *J Vasc Interv Radiol*. 2017; 28(7):995–1002. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.02.033>

Сведения об авторах / Information about the authors:

Паршиков Михаил Викторович — д. м. н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф Российского университета медицины, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Mikhail V. Parshikov** — MD, ScD, Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Disaster Medicine of the Russian University of Medicine, Moscow, Russia — **responsible for contacts**, **parshikovmikhail@gmail.com**, ORCID: 0000-0003-4201-4577; eLibrary SPIN: 5838-4366

Меджидов Камал Магомедалиевич — врач травматолог-ортопед ГБУЗ МО «Домодедовская больница», Московская обл., Домодедово, Россия / **Kamal M. Medjidov** — MD, orthopedic traumatologist of a SBHI MR «Domodedovo Hospital», Moscow region, Domodedovo city, Russia.

Говоров Михаил Викторович — к. м. н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф Российского университета медицины, Москва, Россия / **Mikhail V. Govorov** — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Disaster Medicine of the Russian University of Medicine, Moscow, Russia.

Кузбашева Татьяна Георгиевна — к. м. н., врач лечебной физкультуры, временно не работает / **Tatyana G. Kuzbasheva** — MD, PhD, doctor of physical therapy.

Шерматов Кымбатбек Рустамбекович — к. м. н., врач травматолог-ортопед ГБУЗ МО «Домодедовская больница», Московская обл., Домодедово, Россия / **Kymbatbek R. Shermatov** — MD, PhD, orthopedic traumatologist of a SBHI MR «Domodedovo Hospital», Moscow region, Domodedovo city, Russia.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Рукопись поступила 07.02.2024.*

Использование диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии при эндоскопическом удалении грыжи шейного отдела позвоночника. Клинические наблюдения

Use of diffusion tensor imaging in endoscopic cervical discectomy. Clinical cases

УДК 617-089.844:617.559

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-45-52

Ким В.Э.^{1,2}, Басков А.В.^{2,3}, Гизатуллин Ш.Х.¹, Ситникова И.Ф.^{2,4}

¹ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), Москва, Россия

³Клиника «Ортоспайн», Москва, Россия

⁴ОАО «РЖД-Медицина», Москва, Россия

Резюме. Общемировой тенденцией в спинальной хирургии является минимизация оперативного вмешательства, в первую очередь за счёт применения эндоскопических технологий. Показания к использованию эндоскопического метода лечения расширяются с каждым годом. Так, применение технологии перкутанной эндоскопической поясничной дискэктомии (PELD, percutaneous endoscopic lumbar discectomy) всё чаще становится альтернативой открытому методу лечения. Однако применение эндоскопии на шейном уровне имеет ряд ограничений ввиду особенностей анатомического строения данного сегмента позвоночника. «Золотым стандартом» является передняя цервикальная дискэктомия с последующей фиксацией (ACDF, anterior cervical discectomy and fusion), которая предполагает тотальное удаление диска, дополнительную инструментализацию и сопряжённые с этим риски. Эндоскопия применяется редко, потому что возможности её ограничены лечением радикулопатии и неприменимы при наличии у пациента стеноза, провоцирующего формирование миелопатического очага в спинном мозге. В целях расширения показаний к применению эндоскопии в нашем исследовании в качестве метода диагностики мы использовали диффузионно-тензорную магнитно-резонансную томографию (ДТ МРТ), позволяющую выявить субклинические проявления миелопатии. Опираясь на такие показатели как фракционная анизотропия (ФА), можно выявить формирующийся очаг миелопатии на участке стеноза позвоночного канала и на основании этого применить дифференцированный подход к лечению.

В нашем исследовании было прооперировано 9 пациентов с шейной радикулопатией, из них 3 пациентам выполнено эндоскопическое вмешательство, а 6 — стандартная ACDF. Пациенты с клиническими проявлениями миелопатии были исключены из исследования. Во всех случаях мы получили высокую удовлетворённость лечением. В аналогичной ситуации в большинстве случаев всем пациентам было бы выполнено ACDF, однако ДТ МРТ позволила выявить отсутствие признаков миелопатии, что обеспечило проведение эндоскопического лечения

без опасений проявления миелопатии в ближайшем будущем, а также исключение возможных рисков, которые ассоциированы с открытым лечением. Как показало наше исследование, важным этапом в проведении хирургического вмешательства является предоперационная диагностика с целью выбора адекватного метода лечения. Применение ДТ МРТ решает сразу две задачи: предоставляет рутинные изображения в T2- и T1-режимах, необходимые в качестве операционного ориентира, и оценивает ФА, которая позволяет судить о наличии формирующего очага миелопатии, а также при необходимости визуализировать кортикоспинальные тракты. При выборе эндоскопии как метода лечения шейной радикулопатии важный этап — отбор пациентов, так как данный подход имеет определённые ограничения. Применение эндоскопии при лечении вертеброгенной радикулопатии очень перспективный метод, он соответствует общемировой тенденции в минимально инвазивной хирургии.

Ключевые слова: диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография, эндоскопическая дискэктомия, спондилогенная радикулопатия на шейном уровне, шейный спондилез.

Kim V.E.^{1,2}, Baskov A.V.^{2,3}, Gizatullin Sh.Kh.¹, Sitnikova I.F.^{2,4}

¹Main Military Clinical Hospital named after academician

N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,

Moscow, Russia

³Orthospine Clinic, Moscow, Russia

⁴«RZD-Medicine», Moscow, Russia

Abstract. Minimization of surgical intervention is one of the global trends in spinal surgery, primarily by using endoscopic technologies. The indications for endoscopic treatment are expanding every year. Thus, the application of percutaneous endoscopic lumbar discectomy (PELD) more and more often becomes an alternative for open operation. However, the use of endoscopy on cervical level has a number of limitations due to the peculiarities of anatomical structure in this spinal segment. Anterior cervical discectomy and fusion (ACDF) is currently a gold standard, implying total discectomy, additional instrumentalization, and associated risks. Endoscopy is also rarely used because it is only suitable for the treatment of radiculopathy and inapplicable for patients with stenosis followed by the formation of myelopathic focus in the spinal cord. In order to expand the indications for endoscopic treatment, in the present research we have used diffusion tensor imaging (DTI), allowing to detect subclinical signs of myelopathy. Referring to such parameters as fractional

anisotropy (FA), establishing myelopathic focus can be identified in the region of spinal cord stenosis, and use this for differentiated treatment. In our study 9 patients with cervical radiculopathy have been operated, 3 of them using endoscopic method, and 6 of them treated with standard ACDF. Patients with clinical manifestations of myelopathy were excluded from the study. We have received high satisfaction with treatment in all cases. In a similar situation all patients would have been treated with ACDF in the majority of cases, however, DTI has allowed to detect the absence of myelopathy, thus providing the performance of endoscopic treatment with no fear of future manifestation of myelopathy, as well as to avoid potential risks associated with open surgery. According to our study, presurgical diagnostics is crucial for choosing the adequate surgical treatment. The use of DTI solves two problems at once, as it provides both conventional T2 and T1 images needed for surgical orientation, and estimates FA, suggesting the presence of developing myelopathic focus, and visualize corticospinal tracts if required. Patient selection is an important step in endoscopic treatment of cervical radiculopathy, due to several limitations of this approach. The use of endoscopy in treatment of vertebrogenic radiculopathy is a very perspective method and concurs with the global trend towards minimally invasive surgery.

Keywords: diffusion tensor imaging, endoscopic discectomy, cervical spondilogenic radiculopathy, cervical spondylosis.

Введение. Чрескожная поясничная дискэктомия впервые была описана Р. Камбин и С. Ниджката в 1975 году [1–3]. С тех пор перкутанная эндоскопическая поясничная дискэктомия (PELD, percutaneous endoscopic lumbar discectomy) и её различные модификации рассматриваются как эффективная альтернатива открытым микрохирургическим вмешательствам при диско-радикулярных конфликтах на поясничном уровне [4–16]. Однако применение чрескожных эндоскопических доступов на шейном уровне ограничено ввиду анатомических особенностей и низкой распространённости специализированного инструментария. Совокупность данных факторов приводит к малому количеству клинических случаев и, соответственно, научных наблюдений. На текущий момент «золотым стандартом» лечения цервикальной радикулопатии и миелопатии, обусловленных грыжей межпозвонкового диска, является передняя цервикальная дискэктомия с последующей фиксацией (ACDF, anterior cervical discectomy and fusion), в качестве опции также выполняется цервикальная фораминотомия. В свою очередь перкутанная эндоскопическая цервикальная дискэктомия (PECD) — скорее экзотический метод лечения, чем возможная альтернатива ACDF. Существуют

единичные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), оценивающие целесообразность или эффективность PECD, самое масштабное было проведено в 2008 году S. Ruetten и соавт. [11]. Для оценки того, насколько шейная эндоскопическая хирургия эффективнее ACDF у тщательно отобранных пациентов, необходимы высококачественные РКИ с достаточным объемом выборки.

Нерешённым вопросом остаётся то, что применение ACDF происходит независимо от наличия у пациента компрессии корешка или шейного отдела спинного мозга, и в обоих случаях пациенту чаще всего будет выполнено тотальное удаление межпозвонкового диска с последующей стабилизацией межтеловым кейджем. Данный подход считается оправданным, поскольку стеноз позвоночного канала будет усугубляться и рано или поздно приведёт к развитию миелопатии [23, 24]. Однако такой современный метод диагностики как диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (ДТ МРТ) позволяет определить формирование миелопатического очага до появления выраженных клинических проявлений миелопатии [17, 18].

Концепция перкутанной эндоскопической шейной дискэктомии (PECD, percutaneous endoscopic cervical discectomy) заключается в эндоскопической декомпрессии грыжи межпозвонкового диска через перкутанный доступ. Целевым заболеванием для PECD является «мягкая» грыжа диска с корешковыми симптомами или иррадирующей болью. Существует два метода подхода к целевому заболеванию: передняя PECD и задняя PECD. Направление подхода определяется в зависимости от зоны грыжи диска. Передний подход чаще всего используется при «мягких» грыжах дисков шейного отдела, когда основная часть расположена медиально. Задний подход используется при грыжах дисков, основная часть которых располагается латерально или фораминально. При использовании переднего подхода в такой конфигурации нет гарантии успешного купирования патологии из-за узкого рабочего пространства. В своей практике мы выполняем PECD исключительно из заднего доступа.

Цель исследования. Продемонстрировать возможный подход к выбору тактики лечения, основанному на современных технологиях диагностики, с целью минимизировать оперативное вмешательство с сохранением его эффективности.

Материал и методы. Критерии включения в исследование задней PECD:

- фораминальная или латеральная грыжа диска шейного отдела позвоночника, при которой основная часть диска расположена латеральнее дурального мешка;

- односторонняя шейная радикулопатия с болью в руке; кранио-каудальная миграция диска при условии сохранения латеральной локализации;
- сопутствующий фораминальный стеноз;
- безуспешная консервативная терапия в течение не менее 6 недель.

Критерии исключения:

- окончателная сегментарная нестабильность;
- деформации шейного отдела;
- стеноз позвоночного канала;
- медиальная локализация грыжи диска.

Всем пациентам была выполнена ДТ МРТ в целях исключения вовлечения спинного мозга в патологический процесс. Проводилась оценка такого показателя как фракционная анизотропия (ФА), которая имеет прямую связь с анатомическим и функциональным строением проводящих кортикоспинальных путей в спинном мозге. Оценка целостности проводящих путей спинного мозга осуществлялась с помощью измерения ФА на уровне максимального стеноза и интактного участка позвоночного канала [17–22]. Пациентам также была выполнена компьютерная томография (КТ) шейного отдела для определения плотности грыжевого выпячивания и были проведены рентгеновские снимки шейного отдела позвоночника с выполнением функциональных проб для исключения нестабильности. Согласно описанным выше критериям было отобрано 3 пациента с латеральным расположением грыжи и признаками диско-радикального конфликта по данным МРТ. У всех пациентов были признаки радикулопатии, соответствующие уровню поражения по данным МРТ. Всем 3 пациентам была выполнена задняя PECD. Оперативное лечение проводилось с помощью набора инструментов для PELD и стойки Joimax. В качестве демонстрации приводим клинический случай.

Клинический случай

Пациентка 43 лет поступила в ГВГК им. Н.Н. Бурденко с жалобами на боль в левой руке на протяжении 4 месяцев. При осмотре выявлены признаки радикулопатии C5 корешка слева, слабость дельтовидной мышцы, снижение силы до 4 баллов, боль в плечевом суставе, распространяющаяся по наружной поверхности плеча и предплечья. По результатам МРТ выявлена секвестрированная левосторонняя грыжа на уровне 5 и 6 шейных позвонков с признаками компрессии дурального мешка и спинномозгового корешка слева (рис. 1).

Учитывая наличие стеноза, для определения тактики дальнейшего лечения пациентке также была выполнена КТ шейного отдела позвоночника, по результатам которой не выявлено признаков оссификации секвестра (рис. 2).

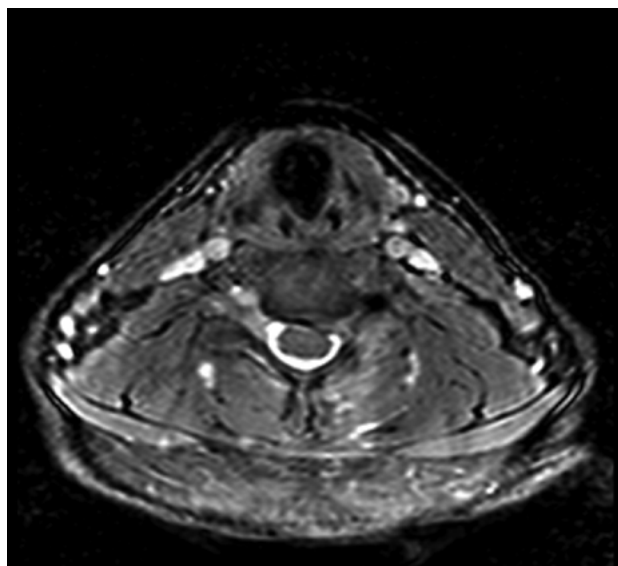
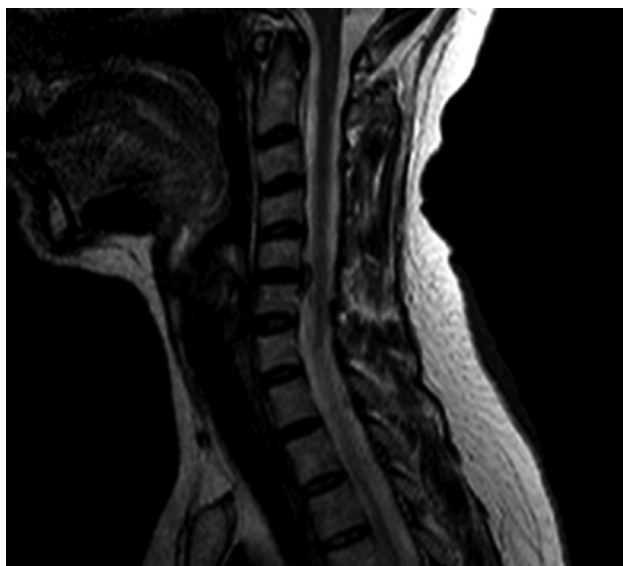


Рис. 1. Левосторонняя парамедиальная грыжа межпозвонкового диска на уровне C5-C6

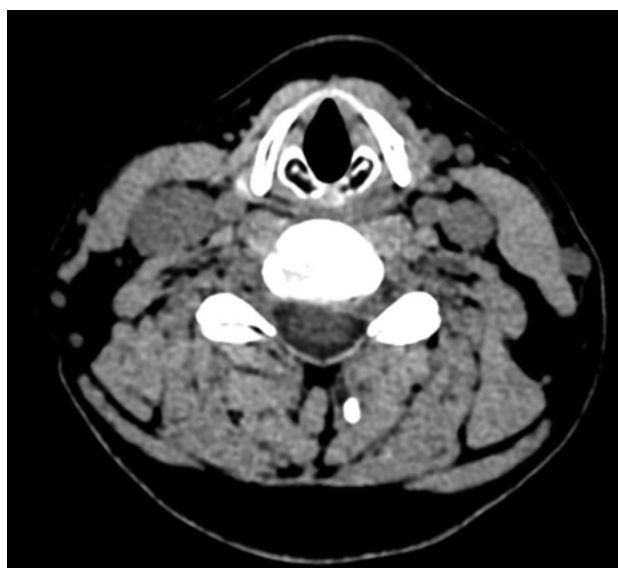


Рис. 2. КТ шейного отдела позвоночника: грыжевое выпячивание соответствует по плотности хрящевой ткани и не имеет оссифицированных включений, выраженный остеофитоз отсутствует



Рис. 3. Рентгеновские снимки шейного отдела позвоночника с выполнением функциональных проб

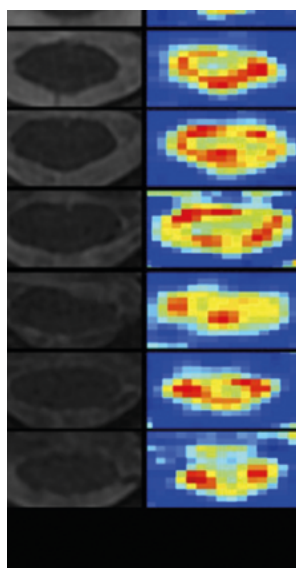


Рис. 4. ДТ МРТ с измерением и визуализацией фракционной анизотропии на разных уровнях межпозвонковых дисков

На рис. 3 представлена рентгенография с выполнением функциональных проб.

Кроме того, учитывая наличие признаков стеноза позвоночного канала с признаками компрессии дурального мешка и в целях исключения формирования миелопатического очага, было выполнено ДТ МРТ (рис. 4), после чего было принято решение о проведении эндоскопической дискэктомии.

На основании данных о ФА была выстроена цветовая схема для каждого уровня, измерения проводились на уровне диска. ФА на уровне C5–C6 (максимальное сужение позвоночного канала) соответствует выше- и нижележащим уровням, что свидетельствует о целостности кортико-спинальных трактов.

Ход оперативного вмешательства. Хирургическое вмешательство проводилось в три этапа: чрескожная установка проводника до ламинифасеточного соединения, расширение фораминального канала с помощью эндоскопических боров и перфораторов, сложная декомпрессия диска, нервного корешка и фораминотомия под эндоскопической визуализацией, полноценная эндоскопическая декомпрессия.

На первом этапе осуществлялся чрескожный доступ к ламинифасциальному соединению. Пациентка находилась в положении лёжа на животе, под общей анестезией. Под рентгеноскопическим контролем вводится игла-проводник в целевую точку, которой обычно является ламинифасеточный сустав, после чего с помощью тубулярных ранорасширителей вводится эндоскоп с рабочим каналом, благодаря которому визуализируются поверхности костно-суставных структур.

Вторым этапом операции выполняется эндоскопическая фенестрация пластинки и частично — суставного отростка. Костные структуры подготов-

ливаются с помощью радиочастотного коагулятора и режущих щипцов, удаляющих мягкие ткани с пластинок и медиального фасеточного сустава для обнажения костных ориентиров. Бором с алмазным шаровидным наконечником или боковой фрезой резецируют нижний край пластинок и обнажают жёлтую связку.

В случае с данной пациенткой наблюдалась выраженная гипертрофия связочного аппарата, которая является основным компонентом компрессии.

Третий этап операции — это эндоскопическая дискэктомия. После удаления жёлтой связки обзор становится доступно содержимое позвоночного канала, и при правильно выбранной траектории секвестр находится в прямой видимости. С помощью эндоскопического инструментария выполняется удаление секвестра, благодаря подвижности порта эндоскопа возможно визуализировать каудальную и краниальную области позвоночного канала и убедиться в отсутствии миграции фрагментов диска. Затем можно визуализировать выходящий нервный корешок и проследить его латеральную траекторию с дополнительной резекцией кости с помощью бора.

Биомеханические исследования показали, что стабильность шейных суставов сохраняется до тех пор, пока фасетэктомия не превышает 50% [6].

Все 3 пациента в последующем отмечали снижение болевой и корешковой симптоматики.

Обсуждение. Дифференциальный подход к лечению вертеброгенной радикулопатии на шейном уровне до сих пор остаётся дискуссионным вопросом. ACDF является «золотым стандартом», несмотря на то, что эндоскопическая дискэктомия может быть эффективной альтернативой, однако требует дополнительного исследования и имеет определённые ограничения. В некоторых случаях тотальная дискэктомия из переднего доступа с последующей межтеловой стабилизацией излишня, а также сопряжена с возможными осложнениями, которые хорошо описаны в литературе [23–26]. В случаях, когда произведён правильный отбор, проведение эндоскопической дискэктомии позволяет выполнить менее инвазивное оперативное вмешательство без снижения эффективности в клиническом исходе.

Применение ACDF достаточно распространено, и для этого метода выработаны алгоритмы отбора пациентов, проведено значительное количество РКИ, доказавших эффективность метода.

Эндоскопическая дискэктомия на шейном уровне в настоящее время не получила такого же широкого применения, однако имеет всё те же преимущества по сравнению с открытыми методами. Также при выполнении ACDF, помимо стандартных возможных осложнений при открытом оперативном лечении позвоночника, наблюдаются достаточно специфиче-

ские осложнения, характерные для данной области. Самые распространённые из них — это повреждение возвратного нерва, дисфагия, повреждение пищевода, повреждение общей сонной или иных крупных артерий шейной области. Почти все эти осложнения исключены или сводятся к минимуму при PECD.

Заключение. Наше исследование показало, что важным этапом в проведении оперативного лечения является предоперационная диагностика, позволяющая выбрать адекватный метод лечения. Применение ДТ МРТ решает сразу две задачи: получить рутинные изображения в T2- и T1-режимах, необходимые в качестве операционного ориентира, и оценить ФА, которая позволяет судить о наличии формирующего очага миелопатии, и при необходимости визуализировать кортикоспинальные тракты. При выборе эндоскопии как метода лечения шейной радикулопатии важным

Важным этапом в проведении оперативного лечения является предоперационная диагностика, позволяющая выбрать адекватный метод лечения. Применение ДТ МРТ решает сразу две задачи: получить рутинные изображения в T2- и T1-режимах, необходимые в качестве операционного ориентира, и оценить ФА, которая позволяет судить о наличии формирующего очага миелопатии, и при необходимости визуализировать кортикоспинальные тракты

При выборе эндоскопии как метода лечения шейной радикулопатии важным этапом является отбор пациентов, так как данный подход имеет определённые ограничения. Применение эндоскопии при лечении вертеброгенной радикулопатии очень перспективный метод, он соответствует общемировой тенденции в минимально инвазивной хирургии

этапом является отбор пациентов, так как данный подход имеет определённые ограничения. Применение эндоскопии при лечении вертеброгенной радикулопатии очень перспективный метод, он соответствует общемировой тенденции в минимально инвазивной хирургии.

Литература / References

- Hijikata S, Yamagishi M, Nakayama T, Oomori K. Percutaneous nucleotomy: a new treatment method for lumbar disc herniation. *J Toden Hosp.* 1975; 5:5–13.
- Kambin P, Sampson S. Posterolateral percutaneous suction-excision of herniated lumbar intervertebral discs. Report of interim results. *Clin Orthop Relat Res.* 1986; (207):37–43. PMID: 3720102
- Hijikata S. Percutaneous nucleotomy. A new concept technique and 12 years' experience. *Clin Orthop Relat Res.* 1989; (238):9–23. <https://doi.org/10.1097/00003086-198901000-00003>. PMID: 2910622
- Mayer HM, Brock M. Percutaneous endoscopic discectomy: surgical technique and preliminary results compared to microsurgical discectomy. *J Neurosurg.* 1993; 78(2):216–25. <https://doi.org/10.3171/jns.1993.78.2.0216>. PMID: 8267686
- Onik GM, Kambin P, Chang MK. Minimally invasive disc surgery. Nucleotomy versus fragmentectomy. *Spine (Phila Pa 1976).* 1997; 22(7):827–8. <https://doi.org/10.1097/00007632-1997040-00024>. PMID: 9106327
- Гизатуллин Ш.Х., Битнер С.А., Кристостуров А.С., Волков И.В., Курносенко В.Ю., Дубинин И.П. Минимально инвазивная эндоскопическая фораминальная декомпрессия при дегенеративном сколиозе взрослых: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Хирургия позвоночника.* 2019; 16(4):54–62. [Gizatullin ShKh, Bitner SA, Khristosturov AS, Volkov IV, Kurnosenko VYu, Dubinin IP. Minimally invasive endoscopic foraminal decompression for adult degenerative scoliosis: clinical case study and review. *Spine Surgery.* 2019; 16(4):54–62. <https://doi.org/10.14531/ss2019.4.54-62>
- Гизатуллин Ш.Х., Кристостуров А.С., Давыдов Д.В., Станишевский А.В., Поветкин А.А., Колобаева Е.Г. Эндоскопическая декомпрессия по принципу «снаружи внутрь» при дегенеративно-дистрофических заболеваниях пояснично-крестцового отдела позвоночника: Учебное пособие. Москва: Эко-Пресс; 2021. 72 с. [Gizatullin ShKh, Kristosturov AS, Davydov DV, Stanishevskiy AV, Povetkin AA, Kolobaeva EG. *Endoskopicheskaya dekompressiya po printsipu «snaruzhi vnutr'» pri degenerativno-distroficheskikh zabollevaniyakh poyasnichno-kresttsovogo otdela pozvonochnika: Uchebnoye posobie.* Moscow: Eko-Press; 2021. 72 p. (In Russ.)].
- Гизатуллин Ш.Х., Кристостуров А.С., Д.В. Давыдов, Станишевский А.В., Колобаева Е.Г., Дубинин И.П. и др. Две тактики лечения поясничных грыж межпозвонковых дисков с миграцией в зону второго и третьего окна по Маккаллоку: транспедикулярная и трансламинарная секвестрэктомия (ридит-анализ). *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* 2021; 85(6):68–74. [Gizatullin ShKh, Kristosturov AS, Davydov DV, Stanishevskiy AV, Kolobaeva EG, Dubinin IP, et al. Two treatment approaches for lumbar disc herniation and sequester migration to the second and third McCulloch's windows: transpedicular and translaminar sequestrectomy (ridit analysis). *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2021; 85(6):68–74. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/neiro20218506168>
- Ahn Y, Lee SH, Park WM, Lee HY, Shin SW, Kang HY. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for recurrent disc herniation: surgical technique, outcome, and prognostic factors of 43 consecutive cases. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004; 29(16):E326–32. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000134591.32462.98>. PMID: 15303041
- Hoogland T, Schubert M, Miklitz B, Ramirez A. Transforaminal posterolateral endoscopic discectomy with or without the combination of a low-dose chymopapain: a prospective randomized study in 280 consecutive cases. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006; 31(24):E890–7. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000245955.22358.3a>. PMID: 17108817
- Ruette S, Komp M, Merk H, Godolias G. Full-endoscopic interlaminar and transforaminal lumbar discectomy versus conventional microsurgical technique: a prospective, randomized, controlled study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008; 33(9):931–9. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31816c8af7>. PMID: 18427312
- Nellensteijn J, Ostelo R, Bartels R, Peul W, van Royen B, van Tulder M. Transforaminal endoscopic surgery for symptomatic lumbar disc herniations: a systematic review of the literature. *Eur Spine J.* 2010; 19(2):181–204. <https://doi.org/10.1007/s00586-009-1155-x>
- Ahn Y. Transforaminal percutaneous endoscopic lumbar discectomy: technical tips to prevent complications. *Expert Rev Med Devices.* 2012; 9(4):361–6. <https://doi.org/10.1586/erd.12.23>. PMID: 22905840

14. Birkenmaier C, Komp M, Leu HF, Wegener B, Ruetten S. The current state of endoscopic disc surgery: review of controlled studies comparing full-endoscopic procedures for disc herniations to standard procedures. *Pain Physician*. 2013; 16(4):335–44. PMID: 23877449
15. Ahn Y. Percutaneous endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis. *Expert Rev Med Devices*. 2014; 11(6):605–16. <https://doi.org/10.1586/17434440.2014.940314>. PMID: 25033889
16. Cong L, Zhu Y, Tu G. A meta-analysis of endoscopic discectomy versus open discectomy for symptomatic lumbar disk herniation. *Eur Spine J*. 2016; 25(1):134–143. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-3776-6>. PMID: 25632840
17. Yoo WK, Kim TH, Hai DM, Sundaram S, Yang YM, Park MS, et al. Correlation of magnetic resonance diffusion tensor imaging and clinical findings of cervical myelopathy. *Spine J*. 2013; 13(8):867–76. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.02.005>. PMID: 23523441
18. Vedantam A, Rao A, Kurpad SN, Jirjis MB, Eckardt G, Schmit BD, et al. Diffusion Tensor Imaging Correlates with Short-Term Myelopathy Outcome in Patients with Cervical Spondylotic Myelopathy. *World Neurosurg*. 2017; 97:489–494. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.03.075>. PMID: 27046013
19. Ruetten S, Komp M, Merk H, Godolias G. Full-endoscopic cervical posterior foraminotomy for the operation of lateral disc herniations using 5.9-mm endoscopes: a prospective, randomized, controlled study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008; 33(9):940–8. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31816c8b67>. PMID: 18427313
20. McMillan MR. Full endoscopic, posterior cervical foraminotomy and discectomy for cervical radiculopathy. In: Lewandrowski KU, Lee SH, Ipreburg M, eds. *Endoscopic spinal surgery*. London: JP Medical; 2013:49–56.
21. Ahn Y, Lee SH, Lee SC, Shin SW, Chung SE. Factors predicting excellent outcome of percutaneous cervical discectomy: analysis of 111 consecutive cases. *Clin Neuroradiol*. 2004; 46(5):378–84. <https://doi.org/10.1007/s00234-004-1197-z>. PMID: 15103434
22. Wang KY, Idowu O, Thompson CB, Orman G, Myers C, Riley LH 3rd, et al. Tract-specific diffusion tensor imaging in cervical spondylotic myelopathy before and after decompressive spinal surgery: preliminary results. *Clin Neuroradiol*. 2017; 27(1):61–69. <https://doi.org/10.1007/s00062-015-0418-7>. PMID: 26104273
23. Bohlman HH, Emery SE, Goodfellow DB, Jones PK. Robinson anterior cervical discectomy and arthrodesis for cervical radiculopathy. Long-term follow-up of one hundred and twenty-two patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1993; 75(9):1298–307. <https://doi.org/10.2106/00004623-199309000-00005>. PMID: 8408151
24. Laing RJ, Ng I, Seeley HM, Hutchinson PJ. Prospective study of clinical and radiological outcome after anterior cervical discectomy. *Br J Neurosurg*. 2001; 15(4):319–23. <https://doi.org/10.1080/02688690120072469>. PMID: 11599447
25. Sonntag VK, Han PP, Vishteh AG. Anterior cervical discectomy. *Neurosurgery*. 2001; 49(4):909–12. <https://doi.org/10.1097/00006123-200110000-00023>. PMID: 11564253
26. Fraser JF, Härtl R. Anterior approaches to fusion of the cervical spine: a metaanalysis of fusion rates. *J Neurosurg Spine*. 2007; 6(4):298–303. <https://doi.org/10.3171/spi.2007.6.4.2>. PMID: 17436916

Сведения об авторах / Information about the authors:

Ким Виктор Эдуардович — врач-нейрохирург ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; аспирант кафедры нейрохирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия — **ответственный за контакты / Viktor E. Kim** — MD, neurosurgeon of a Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry; Postgraduate student at the Department of neurosurgery of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia — **responsible for contacts, vick.kim@yandex.ru**, ORCID: 0000-0003-0566-2399

Басков Андрей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры нейрохирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; директор клиники «Ортоспайн», Москва, Россия / **Andrey V. Baskov** — MD, ScD, Professor of the Department of neurosurgery of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Director of the Orthospine Clinic, Moscow, Russia.

Гизатуллин Шамиль Хамболович — д. м. н., начальник нейрохирургического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Shamil' Kh. Gizatullin** — MD, ScD, Head of the Neurosurgery Centre of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Ситникова Ирина Фасхутдиновна — аспирант кафедры нейрохирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-нейрохирург ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-МЕДИЦИНА», Москва, Россия / **Irina F. Sitnikova** — MD, Postgraduate student at the Department of neurosurgery of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; neurosurgeon of a «RZD-Medicine», Moscow, Russia.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Рукопись поступила 28.10.23.*

Сравнительная характеристика больных с ишемической болезнью сердца и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий в зависимости от показателей моментального резерва кровотока

Comparative characteristics of patients with ischemic heart disease and stenosing atherosclerosis of the coronary arteries, depending on the parameters of the instantaneous wave-free ratio

УДК 616.13.002.2-004.6

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-53-58

Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Чернов С.А.,
Гайдуков А.В., Роик Р.О., Быкова Л.Ю.

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва,
Россия

Резюме. Дан сравнительный анализ 56 больных со стабильной ишемической болезнью сердца (СИБС) и стенозами коронарных артерий (КА) в диапазоне 65–90% в зависимости от показателей моментального резерва кровотока (МРК). Сформированы 2 группы по 28 больных: в 1-й группе показатель МРК был менее 0,80, во 2-й группе — более 0,94. Показано, что несмотря на различные значения МРК, показатели предстенозной вероятности (ПТВ) наличия стенозирующего атеросклероза КА по группам больных достоверно между собой не различались. Для больных с низкими значениями МРК (1-я группа) характерно наличие сахарного диабета на фоне избыточной массы тела, преимущественно систолический характер артериальной гипертензии (АГ), нарушение диастолической функции миокарда, атерогенная дислипидемия, значимые проявления почечных дисфункций. Кроме того, у пациентов в 1-й группе достоверно чаще по данным нагрузочных проб выявлялись признаки ишемии миокарда, а также его электрической нестабильности в виде высоких градаций желудочковой экстрасистолии. По нашим данным, вышеуказанные особенности увеличивают вероятность низких показателей МРК при одинаковой исходной ПТВ стенозирующего атеросклероза КА и могут использоваться в качестве модификаторов целесообразности выполнения эндоваскулярных вмешательств у больных с хроническим коронарным синдромом.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, моментальный резерв кровотока.

Fursov A.N., Potekhin N.P., Chernov S.A.,
Gaiydukov A.V., Roik R.O., Bykova L.Yu.

Main Military Clinical Hospital named after academician
N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

Abstract. The paper presents a comparative analysis of 56 patients suffering from stable ischemic heart disease and coronary artery stenosis in the range of 65–90% depending on the instantaneous wave-free ratio (iFR). Two groups of 28 patients took part in the research. The index iFR was less than 0,80 in the first group, whereas it was more than 0,94 in the second. It reveals that the indexes of the pre-test probability of coronary artery disease (CAD) did not significantly differ among the groups of patients irrespective of the different iFR values. Patients with low iFR indexes (the first group) tend to have diabetes mellitus as the result of overweight, predominant systolic hypertension, diastolic myocardial dysfunction, atherogenic dyslipidemia, and visible signs of renal dysfunction. According to the exercise ECG Stress test results, the patients of the first group were more frequently diagnosed with symptoms of the myocardial ischemia and its electrical instability in the form of high gradations of ventricular extrasystole. The paper outlines that the previously described factors increase the probability of low iFR with the same initial pre-test probability of CAD, so they can be used as indicators of the advisability of performing endovascular interventions in patients with chronic coronary syndrome.

Keywords: stable ischemic heart disease, stenosing atherosclerosis of the coronary arteries, instantaneous wave-free ratio.

Введение. Борьба с заболеваниями сердечно-сосудистой системы — актуальная проблема современной медицины [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место в структуре общей заболеваемости и смертности населения Российской Федерации [2, 3]. В большинстве случаев причиной клинических проявлений ИБС является стенозирующий атеросклероз венечных артерий сердца. Наряду с оптимальной медикаментозной терапией стабильной ИБС (сИБС) используются и эндоваскулярные способы коррекции стенозов коронарных артерий (КА) [1, 4, 5].

В настоящее время стеноз КА более 90% от диаметра сосуда является бесспорным показанием к эндоваскулярной [2, 4–6]. В то же время доказано, что не все стенозы в диапазоне 50–90% гемодинамически значимы, довольно часто имеет место несоответствие между ангиографической и гемодинамической степенью тяжести сужения КА. Так, по данным исследования FAME (2010), только 35% стенозов, оценённых визуально как 50–70%, оказались гемодинамически значимыми, и лишь в диапазоне сужения 70–90% около 20% сужений КА были незначимыми [7].

Решение в пользу эндоваскулярного вмешательства у этой категории больных принимается на основе исследования моментального резерва кровотока (МРК) [7–10]. Данный метод основан на оценке давления в определённый период диастолы, который называется «безволновым» («wave-free period») [2, 6, 11]. В течение этой фазы диастолы периферическое микрососудистое сопротивление имеет минимальное и постоянные значения, что исключает необходимость фармакологической индукции гиперемии. Данное преимущество принципа измерения МРК, в отличие от измерения фракционного резерва кровотока (ФРК), позволяет упростить алгоритм проведения исследования и снизить риски, связанные с введением вазодилататоров, что в свою очередь делает процедуру более безопасной.

Суть процедуры, выполняемой в ходе диагностической коронароангиографии (КАГ), заключается в проведении специального датчика давления в КА. Первым этапом измеряется давление на уровне устья КА, вторым этапом датчик проводится за стеноз и выполняется повторное измерение давления, затем регистрируют величину градиента диастолического артериального давления (ДАД) в течение не менее 5 сердечных циклов [2].

При значении МРК < 0,89 стеноз, как правило, является гемодинамически значимым, а при значениях МРК > 0,92 он практически никогда не вызывает ишемию и не нуждается в коррекции [2, 6, 11]. В случае значений МРК в диапазоне 0,92–0,89 (так называемая серая зона) исследование дополняют стандартным измерением ФРК и на основании совокупности полу-

ченных данных принимают решение о целесообразности эндоваскулярной коррекции стеноза [12–15].

Изучение особенностей клинической картины СИБС при стенозах КА в диапазоне от 50 до 90% (так называемые стенозы с неясной функциональной значимостью) в зависимости от показателей МРК позволит оптимизировать проведение лечебно-профилактических мероприятий у этой категории больных. Всё это представляет научный и клинический интерес.

Цель исследования. Изучить на основе методов сравнительного анализа портреты (фенотипы) больных с СИБС и стенозами КА в диапазоне 65–90% в зависимости от показателей МРК.

Материал и методы. Проанализировано течение СИБС у 56 больных. Пациенты были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 28 больных (20 мужчин, 8 женщин) СИБС при стенозах КА в диапазоне 65–90% и с показателем МРК менее 0,80; во 2-ю группу — 28 пациентов (18 мужчин, 10 женщин) с СИБС при стенозах КА в диапазоне 65–90% и с показателем МРК более 0,94. Все больные по возрасту статистически не различались ($67,4 \pm 9,8$ и $67,1 \pm 7,7$ года соответственно, $p=0,9$). Количество мужчин почти в 2 раза превышало количество женщин как в 1-й, так и во 2-й группах.

Всем пациентам наряду с общеклиническим исследованием проводились эхокардиография (ЭхоКГ), велоэргометрия (ВЭМ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), диагностическая КАГ с определением МРК. Кроме того определялся ряд биохимических показателей крови.

В качестве статистических критериев достоверности различий использовали параметрические (критерий для качественных переменных и критерий Шеффе) и непараметрический критерий Краскела–Уоллиса для количественных переменных, различия считали достоверными при $p \leq 0,05$ [16].

Результаты и обсуждение. Установлено, что интегральный показатель предстеновой вероятности (ПТВ) наличия стенозирующего атеросклероза КА у больных в группах сравнения достоверно не различался ($32,7 \pm 9,8$ и $32,9 \pm 9,2$ соответственно, $p=0,96$). Клинические проявления СИБС в основном характеризовались симптомами нагрузочной стенокардии, при этом типичная стенокардия отмечалась у 78,5 и 78,6% больных обеих групп соответственно, III функциональный класс (ФК) преимущественно констатировался у пациентов 1-й группы (в 54,4% случаев), II ФК — у 2-й группы (в 71,4% случаев). Хроническая сердечная недостаточность (одышка при ходьбе, пастозность ног в конце дня) встречалась во всех группах сравнения, однако преимущественно — у больных с низкими значениями МРК в 1-й группе: в 71,9 и в 54,3% случаев соответственно, $p=0,5$.

В начале исследования такие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как отягощённая наследственность по ССЗ (в 28,5 и 42,8% случаев соответственно, $p=0,2$), а также курение (в 28,6 и 50,2% случаев соответственно, $p=0,9$) и систематическое употребление алкоголя (в 3,9 и 4,4% случаев соответственно, $p=0,7$) встречались чаще у пациентов с высокими значениями МРК (2-я группа), хотя, впрочем, и не достоверно. Столь необычные данные по поводу доли курящих и злоупотребляющих алкоголем в группах сравнения, по всей видимости, объясняются тем, что клинические проявления заболевания на момент включения пациентов 1-й группы (низкие значения МРК) в исследование уже вынудили их отказаться от этих вредных привычек.

Анализ медицинской документации включённых в исследование лиц показал, что анamnестически гипертоническая болезнь констатировалась у подавляющего числа больных в обеих группах (в 99 и 92% случаев соответственно), в то же время АГ II степени преимущественно имела место у больных 2-й группы (в 63,1% случаев), а АГ III степени — в 1-й группе (46,7% случаев).

Среднестатистический показатель индекса массы тела в группе со сниженным МРК (1-я группа) соответствовал ожирению I степени и был достоверно ниже, чем у больных с высокими значениями МРК (2-я группа) ($p \leq 0,05$). Сахарный диабет диагностировался у половины больных 1-й группы (в 54,1% случаев) и лишь у каждого пятого пациента 2-й группы (в 21,5% случаев). «Метаболический» кластер биохимических анализов крови, в частности, уровень гликемии натощак в группах сравнения, подтверждал выше сказанное ($6,2 \pm 9,8$ и $5,3 \pm 9,8$ ммоль/л соответственно, $p \leq 0,05$). Показатели липидного обмена свидетельствовали, что несмотря на «целевые» в целом значения общего холестерина в группах сравнения ($4,73 \pm 0,76$ и $4,02 \pm 0,71$ ммоль/л соответственно, $p \leq 0,004$), у больных 1-й группы имела место атерогенная дислипидемия за счёт достоверного повышения липопротеинов низкой плотности ($2,5 \pm 0,95$ и $1,9 \pm 0,88$ ммоль/л соответственно, $p \leq 0,04$), а также, хотя и не достоверного, повышения уровня триглицеридов ($2,1 \pm 1,03$ и $1,64 \pm 0,73$ ммоль/л соответственно, $p=0,4$).

Все пациенты на момент включения в исследование получали в той или иной комбинации антигипертензивную терапию, что, несомненно, оказывало влияние на манометрические показатели АД. Тем не менее наибольшие цифры систолического АД регистрировались у пациентов с низкими значениями МРК (1-я группа): $134,9 \pm 9,2$ и $129,4 \pm 10,1$ мм рт. ст. соответственно ($p \leq 0,04$), при этом уровень АД соответствовал «высокому» нормальному показателю. Что касается ДАД, то оно во всех группах соответствовало

«нормальному» уровню АД, хотя в 1-й группе, пусть и не достоверно, было выше, чем во 2-й группе ($78,3 \pm 4,1$ и $76,8 \pm 9,2$ мм рт. ст. соответственно, $p=0,3$).

По данным ХМЭКГ, у больных с низкими значениями МРК (1-я группа) частота сердечных сокращений была достоверно выше, чем у пациентов 2-й группы ($69,5 \pm 4,2$ и $75,6 \pm 4,9$ в 1 минуту соответственно, $p \leq 0,05$). Также достоверно чаще в 1-й группе констатировались наджелудочковые (в 24,4 и 5% случаев соответственно) и желудочковые экстрасистолы (в 77,8 и 14,3% случаев соответственно, $p \leq 0,02$). В то же время пароксизмы фибрилляции предсердий отмечались преимущественно во 2-й группе (в 28,6 и 14,3% случаев соответственно, $p=0,18$). У 2 (7,2%) больных 1-й группы (низкие значения МРК) регистрировались по данным ХМЭКГ короткие пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии.

Нагрузочные пробы (ВЭМ) показали, что депрессия сегмента ST достоверно чаще встречалась у лиц с низкими значениями МРК (в 22 и 4% случаев соответственно, $p \leq 0,03$).

Эхокардиографические показатели насосной функции миокарда указывали на признаки диастолической её дисфункции, преимущественно у лиц 1-й группы (переднезадний размер левого предсердия $48,1 \pm 1,3$ и $44,1 \pm 1,5$ см соответственно, $p=0,06$). Систолическая составляющая насосной функции миокарда оставалась в пределах нормальных значений (фракция выброса левого желудочка сердца $68,7 \pm 7,3$ и $69,3 \pm 8,5\%$ соответственно, $p=0,06$).

Анализ функционального состояния почек свидетельствовал о наличии признаков их дисфункции, достоверно более выраженных у пациентов с низкими значениями МРК (1-я группа): креатинин сыворотки крови $105,6 \pm 29,3$ и $89,8 \pm 17,2$ мкмоль/л соответственно ($p \leq 0,04$) и скорость клубочковой фильтрации — $68,9 \pm 15,3$ мл/мин/1,73 м² и $79,4 \pm 12,4$ мл/мин/1,73 м² соответственно ($p \leq 0,05$), что в общем соответствовало II–III стадии хронической болезни почек.

Оценивая характер поражений коронарного русла, следует констатировать, что в группах сравнения основные эпикардиальные артерии (ствол левой КА, передняя нисходящая артерия (ПНА), огибающая артерия (ОА), правая КА (ПКА), артерия ветви тупого края ОА) одинаково часто имели стеногические атеросклеротические поражения. Лишь у больных 1-й группы достоверно чаще в зоне заднебоковой ветви ПКА диагностировались стенозы КА по сравнению со 2-й группой (в 28,6 и 7,2% случаев соответственно, $p \leq 0,05$), у пациентов 2-й группы преобладали поражения КА в зоне диагональной ветви ПНА (в 14,3 и 7,2% случаев соответственно) и задней межжелудочковой ветви ПКА (в 14,3 и 7,1% случаев соответственно, $p=0,3$).

Наличие «метаболических» факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и структурно-функциональных изменений миокарда и сосудистого русла увеличивают вероятность низких показателей моментального резерва кровотока при одинаковой исходной предстесовой вероятности стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и могут использоваться в качестве модификаторов целесообразности выполнения эндоваскулярных вмешательств у больных с хроническим коронарным синдромом

Выводы. Показатели предстесовой вероятности наличия стенозирующего атеросклероза коронарных артерий у лиц со стабильной ишемической болезнью сердца и стенозами коронарных артерий в диапазоне 65–90%, несмотря на различные значения моментального резерва кровотока по группам больных, достоверно между собой не различались.

Для больных с низкими значениями моментального резерва кровотока (1-я группа) характерны наличие сахарного диабета на фоне избыточной массы тела, преимущественно систолический характер артериальной гипертензии, нарушение диастолической составляющей насосной функции миокарда, атерогенный характер дислипидемии, значимые проявления почечных дисфункций, что следует учи-

тывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

У больных с низкими значениями моментального резерва кровотока (1-я группа) достоверно чаще по данным нагрузочных проб выявлялись признаки ишемии миокарда, а также его электрической нестабильности в виде желудочковой экстрасистолии и коротких пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии.

По нашим данным, наличие «метаболических» факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и структурно-функциональных изменений миокарда и сосудистого русла увеличивают вероятность низких показателей моментального резерва кровотока при одинаковой исходной предстесновой вероятности стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и могут использоваться в качестве модификаторов целесообразности выполнения эндоваскулярных вмешательств у больных с хроническим коронарным синдромом.

Литература / References

1. Руководство по кардиологии: в 4 т. / Под ред. Чазова Е.И. Т. 4: Заболевания сердечно-сосудистой системы. Москва: Практика; 2014. 976 с. [Chazov EI, ed. *Rukovodstvo po kardiologii: v 4 t. T. 4: Zabolevaniya serdechno-sosudistoy sistemy*. Moscow: Praktika; 2014. 976 p. (In Russ.)]. URL: <https://www.books-up.ru/book/rukovodstvo-po-kardiologii-v-chetyreh-tomah-tom-4-86944/>
2. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(11):201–250. [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11):201–250. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076>
3. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Чернов С.А., Гайдуков А.В., Баланюк Э.А. и др. Оптимизация лечебно-диагностических подходов при синдроме стенокардии и неструктурных поражениях коронарных артерий. *Военно-медицинский журнал*. 2018; 339(7):21–27. [Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, Chernov SA, Gaidukov AV, Balanyuk EA, et al. Optimization of therapeutic and diagnostic approaches with angina pectoris and non-obstructive lesions of the coronary arteries. *Russian Military Medical Journal*. 2018; 339(7):21–27. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RMMJ73002>
4. Кардиология: национальное руководство / Под ред. Шляхто Е.В.; 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 800 с. [Shlyakhto EV, ed. *Kardiologiya: natsional noye rukovodstvo*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 800 p. (In Russ.)].
5. Давыдов Д.В., Фурсов А.Н., Потехин Н.П., Чернецов В.А., Чернов С.А., Захарова Е.Г. и др. *Современные подходы к лечению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (практические рекомендации для врачей и больных)*. Москва: ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России; 2022. 35 с. [Davydov DV, Fursov AN, Potekhin NP, Chernetsov VA, Chernov SA, Zakharova EG, et al. *Sovremennyye podkhody k lecheniyu bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami (prakticheskiye rekomendatsii dlya vrachey i bol'nykh)*. Moscow: Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry; 2022. 35 p. (In Russ.)].
6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
7. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009; 360(3):213–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807611>
8. Escaned J. Pressure wire: technical considerations. *Basic principles of fractional flow reserve*. In: Alfonso F, Botas J, eds. *Intracoronary diagnostic techniques*. Madrid: McGraw-Hill/ Interamericana; 2003. 337 p.
9. Голухова Е.З., Петросян К.В., Абросимов А.В., Лосев В.В. Современное состояние практического применения инвазивных методов оценки интракоронарной физиологии. *Креативная кардиология*. 2020; 14(3):272–9. [Golukhova EZ, Petrosian KV, Abrosimov AV, Losev VV. Current state of practical application of invasive methods for assessing intracoronary physiology. *Creative Cardiology*. 2020; 14(3):272–9. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2020-14-3-272-279>
10. Асадов Д.А. Фракционный резерв кровотока как достоверный метод выявления клинкозависимой артерии у пациентов со стабильной стенокардией (обзор литературы). *Международный журнал интервенционной кардиологии*. 2015; (40):30–34. [Asadov DA. Fraktsionnyy rezerv krovotoka kak dostovernyy metod vyyavleniya klinikozaavisimoy arterii u patsiyentov so stabil noy stenokardiyey (obzor literatury). *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2015; (40):30–34. (In Russ.)].
11. Терещенко А.С., Жиров И.В., Савченко А.П., Черкавская О.В. Базовые принципы оценки коронарного кровотока для обоснования новых диагностических методик. Часть 1. Понятие о фракционном резерве кровотока. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2012; (2):44–51. [Tereshchenko AS, Zhiron IV, Savchenko AP, Cherkavskaya OV. Basic evaluation principles of coronary blood flow to establish new diagnostic procedures. Part 1. Fractional reserve of blood flow conception. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2012; (2):44–51. (In Russ.)].
12. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(3):177–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.012>
13. Голухова Е.З., Петросян К.В., Абросимов А.В., Булаева Н.И., Гончарова Е.С., Бердибеков Б.Ш. Влияние оценки фракционного и моментального резерва кровотока на клинические исходы

чрескожного коронарного вмешательства: систематический обзор, метаанализ и анализ методом метарегрессии. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(S1):61–75. [Golukhova EZ, Petrosyan KV, Abrosimov AV, Bulaeva NI, Goncharova ES, Berdibekov BSh. Impact of assessment of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio on clinical outcomes of percutaneous coronary intervention: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(S1):61–75. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5325>

14. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
15. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022; 145(3):e4–e17. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001039>
16. Халафян А.А. *Современные статистические методы медицинских исследований: монография*. Москва: URSS; 2008. 316 с. [Khalafyan AA. *Sovremennye statisticheskiye metody meditsinskikh issledovaniy: monografiya*. Moscow: URSS; 2008. 316 p. (In Russ.)].

Сведения об авторах / Information about the authors:

Фурсов Андрей Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кардиологическим отделением кардиологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Andrey N. Fursov** — MD, ScD, professor, Head of the Cardiology Department, Cardiology Centre of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Потехин Николай Павлович — д. м. н., профессор, заместитель начальника ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Nikolaj P. Potekhin** — MD, ScD, professor, Deputy chief of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Чернов Сергей Александрович — д. м. н., профессор, главный терапевт ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Sergey A. Chernov** — MD, ScD, professor, chief therapist of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Гайдуков Алексей Владимирович — заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения заболеваний сосудов ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Aleksey V. Gaydukov** — MD, Head of the Department of X-ray Surgical Diagnostics and Treatment of vascular diseases Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Роик Роман Олегович — д. м. н., начальник кардиологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Roman O. Roik** — MD, ScD, Head of the Cardiology Centre of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Быкова Лилия Юрьевна — клинический ординатор по специальности подготовки «Терапия» ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Liliya Yu. Bykova** — Clinical resident of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia —

responsible for contacts, Lilia080712@mail.ru, ORCID: 0009-0004-7738-9103

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 13.10.23.

Неотложная помощь при экстренных состояниях в диabetологии

Urgent care for an emergency patient in diabetology

УДК 616.379-008.64

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-59-65

Быков Ю.В.^{1,2}, Обедин А.Н.^{1,3}, Фишер В.В.^{1,4},
Волков Е.В.^{1,5}

¹ ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

² ГБУЗ СК Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, Ставрополь, Россия

³ ГБУЗ СК Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1, Ставрополь, Россия

⁴ ГБУЗ СК Шпаковская районная больница, Михайловск, Россия

⁵ ГБУЗ СК Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь, Россия

Резюме. Проблема неотложных состояний в диabetологии относится к актуальному направлению оказания экстренной помощи в анестезиологии–реанимации. К основным осложнениям на фоне сахарного диabetа (СД), которые требуют проведения интенсивной терапии и являются причинами летального исхода, относят гипогликемию, диabetический кетоацидоз (ДКА) и гипергликемическое гиперосмолярное состояние (ГГС). В статье представлен анализ современной научной литературы, посвящённой клиническим проявлениям и особенностям оказания экстренной помощи при гипогликемии, ДКА и ГГС. Согласно приведённым данным, интенсивная терапия при данных осложнениях СД базируется на стабилизации уровня гликемии, внутривенной инсулинотерапии при ДКА и ГГС, а также проведении инфузионной терапии и коррекции электролитных нарушений. Рассмотрены основные препараты, их дозировки и способы введения при гипогликемии, ДКА и ГГС, акцентировано внимание на профилактике отёка головного мозга (ОГМ), как основного осложнения описанных состояний. Знание и чёткое следование терапевтическим алгоритмам при неотложных состояниях в диabetологии позволят улучшить клинические исходы, снизить риск осложнений и процент летальности.

Ключевые слова: гипогликемия, диabetический кетоацидоз, гипергликемическое гиперосмолярное состояние, интенсивная терапия.



Bykov Yu.V.^{1,2}, Obedin A.N.^{1,3}, Fisher V.V.^{1,4},
Volkov E.V.^{1,5}

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

² City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippov, Stavropol, Russia

³ Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1, Stavropol, Russia

⁴ Shpakovskaya District Hospital, Mikhailovsk, Russia

⁵ Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

Abstract. Management of medical emergencies in diabetology is an essential area of interest for anesthesiology and intensive care medicine. The main complications of diabetes mellitus (DM) that require intensive treatment and pose a risk of death are hypoglycemia, diabetic ketoacidosis (DKA), and hyperosmolar hyperglycemic state (HHS). This paper provides an analysis of modern scientific publications devoted to clinical manifestations of hypoglycemia, DKA and HHS, and specific aspects of urgent care in these conditions. As demonstrated by data provided here, intensive therapy of these complications of DM is based on stabilization of blood glucose levels, administration of intravenous insulin in DKA and HHS, as well as infusion therapy and correction of electrolyte disturbances. This work discusses the main medications used for treatment of hypoglycemia, DKA and HHS, along with their dosing regimens and routes of administration. Emphasis is made on measures for prevention of cerebral edema, which the main complication associated with these conditions. Knowledge and strict adherence to therapeutic algorithms in medical emergencies in diabetology will help improve clinical outcomes, reduce the risk of complications and bring down death rates.

Keywords: hyperglycemia, diabetic ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycemic state, intensive care.

Введение. Сахарный диабет (СД) — одно из самых распространённых хронических заболеваний в мире [1]. По прогнозам, к 2035 году глобальное бремя СД увеличится до 590 млн, по сравнению с 380 млн в 2013 году [2]. Известно, что 5–10% пациентов страдают СД 1 типа и около 90% — СД 2 типа [3]. Лечение осложнений данной эндокринопатии требует существенных расходов со стороны здравоохранения, особенно из-за госпитализаций в отделения анестезиологии и реанимации (ОАИР) на фоне экстренных состояний [2, 4].

Существует две основные категории неотложных состояний при СД: гипергликемия и гипогликемия [1, 5]. К неотложным состояниям, связанным с гипергликемией, относятся диабетический кетоацидоз (ДКА) и гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС) [6, 7]. Данные осложнения при отсутствии ранней диагностики и своевременного оказания экстренной помощи являются причиной высокого процента летальности [1], в связи с чем вопросы проведения адекватной интенсивной терапии в области неотложной диabetологии представляют собой актуальное направление анестезиологии–реаниматологии [5, 6, 8, 9].

Современные статистические данные свидетельствуют о том, что своевременное лечение неотложных состояний при СД в ОАИР улучшает клинические результаты, снижает летальный риск и предотвращает повторную госпитализацию [9].

Проведён отбор литературы по базам данных медицинских публикаций PubMed, Medline, eLIBRARY среди статей на английском, немецком и русском языках. Полученные за последние 10 лет публикации были подвергнуты тщательному анализу.

Цель обзора. Освещение вопросов специфики оказания экстренной помощи при гипогликемии, ДКА и ГГС с описанием клинических проявлений данных осложнений, при этом представление других аспектов (патологическая физиология и профилактика) не являлось задачей данного обзора.

Гипогликемия. Определение и клиника

Гипогликемия — наиболее распространённая экстренная ситуация в диabetологии, непредсказуемая и потенциально опасная для жизни [8, 10]. Гипогликемию можно определить как уровень глюкозы, который достаточно низок, чтобы вызвать клинические симптомы, включая нарушение функции головного мозга [11]. Концентрация глюкозы в плазме <3,9 ммоль/л используется в качестве объективного предельного значения для определения гипогликемии [12, 13]. Гипогликемия часто встречается у пациентов с СД 1 и 2 типов, получающих инсулин или препараты сульфонилмочевины, и имеет многочисленные краткосрочные и долгосрочные клинические последствия [14]. 83% больных СД 1 типа и 46,5% СД 2 типа сообщают как минимум об

Гипогликемию подразделяют на бессимптомную, симптоматическую (лёгкую и тяжёлую), а также псевдогипогликемию, которая сопровождается вегетативными симптомами без снижения уровня сахара в крови

одном перенесённом эпизоде гипогликемии за 4-недельный период [1, 15].

Гипогликемию подразделяют на бессимптомную, симптоматическую (лёгкую и тяжёлую), а также псевдогипогликемию, которая сопровождается вегетативными симптомами без снижения уровня сахара в крови [12].

Симптомы гипогликемии делятся на две категории: нейрогликопенические (возникающие за счёт неврологической дисфункции в результате недостаточного поступления глюкозы в головной мозг) и вегетативные (за счёт адренергической активации) [11]. При снижении уровня глюкозы в крови первые симптомы наблюдаются вследствие стимуляции вегетативной нервной системы и включают в себя тремор, гипергидроз, бледность и тахикардию [11, 16]. Тяжёлая гипогликемия проявляется судорогами и коматозным состоянием и связана с более поздними когнитивными нарушениями и структурными нарушениями головного мозга, особенно у детей раннего возраста [14, 17].

Интенсивная терапия. Лечение тяжёлой гипогликемии требует неотложной медицинской помощи, а при её отсутствии она может привести к смерти [8]. Меры, которые необходимо предпринять для ведения пациентов с гипогликемией, зависят от клинического состояния (тяжести гипогликемии) [1]. Лечение данного осложнения включает идентификацию основной этиологии, пероральный приём углеводов, внутривенное введение глюкозы и глюкагона [5]. При лёгкой гипогликемии в первую очередь следует принимать быстро усваиваемые углеводы per os [1, 12]. Когда пациент полностью приходит в сознание, необходимо продолжить адекватное пероральное потребление углеводов для восстановления гликогена печени [1, 12].

При тяжёлой гипогликемии вводят внутривенно 40% глюкозу, начиная с 20 г, введение проводят до тех пор, пока не будет обеспечена стабилизация уровня

глюкозы в крови [12]. При отсутствии или недостаточности клинического эффекта может потребоваться инфузия 10% раствора глюкозы со скоростью 100 мл/ч [1].

Глюкагон — это препарат, используемый для лечения тяжёлой гипогликемии, который можно вводить подкожно или внутримышечно в дозе 1 мг [1, 8, 18]. Другая возможность лечения гипогликемии заключается во введении октреотида внутривенно болюсно 1–2 мкг/кг каждые 6–8 ч или в виде инфузии 30 мкг/кг/мин [1].

Длительная гипогликемическая кома возникает вследствие отёка головного мозга (ОГМ) и определяется клинической длительностью >5 ч [1]. В этом случае необходимо проводить противоотёчную терапию: внутривенно маннитол и глюкокортикостероиды с постоянным контролем уровня глюкозы [1]. Сывороточный уровень глюкозы необходимо поддерживать на уровне 6–10 ммоль/л до восстановления сознания, в противном случае может произойти необратимое повреждение головного мозга [1]. Если гипогликемия вызвана передозировкой инсулина или сульфонилмочевины, может потребоваться внутривенное введение 25–40% глюкозы со скоростью 80 г/ч [1].

Диабетический кетоацидоз. Определение и клиника. ДКА — потенциально опасное для жизни осложнение, которое обычно диагностируется у детей и подростков с СД 1 типа и становится основной причиной смерти при данной эндокринопатии [12, 19]. Отдельной формой является ДКА при СД 2 типа, который называется «СД 2 типа, склонный к кетозу» [12, 19]. С применением класса ингибиторов транспортера глюкозы-2 (SGLT-2i) было введено понятие «эугликемический ДКА», который расценивается как кетоацидоз с уровнем глюкозы <14 ммоль/л [3, 12].

Классический ДКА определяется уровнем глюкозы в крови >14 ммоль/л, кетонурией, артериальным и венозным pH <7,35, содержанием сывороточного гидрокарбоната <15 ммоль/л [1, 3, 12]. ДКА обычно представляет собой острое состояние, которое часто возникает в течение от нескольких часов до нескольких дней [12]. Типичные симптомы: тошнота, рвота и боль в животе («псевдоаппендицит») [12, 20]. Отмечаются признаки эксикоза: сухость кожных покровов и слизистых, тахикардия, запавшие глазные яблоки [20]. Также характерен запах ацетона изо рта и глубокое дыхание Куссмауля [12]. Может наблюдаться нарушение уровня сознания, вплоть до комы, прогностически неблагоприятным признаком является дыхание Чейна–Стокса [12, 20].

Интенсивная терапия. Общие цели лечения ДКА: увеличение объёма циркулирующей крови и улучшение тканевой перфузии, снижение уровня глюкозы в крови, коррекция ацидоза и электролитного дисбаланса [1, 20]. Их достижению способствует

внутривенное введение инсулина, назначение инфузионной терапии для восполнения потери жидкости и коррекции электролитного дисбаланса [1].

Инфузионная терапия. Если у пациента нет проявлений гиповолемического шока и/или олигурии, изначальную гидратацию обеспечивают введением 0,9% NaCl со скоростью 500 мл/ч в течение 4 часов, а затем со скоростью 250 мл/ч в течение следующих 4 часов [1]. Не следует вводить избыточное количество жидкости, поскольку существует риск ОГМ, особенно у детей [1, 12]. После того, как уровень гликемии снизится <14 ммоль/л, в схему инфузии добавляют 5–10% глюкозу [1].

Инсулинотерапия. Внутривенно инсулин быстро действия вызывает ингибирование печёночного кетогенеза и глюконеогенеза и используется для снижения гипергликемии в сыворотке крови [1, 12]. Внутривенное болюсное введение инсулина запрещено, так как из-за резкого падения уровня сахара в крови может произойти быстрое изменение осмолярности внеклеточной жидкости, что способно вызвать ОГМ [1, 12, 21]. Обычно применяют внутривенную болюсную дозу инсулина 6 ЕД с последующей инфузией 6 ЕД/ч у взрослых с ДКА [1]. В педиатрической практике введение инсулина при ДКА осуществляется в дозе 0,1–0,15 ЕД/кг/ч через инфузомат [12]. Цель инсулинотерапии — снизить уровень глюкозы примерно на 3 ммоль/ч, при этом уровень сахара в крови не должен опускаться ниже 14 ммоль/л в течение первых 24 часов [12]. Инфузию инсулина проводят до полного исчезновения кетоновых тел и купирования клинических проявлений ацидоза [1, 12]. В противном случае прекращение инфузии инсулина после нормализации уровня гликемии может привести к рецидиву ДКА [1].

Коррекция гипокалиемии. При ДКА возникает риск гипокалиемии — наиболее распространённого электролитного нарушения, которое может поставить под угрозу жизнь пациента [1, 12]. Поэтому внутривенное введение калия вместе с инсулином — абсолютно необходимый компонент интенсивной терапии [1, 22]. Введение калия до начала инсулинотерапии не проводится, так как это может привести к повышению внеклеточного уровня данного электролита [1].

Внутривенный режим замещения калия должен соответствовать следующим правилам: начинать введение 4% KCl, когда уровень K⁺ нормальный или низкий (<3,5 ммоль/л), со средней дозы 20 ммоль/ч, однако если первоначально уровень K⁺ повышен, введение 4% KCl следует отложить до тех пор, пока уровень не снизится до нормальных значений (3,5–5,0 ммоль/л) [1, 12, 22].

Бикарбонат. На практике введение бикарбоната при ДКА не показало пользы для клинического улучшения пациентов и было связано с задержкой

купирования кетоза [23]. Кроме того, бикарбонат может угнетать сердечную деятельность и увеличивать внутрисосудистый объём с риском отёка лёгких, поскольку это гипертонический и гиперосмолярный раствор [23]. Внутривенное введение бикарбоната следует рассматривать только при наличии тяжёлого метаболического ацидоза с pH < 6,9 и уровнем бикарбоната < 10 ммоль/л [12].

Гипергликемическое гиперосмолярное состояние. Определение и клиника. ГГС представляет собой опасное для жизни состояние эндокринной системы, которое чаще всего поражает взрослых пациентов с СД 2 типа [24]. В отличие от ДКА, ГГС встречается реже и составляет около 1% всех первичных случаев госпитализаций, связанных с СД [12, 25]. Однако смертность (5–16%) при ГГС примерно в 10 раз выше, чем при ДКА [26, 27].

ГГС характеризуется выраженной гипергликемией (уровень глюкозы в крови > 33,3 ммоль/л), гиперосмолярностью (осмолярность плазмы > 320 мОсм/кг), обезвоживанием и отсутствием кетоацидоза: кетонемия < 3 ммоль/л; pH > 7,3; бикарбонат > 15 ммоль [1, 3, 24]. В отличие от ДКА, ГГС обычно развивается в течение длительного периода времени, с минимальным кетозом [1, 25].

Ранние симптомы ГГС включают полидипсию, полиурию и потерю веса [12, 28]. Сильное обезвоживание проявляется снижением тургора тканей, сухостью кожных покровов и слизистых, запавшими глазными яблоками, частым и нитевидным пульсом [24]. У детей могут наблюдаться неспецифические симптомы, такие как головная боль, слабость и рвота [24].

В дальнейшем может развиваться кардиогенный шок на фоне дефицита объёма жидкости [12]. Выраженная гипергликемия может вызвать церебральную недостаточность, вплоть до комы, на фоне значительного снижения жидкости и перфузии головного мозга [12, 24, 28]. Кома часто возникает, когда осмолярность сыворотки превышает 340 мОсм/кг [24].

Интенсивная терапия. Лечение ГГС требует трёхстороннего подхода: активная внутривенная регидратация, коррекция электролитных нарушений, внутривенное введение инсулина [1, 25].

Инфузионная терапия. Активная гидратация изотоническими растворами — стандартная практика лечения ГГС [1, 28]. Цель инфузионной терапии — увеличение внутри- и внесосудистого объёма и восстановление периферической перфузии [1]. Коррекция дефицита жидкости составляет от 100 до 200 мл/кг, или в среднем 8–12 л у взрослых в сутки [12, 25]. У детей степень обезвоживания колеблется от 12 до 15% [24]. В первые 24 часа рекомендуется восполнить примерно 50% предполагаемых потерь жидкости, а остальная часть вводится в течение следующих 12 часов [1, 12,

25]. По другим рекомендациям скорость введения инфузии для взрослых составляет: начальный болюс жидкости 15–20 мл/кг с последующей инфузией со скоростью 200–250 мл/ч [28]. Расчёт объёма инфузионной терапии будет определяться тяжестью исходного состояния, степенью нарушения функции почек и сопутствующими заболеваниями (например, сердечная недостаточность), которые могут ограничивать скорость инфузии [25].

Поскольку большая часть потерь электролитов при ГГС приходится на натрий и хлориды, стартовым раствором является 0,9% NaCl [12, 24, 25].

Кокрейновский обзор рекомендует использовать кристаллоидные растворы, а не коллоиды при ГГС [29]. Было показано, что гидратация изотоническими растворами помогает снизить количество контррегуляторных гормонов, вырабатываемых во время ГГС, и уменьшить уровень глюкозы в сыворотке примерно на 4–5 ммоль/ч [28]. Адекватное восполнение жидкости должно начинаться до внутривенного введения инсулина [24].

Во избежание гипогликемии в первые 24 часа рекомендуется поддерживать целевой уровень глюкозы в крови в пределах 10–15 ммоль/л [1, 24, 25]. Если уровень глюкозы в крови падает <14 ммоль/л, следует начать введение 10% глюкозы со скоростью 125 мл/ч [1, 25]. Безопасная скорость падения уровня глюкозы в плазме не должна превышать 5 ммоль/ч [1, 25].

Инсулинотерапия. Стандартный метод коррекции ГГС — внутривенная инсулинотерапия [1]. Следует избегать болюсного внутривенного введения инсулина на начальном этапе лечения, поскольку это может вызвать быстрое падение уровня глюкозы в сыворотке крови, что приведет к ОГМ [28]. Рекомендуется поддерживать уровень глюкозы в пределах 16–17 ммоль/л, чтобы предотвратить развитие ОГМ [28].

Введение инсулина не следует начинать до тех пор, пока дефицит жидкости не будет устранён введением 0,9% NaCl [1]. Внутривенное введение инсулина до адекватного восполнения жидкости при ГГС может привести к усугублению сердечно-сосудистой недостаточности [1, 24].

У взрослых введение инсулина следует начинать с начальной внутривенной болюсной дозы 0,1 ЕД/кг, с последующей непрерывной инфузией по 0,1 ЕД/кг/ч до тех пор, пока уровень глюкозы в крови не снизится до 13,9–16,7 ммоль/л [1, 24], другой вариант — непрерывная инфузия инсулина в дозе 0,14 ЕД кг/ч, без нагрузочной дозы [24].

Коррекция электролитных нарушений. Общее истощение калия в организме при ГГС часто не распознаётся, поскольку первоначальный уровень калия может быть нормальным или высоким [24, 28]. Если исходный уровень калия в сыворотке пациента

Диагностический и терапевтический подход к неотложным состояниям, возникающим в ходе развития СД, основан на современных алгоритмах и согласуется с известными на сегодняшний день научными данными об этих осложнениях. Несмотря на это, в настоящее время госпитализация пациентов с острыми осложнениями СД в ОАИР остаётся достаточно высокой.

Большинство неотложных состояний, возникающих при СД, проявляются ДКА, гиперосмолярной и гипогликемической комой, опасны для жизни и имеют очень высокий летальный риск.

Помимо коррекции специфических изменений, по отношению к уровню гликемии или без него, необходимо рассмотреть лечение причин, вызывающих данные острые осложнения, особенно у пациентов с ДКА или ГГС

составляет менее 3,3 ммоль/л, следует приостановить введение инсулина и вводить 4% KCl в составе 0,9% NaCl до тех пор, пока уровень калия не достигнет по меньшей мере 3,3 ммоль/л [24, 28]. Если уровень калия в сыворотке выше 5,2 ммоль/л, его коррекция не проводится, но необходим мониторинг его содержания в сыворотке крови каждые 2 часа [24]. Во время лечения инсулином и гидратации уровень калия в сыворотке крови быстро падает, поэтому рекомендуется начинать заместительную терапию калием, когда уровень калия в сыворотке падает <5,5 ммоль/л, в целях поддержания концентрации калия в сыворотке в диапазоне 4–5 ммоль/л [27].

Гипернатриемия на фоне ГГС встречается редко и чрезвычайно сложно поддается лечению [30, 31]. Появление гипернатриемии при ДКА можно объяснить нарушением водного баланса (дефицит свободной жидкости развивается за счёт осмотического диуреза) [31]. Наиболее сложной частью этого состояния является выбор инфузионной терапии, который должен быть сделан в пользу применения гипотонических солевых растворов [30].

Заключение. Диагностический и терапевтический подход к неотложным состояниям, возникающим в ходе развития СД, основан на современных алгоритмах и согласуется с известными на сегодняшний день научными данными об этих осложнениях. Несмотря на это, в настоящее время госпитализация пациентов с острыми осложнениями СД в ОАИР остаётся достаточно высокой.

Большинство неотложных состояний, возникающих при СД, проявляются ДКА, гиперосмолярной и гипогликемической комой, опасны для жизни и имеют очень высокий летальный риск.

Помимо коррекции специфических изменений, по отношению к уровню гликемии или без него, необходимо рассмотреть лечение причин, вызывающих данные острые осложнения, особенно у пациентов с ДКА или ГГС.

Литература / References

1. Fortofoiu M, Vladu IM, Fortofoiu MC, Pădureanu R, Clenciu D, Rădulescu D, et al. New strategies of diagnostic and therapeutic approach to emergencies in the evolution of patients with diabetes mellitus (Review). *Exp Ther Med*. 2022; 23(2):178. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11101>
2. Ravaut M, Sadeghi H, Leung KK, Volkovs M, Kornas K, Harish V, et al. Predicting adverse outcomes due to diabetes complications with machine learning using administrative health data. *NPJ Digit Med*. 2021; 4:24. <https://doi.org/10.1038/s41746-021-00394-8>
3. Healy AM, Faherty M, Khan Z, Emara N, Carter C, Scheidemantel A, et al. Diabetic ketoacidosis diagnosis in a hospital setting. *J Osteopath Med*. 2023; 123(10):499–503. <https://doi.org/10.1515/jom-2023-0019>
4. Moreno G, Fu JY, Chon JS, Bell DS, Grotts J, Tseng CH, et al. Reducing Emergency Department Visits Among Patients With Diabetes by Embedding Clinical Pharmacists in the Primary Care Teams. *Med Care*. 2021; 59(4):348–353. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000001501>
5. Beltran G. Diabetic emergencies: new strategies for an old disease. *Emerg Med Pract*. 2014; 16(6):1–19; quiz 19–20. PMID: 25299033
6. Muneer M, Akbar I. Acute Metabolic Emergencies in Diabetes: DKA, HHS and EDKA. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1307:85–114. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5584-2_2020_545
7. Кондрацкая И.М., Маньковский Б.Н. Неотложные состояния в диабетологии. Комы. *Медицина неотложных состояний*. 2014; 5(60):35–39. [Kondratska IM, Mankovsky BN. Emergencies in diabetology. Coma. *Emergency medicine*. 2014; 5(60):35–39. (In Russ.)].
8. Schaumleffel C. Pharmacology Update: Emergency Medications for Hypoglycemia in Diabetes. *NASN Sch Nurse*. 2021; 36(3):149–154. <https://doi.org/10.1177/1942602X20981643>
9. Echouffo-Tcheugui JB, Garg R. Management of Hyperglycemia and Diabetes in the Emergency Department. *Curr Diab Rep*. 2017; 17(8):56. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0883-2>
10. Cryer PE. Glycemic goals in diabetes: tradeoff between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes*. 2014; 63:2188–2195. <https://doi.org/10.2337/db14-0059>
11. Demirbilek H, Vuralli D, Haris B, Hussain K. Managing Severe Hypoglycaemia in Patients with Diabetes: Current Challenges and Emerging Therapies. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023; 16:259–273. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S313837>
12. Kalscheuer H, Serfling G, Schmid S, Lehnert H. [Diabetic emergencies: Hypoglycemia, ketoacidotic and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma]. [Article in German]. *Internist (Berl)*. 2017; 58(10):1020–1028. <https://doi.org/10.1007/s00108-017-0317-x>
13. Keller-Senn A, Lee G, Imhof L, Sturt J. Hypoglycaemia and brief interventions in the emergency department – A systematic review. *Int Emerg Nurs*. 2017; 34:43–50. <https://doi.org/10.1016/j.ienj.2017.02.006>
14. Christou MA, Christou PA, Kyriakopoulos C, Christou GA, Tigas S. Effects of Hypoglycemia on Cardiovascular Function in Patients with Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(11):9357. <https://doi.org/10.3390/ijms24119357>
15. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Berković C, Enters-Weijnen C, Forsén T, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18:907–915. <https://doi.org/10.1111/dom.12689>
16. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, et al. Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2014; 37:217–225. <https://doi.org/10.2337/dc13-0701>
17. Urakami T. The Advanced Diabetes Technologies for Reduction of the Frequency of Hypoglycemia and Minimizing the Occurrence of Severe Hypoglycemia in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Clin Med*. 2023; 12(3):781. <https://doi.org/10.3390/jcm12030781>

18. Speight J, Holmes-Truscott E, Hendrieckx C, Skovlund S, Cooke D. Assessing the impact of diabetes on quality of life: What have the past 25 years taught us? *Diabet Med*. 2020; 37:483–492. <https://doi.org/10.1111/dme.14196>
19. Быков Ю.В. К вопросу о патофизиологии диабетического кетоацидоза: классические механизмы и новые гипотезы. *Современные проблемы науки и образования*. 2023; (5). [Bykov YuV. On the pathophysiology of diabetic ketoacidosis: classical methods and new hypotheses. *Modern Problems of Science and Education*. 2023; (5). (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17513/spno.33009>
20. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021; 2:85–95. [Bykov YuV. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: from pathophysiology to prevention. *Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2021; 2:85–95. (In Russ.)]. https://doi.org/10.52485/19986173_2021_2_85
21. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies-ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12:222–232. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.15>
22. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2015; 373:548–559. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1503102>
23. Grigorescu ED, Lăcătușu CM, Crețu I, Floria M, Onofriescu A, Ceasovschiu A, et al. Self-reported satisfaction to treatment, quality of life and general health of type 2 diabetes patients with inadequate glycaemic control from North-Eastern Romania. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(3249). <https://doi.org/10.3390/ijerph18063249>
24. Stoner GD. Hyperosmolar Hyperglycemic State. *Am Fam Physician*. 2017; 96(11):729–736. PMID: 29431405
25. Mustafa OG, Haq M, Dashora U, Castro E, Dhataria KK. Management of Hyperosmolar Hyperglycaemic State (HHS) in Adults: An updated guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care Group. *Diabet Med*. 2023; 40(3):e15005. <https://doi.org/10.1111/dme.15005>
26. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, Cardona S, Galindo RJ, Faymanet M, et al. Clinical Outcomes in Patients With Isolated or Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020; 43(2):349–357. <https://doi.org/10.2337/dc19-1168>
27. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: ahistoric review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. 2014; 37:3124–3131. <https://doi.org/10.2337/dc14-0984>
28. Adeyinka A, Kondamudi NP. *Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome*. 2023 Aug 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29489232
29. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 8(8):Cd000567. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000567.pub7>
30. Lathiya MK, Errabelli P, Cullinan SM, Amadi EJ. Severe hypernatremia in hyperglycemic conditions; managing it effectively: A case report. *World J Crit Care Med*. 2023; 12(1):29–34. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v12.i1.29>

31. Sohal RJ, Joshi S. Salty, Sweet and Difficult to Treat: A Case of Profound Hyponatremia in the Setting of Hyperosmolar Hyperglycemic State. *Cureus*. 2020; 12:e7278. <https://doi.org/10.7759/cureus.7278>

Сведения об авторах / Information about the authors:

Быков Юрий Витальевич — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»; врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ СК Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, Ставрополь, Россия — **ответственный за контакты** / **Yuriy V. Bykov** — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of DPO of the Stavropol State Medical University; anesthesiologist-resuscitator of City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippovsky, Stavropol, Russia — **responsible for contacts**, yubykov@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4705-3823, eLibrary SPIN: 8201-6023, Researcher ID: K-1888-2016

Обедин Александр Николаевич — д. м. н., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»; заместитель главного врача по педиатрической помощи ГБУЗ СК Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1, Ставрополь, Россия / **Alexander N. Obedin** — MD, ScD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of DPO of the Stavropol State Medical University; Deputy Chief Physician for Pediatric Care of the Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1, Stavropol, Russia.

Фишер Василий Владимирович — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»; заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ СК Шпаковская районная больница Ставрополь, Россия / **Vasily V. Fisher** — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of DPO of the Stavropol State Medical University; Deputy Chief Medical Officer of Shpakovskaya District Hospital, Stavropol, Russia.

Волков Евгений Владимирович — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»; заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 1 ГБУЗ СК Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь, Россия / **Evgeniy V. Volkov** — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of DPO of the Stavropol State Medical University; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 1 of the Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа не имела спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 12.12.23.

Изменения плазменной концентрации фактора Виллебранда и активности фактора VIII у больных гемобластозами с инфекционными осложнениями

Changes in plasma concentration of von Willebrand factor and factor VIII activity in hemoblastosis patients with infectious complications

УДК 614.1

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-66-72

Лянгузов А.В.¹, Лучинин А.С.¹, Игнатъев С.В.¹, Сергунина О.Ю.¹, Калинина С.Л.¹, Колотилов Л.В.²

¹ ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства России» (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России), Киров, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России), Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Инфекционные осложнения (ИО) — одна из основных причин летальности онкогематологических больных. Участие фактора Виллебранда (vWF) в воспалительных процессах определяет возможность использования его как маркера неблагоприятного прогноза, наряду с фактором VIII (FVIII).

Цель исследования. Установить взаимосвязь изменений плазменных концентраций vWF и активности FVIII с неблагоприятным исходом при ИО у онкогематологических больных.

Материал и методы. В исследование включили 90 больных гемобластозами с ИО, получавших лечение в отделении интенсивной терапии. Оценивали показатели по шкале SOFA, концентрации С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина, параметры коагулограммы.

Результаты. Летальность в исследуемой группе составила 35,5%, сепсис диагностирован у 77 (85,5%) из 90 больных, включенных в исследование. Выявлено повышение vWF:Ag до 361% (262–439) и FVIII:С до 373% (240–600). У умерших больных концентрация vWF:Ag значительно превышала таковую у выживших. Обнаружена взаимосвязь vWF:Ag с концентрацией СРБ, прокальцитонина и выраженностью органных расстройств по шкале SOFA. Однофакторный и многофакторный анализы выявили предиктивную роль повышенного содержания vWF:Ag в неблагоприятном прогнозе у больных гемобластозами с ИО, наряду с концентрациями D-димера и антитромбина III.

Заключение. У больных гемобластозами с ИО отмечается повышение vWF:Ag и FVIII:С. Повышение vWF:Ag, так же как увеличение содержания D-димера и снижение концентрации антитромбина III, являются независимыми предикторами летального исхода у больных гемобластозами с ИО.

Ключевые слова: фактор Виллебранда, гемобластозы, сепсис, прогноз.

Lyanguzov A.V.¹, Luchinin A.S.¹, Ignatyev S.V.¹,
Sergunina O.Yu.¹, Kalinina S.L.¹, Kolotilov L.V.²

¹ Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, Kirov, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Abstract. Infectious complications (IC) and sepsis are among the main causes of mortality in patients with haemoblastosis. The mechanisms of von Willebrand factor (vWF) involvement in inflammatory processes revealed in recent decades determine the possibility of its use as a marker of poor prognosis, along with factor VIII (FVIII), which closely interacts with vWF in the implementation of hemostasis and refers to the acute phase proteins.

Objective. To determine the relationship of changes in vWF concentration and FVIII activity with mortality in IC of hemoblastoses.

Material and methods. The study included 90 patients with haemoblastosis and IC in the intensive care unit. We assessed parameters necessary to calculate the SOFA score, C-reactive protein and procalcitonin content, coagulogram parameters, as well as vWF antigen concentration (vWF:Ag) and FVIII activity (FVIII:C).

Results. Mortality in the study group was 35.5%, sepsis was diagnosed in 77 patients out of 90 (85.5%) included in the study. There was an increase in vWF:Ag to 361% (262–439) and FVIII:C to 373% (240–600). vWF:Ag was found to be significantly higher in the cohort of deceased patients than in survivors. vWF:Ag was found to correlate with C-reactive protein concentration, procalcitonin and the severity of organ disorders on the SOFA scale. Univariate and multivariate analysis revealed a predictive role of elevated vWF:Ag in the mortality prognosis in patients with IC along with D-dimer and antithrombin III concentrations.

Conclusion. Increased vWF:Ag and FVIII:C are noted in patients with haemoblastosis and IC. Increased vWF:Ag, as well as increased D-dimer and decreased antithrombin III concentrations are independent mortality predictors in oncohematological patients with IC

Keywords: von Willebrand factor, hemoblastosis, sepsis, prognosis.

Введение. Сепсис — одна из наиболее сложных проблем реаниматологии, она определяет высокую летальность больных и сопровождается значительными расходами системы здравоохранения [1]. Больные гемобластозами подвержены развитию инфекционных осложнений (ИО) и сепсиса, что вызвано иммунными расстройствами, гипоплазией кроветворения, нарушением целостности слизистых оболочек и рядом других факторов [2]. Сепсис представляет собой сложный и неоднородный симптомокомплекс, определяемый как опасная для жизни дисфункция органов, вызванная нерегулируемой реакцией организма больного на инфекцию [3]. Раннее прогнозирование летальности у больных с ИО способствует своевременной диагностике сепсиса и выбору правильной тактики лечения [4].

Важную роль в патогенезе сепсиса и связанных с ним органных дисфункций играет эндотелий сосудов [5]. Степень повреждения эндотелиальных клеток косвенно свидетельствует о тяжести течения сепсиса, а маркеры такого повреждения могут использоваться для стратификации риска неблагоприятного исхода [6].

Один из основных показателей активации эндотелиальных клеток — фактор Виллебранда (vWF) [7], который участвует в процессах воспаления. Способность vWF фиксировать тромбоциты к сосудистой стенке приводит к массивной агрегации кровяных пластинок на поверхности эндотелия в условиях системного воспаления, развитию тромбоцитопении и коагулопатии потребления [8]. Описаны патогенетические механизмы взаимодействия vWF с лейкоцитами, внеклеточными ловушками нейтрофилов, патогенными микроорганизмами, системой комплемента и др. [9–11]. vWF циркулирует в кровотоке в комплексе с фактором свёртывания VIII (FVIII) [12], концентрация которого также повышается при системном воспалении, подобно другим показателям острой фазы [13].

Одной из ключевых причин повышения активности vWF при сепсисе служит снижение концентрации фермента ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13), отвечающего за его расщепление [14]. Сверхкрупные мультимеры молекулы vWF, образующиеся при дефиците ADAMTS13, оказывают протромботический эффект и связываются с тромбоцитами даже при низком напряжении сдвига, формируя агрегаты, которые окклюдуют артериолы [15]. Несмотря на наличие данных о том, что больные с наиболее высокими концентрациями vWF имеют самые низкие шансы на выживание [5], прогностическое значение vWF у больных с системным воспалением не определено [16].

Цель исследования. Установление взаимосвязи изменений концентрации vWF и активности FVIII с неблагоприятным исходом при ИО у онкогематологических больных.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование было включено 90 онкогематологических больных с ИО, госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в период с 2019 по 2022 год.

Критериями включения в исследование были: наличие онкогематологического заболевания, возраст старше 18 лет, наличие ИО при госпитализации в ОАР. Мужчин было 57 (63%), женщин — 33 (37%). Медиана возраста составила 49 (40–65) лет. Острый миелоидный лейкоз был диагностирован у 33 (37%) больных, миелодиспластический синдром — у 9 (10%), острый лимфобластный лейкоз — у 14 (15%), неходжкинская лимфома — у 20 (22%), множественная миелома (ММ) — у 9 (10%), лимфома Ходжкина — у 5 (6%).

Клинико-лабораторные показатели оценивали в первые 24 часа после поступления в ОАР.

Данные общего анализа крови исследовали на гематологическом анализаторе “Sysmex XT-4000i” (Sysmex Corporation, Япония). Концентрации фибриногена по Клаусу, D-димера, показатели активиро-

ванного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), активности антитромбина III, протеина С, антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag) и активность фактора VIII (FVIII:C) определяли с помощью коагулологического анализатора “STA Compact Max” (Stago, Франция). Биохимические параметры исследовали с помощью анализатора “Cobas с 311” (F. Hoffman-La-Roche Ltd., Швейцария), показатели кислотно-основного состояния — с помощью анализатора “Cobas b 121” (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Выраженность органных дисфункций оценивали по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [17]. Диагноз сепсиса устанавливали на основании консенсуса «Сепсис 3» [18].

Статистический анализ. Статистический анализ проводили с использованием MedCalc v.20.210 (Trial version). Нормальность распределения количественных переменных оценивали методом Шапиро–Уилка. Различия между независимыми группами по количественным показателям определяли с помощью теста Манна–Уитни. Наличие корреляции выявляли посредством оценки коэффициента Спирмена (Rho). Прогностическую значимость показателей устанавливали с помощью однофакторной и много-

Таблица 1. Демографические и лабораторные данные онкогематологических больных, госпитализированных в ОАР с инфекционными осложнениями

Показатели	Референсные значения	Живые		p
		Умершие		
		Me (МКИ) n=58	n=32	
Возраст, лет		48 (38–66)	50 (42–64,5)	0,759
Мужчины/женщины		39/19	18/14	0,62*
СРБ, г/л	0–0,005	0,161 (0,061–0,277)	0,225 (0,09–0,333)	0,15
Прокальцитонин, нг/мл	0–0,046	0,684 (0,228–4,7)	1,79 (0,53–10,64)	0,022
SOFA, баллы		4 (3–6)	10 (7–12)	0,0001
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	150–450	36 (17–69)	28 (17,5–40,5)	0,165
АПТВ, с	26–40	45,6 (38,5–54,8)	44,0 (37,7–53,6)	0,916
ПВ, с	13,2–16,2	17,65 (15,5–19,4)	18,8 (15,75–21,7)	0,151
МНО	0,9–1,22	1,27 (1,13–1,42)	1,36 (1,14–1,58)	0,218
Тромбиновое время, с	14–21	15,55 (14,4–18,4)	15,85 (14,8–18,85)	0,56
Фибриноген, г/л	2–4	4,9 (3,2–6,5)	5,1 (2,45–6,4)	0,332
D-димер, мкг/мл	0–0,5	1,96 (1,05–3,90)	5,08 (2,43–12,2)	0,0006
Антитромбин III, %	80–120	75,5 (62,0–102,0)	68,0 (49,0–85,5)	0,048
Протеин С, %	70–130	63,5 (43,0–80,0)	65,0 (40,0–88,0)	0,852
vWF:Ag, %	до 150	329,5 (254,0–420,0)	420 (316,0–600,0)	0,0124
FVIII:C, %	до 150	338,0 (180,0–600,0)	524,5 (292,5–601,0)	0,203

Примечание. * — использован критерий χ^2 ; СРБ — С-реактивный белок

Таблица 2. Результаты определения прогностической значимости показателей гемостаза для летального исхода у онкогематологических больных при однофакторном анализе

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Тромбоциты	0,992	0,982–1,002	0,115
АПТВ	0,997	0,957–1,037	0,883
ПВ	1,062	0,967–1,165	0,2
МНО	3,574	0,769–16,616	0,104
Тромбиновое время	1,019	0,910–1,142	0,735
Фибриноген	0,936	0,757–1,157	0,541
D-димер	1,196	1,080–1,324	0,0006
Фибринолитическая активность	0,9994	0,978–1,0213	0,959
Антитромбин III	0,982	0,9648–1,000	0,05
Протеин С	1,003	0,989–1,016	0,640
vWF:Ag	1,005	1,001–1,009	0,0122
FVIII:C	1,002	0,999–1,004	0,142

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа показателей гемостаза в прогнозировании летальности у больных гемобластозами с инфекционными осложнениями

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Тромбоциты	0,996	0,986–1,006	0,397
ПВ	0,978	0,876–1,092	0,692
D-димер	1,224	1,081–1,3385	0,0014
Антитромбин III	0,972	0,950–0,994	0,014
vWF:Ag	1,005	1,001–1,009	0,007
FVIII:C	1,001	0,998–1,004	0,415

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал

факторной логистической регрессии (ЛР). Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (МКИ), 95% доверительного интервала (ДИ). Использовали уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты. Сепсис диагностировали у 77 (85,5%) из 90 больных, летальность составила 35,5%. Выявлено повышение концентрации vWF:Ag и FVIII:C до 361% (262–439) и 373% (240–600) соответственно (норма — до 150% для обоих показателей). Демографические и лабораторные данные в группах живых и умерших больных представлены в таблице 1.

При исследовании взаимосвязи vWF:Ag с маркерами системного воспаления и выраженностью органных расстройств, оценённых по шкале SOFA, обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь с концентрациями СРБ (Rho 0,306; $p=0,0034$), прокальцитонина (Rho 0,421; $p=0,0001$) и количеством баллов по шкале SOFA (Rho 0,245; $p=0,0392$). Анализ зависимости

FVIII:C от тех же показателей подобных взаимосвязей не выявил: СРБ (Rho 0,06; $p=0,565$), прокальцитонин (Rho 0,173; $p=0,11$), SOFA (Rho 0,197; $p=0,081$).

Степень органной дисфункции по шкале SOFA коррелировала со значениями ПВ (Rho 0,42; $p=0,0001$) и уровнем D-димера в крови (Rho 0,34; $p=0,0022$). В целях определения прогностической значимости показателей гемостаза для летального исхода проведен анализ с помощью однофакторной ЛР (табл. 2).

При многофакторном анализе vWF:Ag сохранил свою предиктивную роль в неблагоприятном прогнозе, а роль FVIII:C осталась незначима (табл. 3).

Селекция предикторов проведена методом Хосмера–Лемешоу с исключением из анализа ковариат, с уровнем значимости $p > 0,2$ в однофакторном анализе. Показатели МНО и протеина С не включены в анализ (так как МНО коррелировало с ПВ, а протеин С — с антитромбином III) для устранения проблемы мультиколлинеарности.

Обсуждение. Концентрация vWF может повышаться при многих состояниях, связанных с эндотелиальной дисфункцией: системных заболеваниях соединительной ткани, остром коронарном синдроме, старении, сахарном диабете и др. [19–21]. Значительное повышение содержания этого эндотелиального белка в плазме часто наблюдается у больных с инфекционно-воспалительными процессами и сепсисом [10].

Проведённое исследование выявило повышение vWF:Ag, свидетельствующее об активации эндотелия у больных гемобластозами с ИО, которое сопровождалось увеличением концентраций СРБ и прокальцитонина, являющихся маркерами системного воспаления [22], а также фибриногена и FVIII:C, относящихся к белкам «острой фазы». Более высокая концентрация прокальцитонина ($U=665,5$; $p=0,022$) в группе умерших свидетельствует о роли системного воспаления в танатогенезе у этой категории больных.

Исследования последних лет показали, что смерть больных с сепсисом обусловлена не только нарушениями регуляции иммунного ответа, но и развитием коагулопатии с вовлечением эндотелия сосудов [1, 23]. Взаимодействие процессов воспаления и тромбообразования, именуемое иммунотромбозом, лежит в основе коагулопатии при ИО и наиболее хорошо изучено у больных COVID-19 [24]. Выявленные в настоящей работе коагулологические сдвиги, проявившиеся удлинением АПТВ и ПВ, накоплением D-димера, уменьшением концентрации антитромбина III и протромбина C, свидетельствуют о развитии коагулопатии. Более высокое содержание D-димера ($U=509,0$; $p=0,0006$) и более низкая активность антитромбина III ($U=693,5$; $p=0,048$) у умерших больных, а также положительная корреляционная взаимосвязь удлинения ПВ ($Rho 0,42$; $p=0,0001$) и увеличения концентрации D-димера ($Rho 0,34$; $p=0,0022$) с выраженностью дисфункции органов по шкале SOFA подтверждают роль септической коагулопатии в прогрессировании сепсиса.

vWF, обладая протромботическими и провоспалительными свойствами, в избыточных количествах способен запускать развитие коагулопатии [25, 26]. Накопление высокомолекулярных мультимеров vWF при сепсисе является причиной развития тромбоза микрососудов и прогрессирования полиорганной дисфункции [27]. Этот факт подтверждает обнаруженная в настоящем исследовании прямая корреляция vWF:Ag с выраженностью органных расстройств по шкале SOFA ($Rho 0,245$; $p=0,0392$), а также статистически значимо более высокая концентрация vWF:Ag у умерших больных ($U=632,0$; $p=0,0132$).

Изучение предиктивной роли показателей гемостаза в однофакторном анализе показало: значимыми для неблагоприятного исхода были концентрации D-димера, vWF:Ag и активность антитромби-

на III. Многофакторный анализ подтвердил, что эти показатели являются независимыми предикторами летальности больных гемобластозами с ИО: скорректированное ОШ у D-димера составило 1,224 (95% ДИ 1,081–1,3385; $p=0,0014$), у vWF:Ag — 1,005 (95% ДИ 1,001–1,009; $p=0,007$), у антитромбина III — 0,972 (95% ДИ 0,950–0,994; $p=0,014$). Не выявлены значимые взаимосвязи FVIII:C с показателями системного воспаления, а также предиктивная роль этого показателя в определении исхода лечения ИО и сепсиса у онкогематологических больных.

Представляется перспективным дальнейшее изучение роли коагуляционных факторов в патогенезе сепсиса с определением их предиктивной роли в ходе масштабных многоцентровых исследований. Это позволит создать прогностические модели, необходимые для своевременной диагностики сепсиса и прогнозирования его течения.

Выводы. Таким образом, у больных гемобластозами с ИО отмечается увеличение vWF:Ag и FVIII:C. Повышение vWF:Ag, увеличение содержания D-димера и снижение концентрации антитромбина III являются независимыми прогностическими факторами летального исхода у больных гемобластозами с ИО.

У больных гемобластозами с инфекционными осложнениями отмечается увеличение vWF:Ag и FVIII:C. Повышение vWF:Ag, увеличение содержания D-димера и снижение концентрации антитромбина III являются независимыми прогностическими факторами летального исхода у больных гемобластозами с инфекционными осложнениями

Литература / References

- Dolmatova EV, Wang K, Mandavilli R, Griendling KK. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. *Cardiovasc Res*. 2021; 117(1):60–73. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa070>
- Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в 2 т. / Под ред. Савченко В.Г. Москва: Практика; 2018. Т. 2. С. 1067–1115. [Savchenko VG, ed. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevaniy sistemy krvi*: v 2 t. Moscow: Praktika; 2018; v. 2, p. 1067–1115. (In Russ.)].
- Ou Y, An R, Wang H, Chen L, Shen Y, Cai W, et al. Oxidative stress-related circulating miRNA-27a is a potential biomarker for diagnosis and prognosis in patients with sepsis. *BMC Immunol*. 2022; 23(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12865-022-00489-1>
- Wu Y, Huang S, Chang X. Understanding the complexity of sepsis mortality prediction via rule discovery and analysis: a pilot study. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021; 21(1):334. <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01690-9>
- Zhang Q, Li CS. Risk stratification and prognostic evaluation of endothelial cell-specific molecule1, von Willebrand factor, and a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif for sepsis in the emergency department: An observational study. *Exp Ther Med*. 2019; 17(6):4527–4535. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7485>
- Hyseni A, Kemperman H, de Lange DW, Kesecioglu J, de Groot PG, Roest M. Active von Willebrand factor predicts 28-day mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Blood*. 2014; 123(14):2153–6. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-508093>
- Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30(5):645–657. [Galstyan GM. Coagulopathy in COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020; 30(5):645–657. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>
- Alcamo AM, Pang D, Bashir DA, Carcillo JA, Nguyen TC, Aneja RK. Role of Damage-Associated Molecular Patterns and Uncontrolled Inflammation in Pediatric Sepsis-Induced Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *J Pediatr Intensive Care*. 2019; 8(1):25–31. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675639>
- Yang J, Wu Z, Long Q, Huang J, Hong T, Liu W, et al. Insights Into Immunothrombosis: The Interplay Among Neutrophil Extracellular Trap, von Willebrand Factor, and ADAMTS13. *Front Immunol*. 2020; 11:610696. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.610696>
- Gragnano F, Sperlongano S, Golia E, Natale F, Bianchi R, Crisci M, et al. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017:5620314. <https://doi.org/10.1155/2017/5620314>
- Oncul S, Afshar-Kharghan V. The interaction between the complement system and hemostatic factors. *Curr Opin Hematol*. 2020; 27(5):341–352. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000605>
- Rauch A, Wohner N, Christophe OD, Denis CV, Susen S, Lenting PJ. On the versatility of von Willebrand factor. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013; 5(1):e2013046. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2013.046>
- Lelas A, Greinix HT, Wolff D, Eissner G, Pavletic SZ, Pulanic D. Von Willebrand Factor, Factor VIII, and Other Acute Phase Reactants as Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Front Immunol*. 2021; 12:676756. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676756>
- Singh K, Kwong AC, Madarati H, Kunasekaran S, Sparring T, Fox-Robichaud AE, et al. Characterization of ADAMTS13 and von Willebrand factor levels in septic and non-septic ICU patients. *PLoS One*. 2021; 16(2):e0247017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247017>
- Галстян Г.М., Клебанова Е.Е. Диагностика тромботической тромбоцитопенической пурпуры. *Терапевтический архив*. 2020; 92(12):207–217. [Galstyan GM, Klebanova EE. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Therapeutic Archive*. 2020; 92(12):207–217. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200508>
- Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? *Biomarkers*. 2011; 16(1):11–21. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2011.587893>
- Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998; 26(11):1793–800. <https://doi.org/10.1097/00003246-199811000-00016>
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Васильев С.А., Габбасов З.А. Роль фактора фон Виллебранда в патологии гемостаза. *Атеротромбоз*. 2022; 12(2):79–102. [Avtaeva YuN, Melnikov IS, Vasiliev SA, Gabbasov ZA. The role of von Willebrand factor in hemostasis pathology. *Atherothrombosis*. 2022; 12(2):79–102. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2-79-102>
- Nossent JC, Raymond WD, Eilertsen GO. Increased Von Willebrand Factor Levels in Patients With Systemic Lupus Erythematosus Reflect Inflammation Rather Than Increased Propensity for Platelet Activation. *Lupus Sci Med*. 2016; 3(1):e000162. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000162>
- Peng X, Wang X, Fan M, Zhao J, Lin L, Liu J. Plasma Levels of Von Willebrand Factor in Type 2 Diabetes Patients With and Without Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36(1):e3193. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3193>
- Lien F, Lin HS, Wu YT, Chiueh TS. Bacteremia detection from complete blood count and differential leukocyte count with machine learning: complementary and competitive with C-reactive protein and procalcitonin tests. *BMC Infect Dis*. 2022; 22(1):287. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07223-7>
- Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(3):361–370. <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1911TR>
- Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as

- key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(5):319–329. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
25. Plautz WE, Matthay ZA, Rollins-Raval MA, Raval JS, Kornblith LZ, Neal MD. Von Willebrand factor as a thrombotic and inflammatory mediator in critical illness. *Transfusion*. 2020; 60 Suppl 3(Suppl 3):S158–S166. <https://doi.org/10.1111/trf.15667>
26. Лянгузов А.В., Сергунина О.Ю., Игнатъев С.В., Ковтунова М.Е., Калинина С.Л., Семакин А.С. Роль фактора фон Виллебранда в развитии системного воспаления, коагулопатии и органных дисфункций. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021; (3):4–11. [Lyanguzov AV, Sergunina OYu, Ignatyev SV, Kovtunova ME, Kalinina SL, Semakin AS. The role of von Willebrand factor in the development of systemic inflammation, coagulopathy and organ dysfunctions. *Thromboz, Gemostaz i Reologia*. 2021; (3):4–11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25555/THR.2021.3.0979>
27. Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood*. 2006; 107(2):528–34. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1087>

Сведения об авторах / Information about the authors:

Лянгузов Алексей Владимирович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела организации и сопровождения научных исследований ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, Киров, Россия — **ответственный за контакты** / **Alexey V. Lyanguzov** — MD, PhD, Senior Researcher, Department of Organization and Support of Scientific Research, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency, Kirov, Russia — **responsible for contacts**, dedalex@bk.ru, ORCID: 0000-0001-5509-5308

Лучинин Александр Сергеевич — к. м. н., врач-гематолог взрослого отделения гематологии и химиотерапии ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, Киров, Россия / **Alexander S. Luchinin** — MD, PhD, hematologist, Adult Haematology and Chemotherapy Department, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency, Kirov, Russia.

Игнатъев Сергей Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела организации и сопровождения научных исследований ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, Киров, Россия / **Sergey V. Ignatyev** — MD, PhD, Senior Researcher, Department of Organization and Support of Scientific Research, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency, Kirov, Russia.

Сергунина Ольга Юрьевна — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, Киров, Россия / **Olga Yu. Sergunina** — MD, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency, Kirov, Russia.

Калинина Светлана Леонидовна — заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, Киров, Россия / **Svetlana L. Kalinina** — MD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency, Kirov, Russia.

Колотилов Леонид Вадимович — д. м. н., профессор кафедры общей медицинской практики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия / **Leonid V. Kolotilov** — MD, ScD, Professor of the Department of General Medical Practice, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 17.11.23

Дифференциальная диагностика плеврального выпота при молекулярном скрининге генов SHOX2, DAPK1, RAR-beta и miR-375

Differential diagnosis of pleural effusion using molecular screening of the SHOX2, DAPK1, RAR-beta and miR-375 genes

УДК 616.25-003.2-07

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-73-78

Покровский В.Е., Федосеев А.Н., Смирнов В.В.

Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России), Москва, Россия

Резюме. На базе Федерального научно-клинического центра ФМБА России выполнен анализ биоматериала 62 больных с онко- и другой патологией, осложнённой гидротораксом. Метод — метилирование генов SHOX2, DAPK1, RAR-beta и miR-375 при помощи метил-чувствительной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Развитие онкологического процесса сопровождается генетическим полиморфизмом генов, в том числе SHOX2, DAPK1, RAR-beta и miR-375. Выявлена возможность прогнозировать онкологическую патологию и облегчить поиск первичного источника онкопроцесса у больных с плевральным выпотом неясного генеза посредством исследования изучаемых генов. При помощи программы MedCalc version 12.3.0.0 получены 3 достоверные системы маркеров рака при метилировании групп генов: первая — SHOX2, miR-375 (чувствительность — 62,0%, специфичность — 82,0%), вторая — SHOX2 + miR-375 + DAPK1 (65,0 и 76,0% соответственно), третья — SHOX2 + RAR-beta + miR-375 + DAPK1 (36,0 и 94,0% соответственно). Целесообразно проведение генетического исследования плевральных жидкостей у пациентов с гидротораксом неизвестной этиологии.

Ключевые слова: гидроторакс, рак, рак лёгких, SHOX2, miR-375, DAPK1, RAR-beta, метилирование генов.



Pokrovskiy V.E., Fedoseev A.N., Smirnov V.V.

Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Abstract. At the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, an analysis of 62 patients with cancer pathology and other pathologies complicated by hydrothorax was performed. Method: methylation of SHOX2, DAPK1, RAR-beta and miR-375 genes using methyl-sensitive PCR. The development of the oncological process is accompanied by genetic polymorphism of genes, including SHOX2, DAPK1, RAR-beta and miR-375. The possibility of predicting oncological pathology and facilitating the search for the primary source of the oncological process in patients with pleural effusion of unknown origin through the study of the studied genes was revealed. Using the MedCalc version 12.3.0.0 program, 3 reliable systems of cancer markers were obtained for methylation of genes of a group of genes: the first is SHOX2, miR-375 (sensitivity — 62.0%, specificity — 82.0%), the second is SHOX2 + miR-375 + DAPK1 (65.0 and 76.0%, respectively), the third is SHOX2 + RAR-beta + miR-375 + DAPK1 (36.0 and 94.0%, respectively). It is advisable to conduct a genetic study of pleural fluids in patients with hydrothorax of unknown etiology.

Keywords: hydrothorax, cancer, lung cancer, SHOX2, miR-375, DAPK1, RAR-beta, gene methylation.

Введение. Плевральный выпот — одно из распространённых проявлений внутренних заболеваний — встречается у 5–10% пациентов терапевтических стационаров [1]. Важно отметить, что несмотря на существование международных стандартов диагностики и лечения экссудативных плевритов до сих пор этиология гидроторакса остаётся актуальным вопросом [2].

При наличии плеврального выпота неясного происхождения в дифференциально-диагностическом плане используется инвазивный метод — биопсия плевры. Биопсия плевры сопряжена с техническими сложностями и развитием осложнений, поэтому считается альтернативной техникой диагностики [3, 4].

Генетическим исследованиям уделяется особое внимание, так как они способны оценить структурное строение гена и прогнозировать развитие заболеваний или их осложнений, особенно социально-значимых респираторных, онкологических, сердечно-сосудистых. Генетический тест позволяет оценить терапевтическую эффективность и безопасность применяемых методов лечения [5].

Death-associated protein kinase 1 (Протеинкиназа 1, ассоциированная со смертью) представляет собой фермент, кодируется геном DAPK1. Этот ген является положительным медиатором запрограммированной гибели клеток, индуцированной гамма-интерфероном. Дефицит DAPK1 приводит к ингибированию количества опухолевых клеток и роста объема в клеточных и животных моделях тройного рецептор-негативного опухолевого процесса [6].

Short-stature homeobox 2 — это короткоразмерный гомеобокс 2, белок, кодируемый геном SHOX2. Последний имеет 60 аминокислотных остатков. Данный ген представляет собой гомеобоксный транскрипционный фактор, увеличение его концентрации является хромосомной перестройкой рака лёгкого. Метилирование этого гена считается отличительной чертой раковых опухолей лёгких [7].

Retinoic acid receptor beta — бета-рецептор ретиноевой кислоты, ядерный рецептор, кодируемый геном RAR-beta. Гиперметилирование данного гена связано с возникновением/прогрессированием рака. Этот неправильный эпигенетический феномен наблюдался у женщин, страдающих плоскоклеточным раком вульвы, возникшим из склеротического лишая вульвы. Метилирование промотора бета-рецептора ретиноевой кислоты может быть маркером риска рака у пациентов, страдающих этим заболеванием [8].

До сих пор прогнозирование рака при помощи генетического исследования мало изучено и является актуальным направлением поиска в научных работах.

Цель исследования. Провести дифференциальную диагностику плеврального выпота при молекулярном скрининге генов SHOX2, DAPK1, RAR-beta и miR-375.

Материал и методы. На базе ФНКЦ ФМБА России выполнены метилирование группы генов в материале, полученном центрифугированием плеврального выпота, и исследование гистологического материала 32 больных онкологическими патологиями разных локализаций (лёгкого, молочной железы, кишечника), осложнёнными гидротораксом. Эти 32 пациента составляют основную группу.

Для сравнения с референсными показателями были обследованы пациенты с соматическими заболеваниями (хроническая сердечная недостаточность, пневмония, цирроз печени, неспецифический плеврит) (n=30).

Характеристика пациентов основной группы. Критерии включения в исследование: информированное добровольное согласие пациента на исследование, возраст 22–93 года, средняя длительность заболевания 5,2 месяца (2,78–5,75; доверительный интервал (ДИ) 95%), пол — женский и мужской, диагноз «плевральный выпот». Критерии исключения: персональный отказ; возраст старше 93 лет или моложе 22 лет; тяжёлые сопутствующие болезни.

Антропометрический анализ показал, что средний возраст пациентов составил 63,5±6,8 лет. Количество мужчин было 15 (46,8%), а женщин — 17 (53,2%).

Опухолевый процесс был разделён по TNM-классификации Международного противоракового союза и гистологически определён по стандартам классификации Всемирной организации здравоохранения [25, 26].

Морфологический тип оказался плоскоклеточным у 13 (40,6%) пациентов, аденокарцинома — у 16 (50,0%), смешанным — у 3 (9,3%). Стадии заболевания были: II — у 2 (6,2%) пациентов, III — у 11 (34,3%), IV — у 19 (59,3%).

Выбор образцов исследования с содержанием опухолевых изменений выполнен по гистологическому анализу микросрезов, окрашенных гематоксилином и эозином. Образцы отобраны с содержанием не менее 70% опухолевых клеток. Хранение образцов осуществлялось при -70 °С.

Гены SHOX2, RAR-beta, DAPK1 и miR-375 выделены из материала, полученного центрифугированием плеврального выпота, на автоматической станции QIAcube (производство компании “Qiagen”, Германия) по протоколу Blood and body fluid spin protocol V3. Проверка качества и количества ДНК реализовалась спектрофотометром NanoVue Plus (производство компании “GE Healthcare”, США).

Изучение паттерна метилирования генов SHOX2, RAR-beta, DAPK1 и miR-375 осуществлялось по протоколу Quick-Start Protocol методом обработки бисульфитом набора EpiTect Fast DNA Bisulfite Kit. После конверсии проведена очистка по протоколу Cleanup of 100 ng or more bisulfite converted DNA на автоматической станции QIAcube (“Qiagen”, Германия). Для сравнения контролем являлась ДНК клеточной линии L-68 (производитель НПО «СибЭнзим», Новосибирск, Россия) и Jurkat (НПО «СибЭнзим»), обработанная CpG-метиلاзой M.Sss I.

Для амплификации промотерных областей генов SHOX2, RAR-beta, DAPK1 и miR-375 проводилась ПЦР с обратной транскрипцией на термоциклере “ABI StepOnePlus” (производство компании “Applied Biosystems”, США) по следующим схемам: 950С/2 мин — 1-й цикл; 940С/10 с, 58–660С/60 с — 40 циклов. Использованы флуоресцентные зонды (ООО «ДНК-Синтез», Москва, Россия) и олигонуклеотидные праймеры (ЗАО «Евроген», Москва, Россия).

Сравнение уровня метилирования изучаемых генов проведено методом RQ-анализа при помощи программы Applied Biosystems.

Результаты были обработаны по Microsoft Word 2013, Excel 2013. Статистические методы включили критерии Стьюдента, Фишера, коэффициента Пирсона (С) и отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ, коэффициент корреляции — r. Чувствительность (она же клиническая чувствительность) = (количество образцов от больных с заболеванием X, в которых определено метилирование) / (количество образцов от больных с заболеванием X, которые были исследованы). Специфичность — характеризует долю ложноположительных результатов при использовании маркера. Значение специфичности 100% говорит об отсутствии ложноположительных результатов. Гипотезы считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования выявили, что развитие онкологических процессов сопровождается метилированием генов.

Генетический анализ показал: количество встречаемости исследуемых генов RAR-beta составило 30 (93,7%), miR-375 — 31 (96,8%), SHOX2 — 27 (84,3%), DAPK1 — 31 (96,8%).

По ходу проведения молекулярного исследования продемонстрировано, что ген SHOX2 был метилирован у 4/8 (50,0%) пациентов с раком лёгких и среди 6/20 (27,0%) пациентов с раком других органов. Важно отметить, что положительное метилирование гена SHOX2 выявлено среди 1/8 (12,5%) пациентов без онкологического процесса и у 2/15 (13,3%) — без лёгочной онкопатологии (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов по встречаемости генов

Образцы	Гены			
	SHOX2	RAR-beta	miR-375	DAPK1
С онкопатологией	6/20, 27,0%	5/24, 21,0%	10/24, 44%	6/24, 25,0%
Без онкопатологии	1/8, 12,5%	1/11, 9,0%	1/9, 11,1%	1/10, 10,0%
С онкопатологией лёгкого	4/8, 50,0%	2/7, 28,5%	4/7, 57,1%	2/8, 25,0%
Без онкопатологии лёгкого	2/15, 13,3%	2/17, 11,7%	6/20, 30,0%	4/18, 22,2%

Таблица 2. Панель генов для тест-системы

Панель	Чувствительность, %	Специфичность, %
1+2	38	74
1+3	60	83
1+4	45	81
2+3	53	72
2+4	38	84
3+4	53	78
1+2+3	63	69
1+2+4	52	68
1+3+4	64	75
2+3+4	60	67
1+2+3+4	68	63

Примечание: 1 — SHOX2; 2 — RAR-beta; 3 — miR-375; 4 — DAPK1

Ген RAR-beta был положительным у 5/24 (21,0%) пациентов с общей онкопатологией и у 2/7 (28,5%) больных лёгочным раком. В то же время метилирование данного гена было выявлено у 1/11 (9,0%) здорового человека и у 2/17 (11,7%) исследованных без онкологического процесса лёгкого (табл. 1).

Метилирование генов miR-375 и DAPK1 было среди пациентов с разной опухолью — у 10/24 (44,0%) и 6/24 (25,0%), раком лёгких — у 4/7 (57,1%) и у 2/8 (25,0%) соответственно.

Метилирование данных генов выявлено у пациентов нормы — у 1/9 (11,1%) miR-375 и 1/10 (10,0%) DAPK1 и без лёгочной опухоли — у 6/20 пациентов (30,0%) метилирование miR-375 и у 4/18 исследованных (22,2%) метилирование DAPK1 (табл. 1).

При изучении достоверности значимости изучаемых генов в диагностике онкологического процесса выявлено, что их чувствительность и специфичность у пациентов разным видом опухолей составили: 26 и 88% гена SHOX2, 20 и 89% гена RAR-beta, 43 и 85% гена miR-375, 29 и 95% гена DAPK1.

Особое внимание уделено определению чувствительности и специфичности данных генов к раку лёгких. Выявлено, что ген SHOX2 имели 47 и 83%, RAR-beta — 23 и 82%, miR-375 — 51 и 60%, ген DAPK1 — 35 и 79% (рис. 1).

Результаты составления панели генов для тест-системы представлены в таблице 2.

По данным таблицы 2 выявлено, что наибольшую достоверность продемонстрировала панель с порядком 1+3 (SHOX2, miR-375), частота чувствитель-

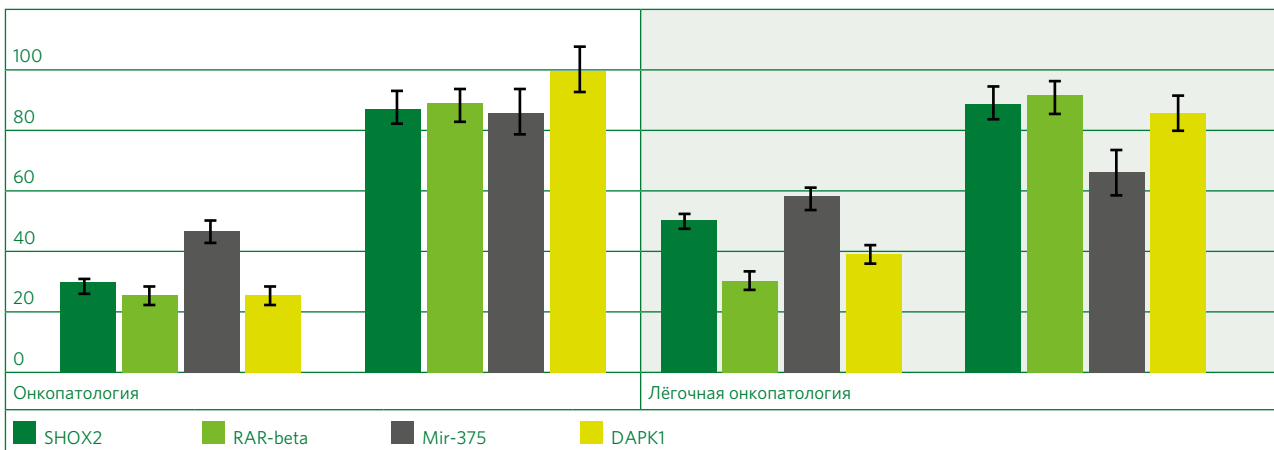


Рис. 1. Распределение по чувствительности и специфичности

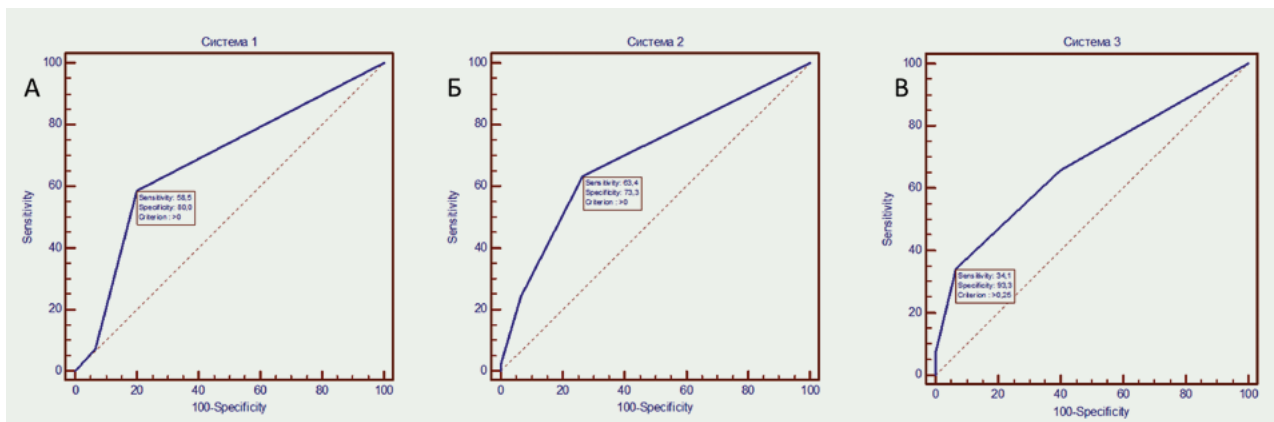


Рис. 2. Распределение систем маркеров по ROC-анализу: А — первая; Б — вторая; В — третья

Таблица 3. Распределение по системам маркеров

Система	Чувствительность,%	Специфичность,%	Критерий	AUC	Standard Error	Significance level P (Area=0,5)
1	62	82	>0	0,54	0,061	0,011
2	65	76	>0	0,62	0,058	0,031
3	36	94	>0,25	0,65	0,051	0,014

ности и специфичности которой составила 60% (95% ДИ — 42,7–75,9) и 83% (95% ДИ — 90,3–110,3), с порядком 1+3+4 (SHOX2, miR-375, DAPK1) — 64% (95% ДИ — 42,7–79,4) и 75% (95% ДИ — 43,8–93,5), а с порядком 1+2+3+4 (SHOX2, RAR-beta, miR-375, DAPK1) — 68% (95% ДИ — 51,3–78,1) и 63% (95% ДИ — 30,8–85,4) соответственно.

Итак, из панели выбраны наиболее интересные системы маркеров и использована программа MedCalc version 12.3.0.0. — первая система маркеров рака лёгких SHOX2 + miR-375 (AUC — 0,54, Standard Error — 0,061, P (Area=0,5) — 0,011) (рис. 2 и табл. 3).

Исследование показало, что вторая система способна достоверно прогнозировать онкологической процесс лёгочной системы SHOX2 + miR-375 + DAPK1 (AUC — 0,69, Standard Error — 0,069, P (Area=0,5) — 0,049) (рис. 2 и табл. 3).

Анализ генетического исследования показал, что третьей системой диагностики рака лёгких представляется SHOX2 + RAR-beta + miR-375 + DAPK1 (AUC — 0,67, Standard Error — 0,069, P (Area=0,5) — 0,01) (рис. 2 и табл. 3).

Выводы. Нами было отмечено, что развитие онкологического процесса, особенно лёгочной системы, сопровождается генетическим полиморфизмом генов SHOX2, DAPK1, RAR-beta и miR-37, который оказывает непосредственное влияние на течение патологии.

Согласно полученным данным, можно прогнозировать развитие онкологической патологии с помощью генетического исследования изучаемых генов, особенно в комбинированной форме.

С помощью программы MedCalc (version 12.3.0.0) отмечены 3 достоверные системы маркеров рака лёгких: первая — SHOX2, MiR-375 (чувствительность — 62,0%, специфичность — 82,0%), вторая — SHOX2 + MiR-375 + DAPK1 (65,0 и 76,0% соответственно), третья — SHOX2 + RAR-beta + miR-375 + DAPK1 (36,0 и 94,0% соответственно).

Литература / References

- Карнаушкина М.А., Струтынская А.Д. Плевральный выпот. *Consilium Medicum*. 2019; 21(3):21–26. [Karnaushkina MA, Strutynskaya AD. Pleural effusion. *Consilium Medicum*. 2019; 21(3):21–26. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.3.190214>
- Калашников А.В., Калашникова С.А. Кристаллографическое исследование плевральной жидкости у больных с плевральным выпотом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019; 14(2):343–345. [Kalashnikov AV, Kalashnikova SA. Crystallographic research of pleural fluid in patients with pleural effusion. *Medical News of North Caucasus*. 2019; 14(2):343–345. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14083>
- Роль цитологического анализа плевральной жидкости в диагностике одностороннего плеврального выпота: реферат. *Практическая пульмонология*. 2018;(3). [Rol' tsitologicheskogo analiza plevral'noy zhidkosti v diagnostike odnostoronnego

plevral'nogo vypota: report. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; (3). (In Russ.]). Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tsitologicheskogo-analiza-plevralnoy-zhidkosti-v-diagnostike-odnostoronnego-plevralnogo-vypota> (дата обращения: 17.11.2023).

4. Коржук М.С., Хасанов А.Р., Безмозгин К.Г. Прогностическое значение плевральной манометрии при торакоцентезе по поводу синдрома плеврального выпота. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018; 69(3):121–124. [Korzhuik MS, Khasanov AR, Bezmozgin KG. Prognostic value of pleural manometry in thoracocentesis by the pleural fluid syndrome. *International Research Journal*. 2018; 69(3):121–124. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.23670/IRJ.2018.69.010>
5. Тельшешева Е.Н., Станоевич У.С., Снигирева Г.П. Роль молекулярно-генетического исследования при колоректальном раке (описание клинического случая). *Вестник РНЦПР*. 2018; (2). [Telysheva EN, Stanoevich US, Snigireva GP. Rol' molekulyarno-geneticheskogo issledovaniya pri kolorektal'nom rake (opisaniye klinicheskogo sluchaya). *Vestnik RNCRR*. 2018; (2). Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-molekulyarno-geneticheskogo-issledovaniya-pri-kolorektalnom-rake-opisanie-klinicheskogo-sluchaya> (дата обращения: 17.11.2023).
6. Li B, Cui Y, Diehn M, Li R. Development and Validation of an Individualized Immune Prognostic Signature in Early-Stage Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2017 Nov 1; 3(11):1529–1537. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.1609>. PMID: 28687838; PMCID: PMC5710196
7. Hoek KS, Schlegel NC, Eichhoff OM, Widmer DS, Praetorius C, Einarsson SO, et al. Novel MITF targets identified using a two-step DNA microarray strategy. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2008 Dec; 21(6):665–76. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2008.00505.x>. PMID: 19067971
8. Rotondo JC, Borghi A, Selvatici R, Mazzoni E, Bononi I, Corazza M, et al. Association of Retinoic Acid Receptor β Gene With Onset and Progression of Lichen Sclerosus-Associated Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2018 Jul 1; 154(7):819–823. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.1373>. PMID: 29898214; PMCID: PMC6128494

Смирнов Владимир Вячеславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия / **Vladimir V. Smirnov** — MD, ScD, professor, head of the Department of Internal Medicine Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 15.01.24.

Сведения об авторах / Information about the authors:

Покровский Василий Евгеньевич — аспирант кафедры внутренних болезней ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / **Vasilij E. Pokrovskiy** — Postgraduate student of the Department of Internal Medicine Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia — **responsible for contacts**, vasilij.pokrovsky@gmail.com, ORCID: 0009-0008-3134-5622

Федосеев Анатолий Николаевич — д. м. н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия / **Anatolij N. Fedoseev** — MD, ScD, professor, professor of the Department of Internal Medicine Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia.



Эффективность и безопасность приёма оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий

Efficacy and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

УДК 616.12-008.313.2

DOI: 10.53652/2782-1730-2024-5-1-79-87

Бобылева Т.А.^{1,2}, Ткаченко С.Б.¹, Казаков С.П.^{1,3}

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

² Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия

³ ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

Резюме. Проанализированы показатели коагуляционного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий на фоне приёма прямых пероральных антикоагулянтов, используемых для профилактики ишемического инсульта и других системных тромбоэмболий у данной группы пациентов. Самостоятельная отмена и нерегулярный приём антикоагулянтной терапии является причиной риска тромбозов у обследуемых пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прямые пероральные антикоагулянты, тромбоциты, коагулограмма.

Bobyleva T.A.^{1,2}, Tkachenko S.B.¹, Kazakov S.P.^{1,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² Branch of the Military Medical Academy of S.M. Kirov, Moscow, Russia

³ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

Abstract. The coagulation and platelet parameters of the hemostasis system in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation against the background of taking direct oral anticoagulants used for the prevention of ischemic stroke and other systemic thromboembolic events in this group of patients were analyzed. Self-cancellation and irregular intake of anticoagulant therapy is the cause of thrombosis risk in the studied patients.

Keywords: atrial fibrillation, oral anticoagulants, thromboembolic complications.



Введение. В последнее десятилетие в связи с риском развития инсульта и системных тромбоэмболий (ТЭ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) назначение пероральных антикоагулянтов (ПОАК) имеет важное значение [5].

Фибрилляция предсердий — самая распространённая клинически значимая аритмия в мире, в общей популяции её распространённость приближается к 2%, в старших возрастных группах достигает 5–15%. Установлено, что количество больных данной патологией с каждым годом увеличивается [9, 24].

В начале XX столетия основной причиной развития ФП являлось наличие митрального стеноза ревматической этиологии, что в настоящее время практически не встречается в клинике. При отсутствии значимого стеноза митрального клапана ФП называется неклапанной. Неклапанная аритмия часто возникает у больных с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью и патологией щитовидной железы.

В последнее время к факторам риска развития относятся избыточное употребление алкоголя [18], повышение пульсового артериального давления (АД) [28], гиподинамия [22], ожирение [10], наследственная предрасположенность [11, 27]. Однако иногда причину данной аритмии установить невозможно, и появился новый термин — «изолированная», или «идиопатическая» форма ФП.

Двукратное увеличение смертности у данных пациентов связано с развитием кардиоэмболического инсульта [23, 29, 34]. Нередко «криптогенные» инсульты с невыясненной причиной являются осложнением недиагностированной ранее ФП [1, 24, 25]. Инсульт протекает тяжело и приводит к инвалидизации и смерти [2, 7]. Считается, что риск развития инсульта одинаков при пароксизмальной, персистирующей и постоянной формах ФП. Развитие тромбов при ФП связано с нарушением скорости оттока крови из ушка левого предсердия. Доказано, что назначение антикоагулянтной терапии (АКТ) вызывает уменьшение смертности у данной группы пациентов и является профилактикой развития тромбообразования. При имеющихся результатах многоцентровых клинических исследований сохраняются вопросы безопасности и эффективности применения ПОАК.

Несмотря на спорные вопросы в этиологии, патогенезе, выборе тактики лечения, основной проблемой является профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Для оценки риска ТЭО с 2010 года у пациентов с ФП применяется шкала CHA2DS2-VASc (акроним Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category), которая используется для уточнения вероят-

ности развития инсульта у больных с ФП и наличием факторов риска ТЭО, а также для оценки показаний к назначению АКТ [17, 26].

Шкала CHA2DS2-VASc основана на учёте основных факторов риска инсульта, каждый из которых оценивается в баллах. По одному баллу к общей сумме добавляется в случае наличия у пациента следующих признаков или симптомов:

- сердечная недостаточность или снижение фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии;
- АД в покое более 140/90 мм рт. ст. при 2 и более последующих измерениях или принимаемая пациентом терапия по поводу уже диагностированной АГ;
- уровень гликемии натощак более 7 ммоль/л либо уже принимаемая назначенная терапия по поводу сахарного диабета (СД) пероральными сахароснижающими средствами и/или инсулином;
- в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ), атеросклероз аорты, заболевание периферических артерий;
- возраст 65–74 года;
- женский пол.

По 2 балла к общей сумме добавляется при наличии факторов риска ТЭО: возраст более 75, инсульт, ишемическая транзиторная атака или ТЭ в анамнезе.

Последние европейские рекомендации (European Heart Rhythm Association, 2021) указывают, что для профилактики ТЭО у пациентов мужского пола с ФП рекомендуется терапия оральными АК при оценке 1 балл и более по шкале CHA2DS2-VASc, у женщин — 2 балла и более [21].

В исследованиях было показано, что при постоянной форме ФП у 51% пациентов имеется высокий риск по шкале CHA2DS2-VASc, при персистирующей — у 9,5%, а при пароксизмальной — у 39,4% пациентов [4]. В другом наблюдении отмечено, что риск по шкале CHA2DS2-VASc 2 балла и более имели 88,8% пациентов с ФП, средняя оценка по этой шкале обследованных пациентов составила 3,9 балла [1].

Таким образом, уже на первом приёме врач обязан назначить АКТ с учётом сопутствующей патологии и оценки риска кровотечения.

Перед назначением АКТ необходимо оценить риск кровотечения у данной группы пациентов.

Противопоказания для назначения:

- активное, клинически значимое кровотечение (например, желудочно-кишечное);
- недавнее клинически значимое кровотечение (например, геморрагический инсульт в течение полугода);
- заболевания, сопряжённые с высоким риском развития кровотечения из-за нарушения целостности сосудистой стенки (например, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, злокачественные

Таблица 1. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLEED

Клиническая характеристика	Количество баллов
Артериальная гипертензия (систолическое АД более 160 мм рт. ст.)	1
Нарушение функции почек (диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин ≥ 200 мкмоль/л)	1
Нарушение функции печени (заболевание печени или повышение уровня билирубина в 2 раза в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза)	1
Инсульт в анамнезе	1
Кровотечение в анамнезе	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое МНО или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне (например $< 60\%$ времени))	1
Возраст > 65 лет	1
Лекарства (анти тромبوцитарные препараты, нестероидные противовоспалительные средства)	1
Алкоголь	1

опухоли, внутримозговые аневризмы и сосудистые мальформации, расслаивающаяся аневризма аорты, перикардит и выпот в перикард, инфекционный эндокардит, портальная гипертензия с расширением вен пищевода);

- заболевания с высоким риском развития кровотечения из-за нарушений свёртывающей системы крови (например, почечная или печёночная недостаточность, геморрагические диатезы, тромбоцитопении менее $100 \times 10^9 / \text{л}$);
- терапия любыми АК, кроме случаев перехода с одного коагулянта на другой, или терапия нефракционированным гепарином.

При отсутствии показаний риск кровотечения оценивается по шкале HAS-BLED (акроним от Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly) (табл. 1). Высокий риск кровотечений и противопоказание для назначения АК при сумме баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 .

В настоящее время для профилактики ТЭО применяется группа пероральных АК: непрямой АК (варфарин) и прямые ПОАК.

Основы учения о свёртывании были заложены А. Шмидтом (ферментативная теория свёртывания, 1861–1865), который предложил двухфазную теорию свёртывания. Согласно теории, в первой фазе образуется тромбин, а во второй фазе под его влиянием фибриноген превращается в фибрин.

В 1904 году А. Моравиц сформулировал трёхфазную теорию свёртывания, согласно которой в первой фазе происходит образование активной протромбиназы, во второй фазе — образование тромбина, в третьей фазе — образование фибрина. Эта теория остаётся актуальной и на данном этапе развития знаний о свёртывании крови.

Варфарин подавляет синтез в печени витамин-К-зависимых факторов свёртывания крови — II, VII, IX и X, тем самым блокируя внешний путь образования протромбиназы (фактора Ха). Антикоагулянтный эффект проявляется через 3–5 дней от начала приёма препарата и прекращается через 3–5 дней после его отмены.

В настоящее время показанием для назначения варфарина является наличие ФП на фоне митрального стеноза (умеренной или тяжёлой степени) или протезированного клапана сердца. После установки биопротеза длительность терапии варфарином у пациентов с ФП без ревматического поражения сердца составляет 3 месяца, после чего допустимо назначение ПОАК. При этом терапевтический диапазон международного нормализованного отношения (МНО) должен составлять 2,0–3,0 [32]. Доказано, что препарат снижает риск ТЭО на 68%, а общую смертность — на 26% [20].

К ПОАК относятся ривароксабан, аписксабан, эдоксабан и прямой ингибитор тромбина дабигатран. Препараты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики ТЭО [32] и в клинических исследованиях признаны безопасными и эффективными [16, 19, 31].

Дабигатран — прямой ингибитор тромбина, появившийся через 50 лет после варфарина. Препарат назначается в фиксированной дозе и не требует контроля МНО, максимальная концентрация в крови составляет 3 часа, период полувыведения — 12–17 часов. Конкурендно ингибируя тромбин, дабигатран препятствует превращению фибриногена в фибрин, таким образом предотвращая образование тромба. Ингибирует как свободный, так и находящийся в составе вещества тромба тромбин, а также индуцируемую тромбином агрегацию тромбоцитов. Для дабигатрана в настоящее время существует антидот — идаруцизумаб.

В развитии тромбообразования важную роль играют тромбоциты. Образование тромба связано с активацией тромбоцитов, их адгезией и агрегацией. Выделяют 3 признака активации: изменение формы, нарушение секреции вырабатываемых тромбоцитами веществ и образование тромбоцитарных агрегатов

Ривароксабан, аписабан и эдоксабан ингибируют активность Ха-фактора, предотвращая образование тромбина и тромбов. В результате этого препараты изменяют значения показателей системы свёртывания крови: удлиняют протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), увеличивают МНО, а также назначаются в фиксированных дозах и не требуют контроля за свёртываемостью крови. Время достижения максимальной концентрации в крови составляет около 3 часов, период полувыведения — до 14 часов.

Однако, несмотря на назначение ПОАК, у пациентов с ФП существует риск развития инсульта и кровотечения — это продемонстрировано в исследованиях ARISTOTLE, AFFIRM, RE-LY, ROCKET-AF [13, 19, 30, 33].

В развитии тромбообразования важную роль играют тромбоциты. Образование тромба связано с активацией тромбоцитов, их адгезией и агрегацией. Выделяют 3 признака активации тромбоцитов: изменение формы, нарушение секреции вырабатываемых тромбоцитами веществ и образование тромбоцитарных агрегатов.

Большая часть тромбоцитов периферической крови здоровых людей представлена дисковидными округлыми клетками, которые называются дискоцитами (Д) (клетками «покоя»), тромбоцитами 1 типа [12]. Ко 2 типу тромбоцитов относят крупные клетки округлой формы. В литературе такие тромбоциты часто описываются как сферические, хотя на самом деле они имеют «блинообразную» форму, становясь

дискоэхиноцитами (ДЭ) [14]. Доказано, что доля тромбоцитов 2 типа заметно повышается при различных патологических состояниях, таких как ИБС, СД [3, 8]. К 3 и 4 типу относят тромбоциты, имеющие ярко выраженные отростки (отростчатые тромбоциты), их часто называют «высоко активированными клетками», и они формируют тромбоцитарные агрегаты [6].

В настоящее время недостаточно сведений о состоянии тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациентов с ФП на фоне приёма ПОАК.

Цель исследования. Изучение показателей коагуляционного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза у больных с ФП на фоне приёма ПОАК.

Материал и методы. В группу исследования было включено 50 мужчин с неклапанной ФП, находившихся на стационарном лечении. В исследование не включались больные с СД, гипотиреозом и гипертиреозом, миокардитом, стенокардией и ИМ, пороками сердца, ожирением, онкологическими заболеваниями, болезнями системы крови. У 40% пациентов была выполнена коронарная ангиография, по результатам которой не выявлено значимого стеноза коронарных артерий.

Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 25 пациентов с пароксизмальной формой ФП, во 2-ю — 25 пациентов с персистирующей формой ФП.

Медикаментозное лечение в обеих группах включало в себя антиаритмическую, гиполипидемическую терапию и приём таблетированных ПОАК. При оценке коагуляционного и тромбоцитарного звена системы гемостаза терапию ПОАК не отменяли.

Оценивали морфофункциональную внутрисосудистую активность тромбоцитов (ВАТ) по методу А.С. Шитиковой (1996) визуально, с использованием фазово-контрастного микроскопа [8].

Определяли интактный тромбоцит — дискоцит (Д). Имеет вид ярко блестящей сигареты или веретена с чёткими темными контурами, без отростков, отношение ширины к длине от 0,3 до 0,5; анфас — это округлая клетка, светло-серая, без чёткого контура, ширина к длине 1,0.

Выявляли активированные клетки:

- Дискоэхиноцит (ДЭ) — отличается от Д наличием единичных и коротких отростков, которые появляются после активации в течение первой секунды в результате давления изнутри на плазматическую мембрану быстро образующихся активных филаментов.
- Сфероцит (С) — поздняя стадия изменения формы тромбоцита. Эти клетки с чёткими контурами при любом их положении характеризуются зеленоватым, достаточно ярким блеском и отношением ширины к длине 0,6–1,0.

Таблица 2. Основные характеристики групп обследованных

Показатели	1-я группа	2-я группа
Мужчины, n	25	25
Средний возраст на момент обследования, лет	60,4±1,8	64,7±2,1
Давность ФП на момент обследования, лет	6,32±0,76	5,76±0,90
Примечание: n — число больных, достоверных различий не выявлено		

Таблица 3. Факторы риска исследуемых пациентов

Признаки	1-я группа	2-я группа
	%	
Курение	16	12
Гиперхолестеринемия	36	20
Гипертоническая болезнь	100	100
Отягощённая наследственность по ФП	20	24
ИМТ>29 кг/м ²	20	16
Примечание: достоверных различий не выявлено		

- Сфероэритроцит (СЭ) — поздняя стадия изменения формы тромбоцита, когда он становится более сферичным, с большим количеством преимущественно длинных отростков.

Сумма активных форм тромбоцитов определялась путём сложения ДЭ, С и СЭ. В норме показатель колеблется — 7,9–12,8–17,7%.

В этом же препарате подсчитывали число агрегатов разного размера (то есть содержащих по 2, 3, 4, 5 и т. д. кровяных пластинок), приходящихся на 500 свободных тромбоцитов. Результат оценивали по распределению агрегатов разного размера, приходящихся на 100 свободных тромбоцитов. Для облегчения анализа распределительной агрегатограммы полученные результаты суммированы в виде 2 величин: числа агрегатов малого размера, содержащих по 2–3 тромбоцита, и числа агрегатов среднего и большого размера, содержащих по 4 и более тромбоцитов.

Оценка степени агрегации осуществлялась также и по относительному числу всех тромбоцитов, вовлечённых в агрегационную реакцию.

В качестве группы контроля для сопоставления результатов ВАТ исследования было обследовано 12 здоровых мужчин в возрасте от 35 до 50 лет (средний возраст 44,4±3,8 года).

Исследование коагулограммы проводилось по унифицированным методикам [Кост Е.А., 1975; Меньшиков В.В., 1987], с использованием реагентов фирм «Технология-стандарт» (Барнаул) и «Reanam» (Венгрия). Определяли АЧТВ, тромбопластиновое (протромбиновое) время (ПТВ), протромбин по Квику, фибриноген, МНО.

Для статистической обработки полученных данных использовали программы Excel и Statistica.

Результаты. При исследовании таких показателей как возраст и давность заболевания было выявлено, что группы на момент обследования были сопоставимы (табл. 2). Традиционное представление о более длительном течении персистирующей формы ФП и переходе пароксизмальной формы в персистирующую ФП не подтверждалось. У 46% больных 2 группы ФП переходила сразу в персистирующую форму.

Большинство обследуемых больных имели традиционные факторы риска развития ФП, достоверных различий между группами не выявлено (табл. 3). Необходимо отметить, что все пациенты имели сопутствующую гипертоническую болезнь. Также отмечалось, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП была склонность к гиперхолестеринемии, связанная, по нашему мнению, с отсутствием приёма гиполипидемических препаратов.

У всех пациентов проведена оценка риска развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (табл. 4).

По шкале CHA₂DS₂-VASc у всех обследуемых пациентов был 1 балл и более. Пациенты с персистирующей формой ФП имели более высокий риск ТЭО по сравнению с пациентами 1-й группы, различия достоверны.

Для выявления риска кровотечения пациенты оценивались по шкале HAS-BLED (рис. 1).

У обследованных пациентов риск по шкале HAS-BLED не превышал 3 баллов, что соответствовало умеренному риску. За время наблюдения в клинике геморрагических осложнений не зарегистрировано.

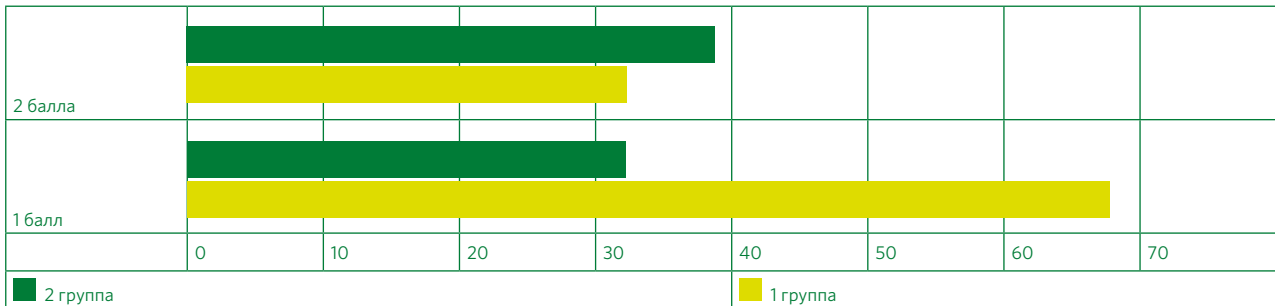


Рис. 1. Распределение по чувствительности и специфичности

Таблица 4. Распределение баллов по шкале CHA2DS2-VASc у обследованных пациентов

Баллы	1-я группа	2-я группа
	%	
1	68*	32
2	24**	64
3	4	4
4	4	0

Примечание: * — разница между группами $p < 0,02$; ** — разница между группами $p < 0,01$

Таблица 5. Морфофункциональная оценка внутрисосудистой активации тромбоцитов у больных с фибрилляцией предсердий на фоне приёма пероральных антикоагулянтов

Показатели	1-я группа	2-я группа	Здоровые лица
Дискоцит, %	82,6±4,8	81,2±2,5	87,4±6,0
Дискоэритроциты, %	17,3±3,6	18,4±4,3	10,2±3,2
Сумма активных форм тромбоцитов, %	18,7±3,7	19,1±5,5	13,2±4,0
Количество тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты	7,4±0,8	7,2±1,2	7,0±0,5
Количество малых агрегатов (по 2–3 тромбоцита)	3,6±0,34	3,4±0,80	3,4±0,42
Число средних и больших агрегатов	0,12±0,08	0,09±0,06	0,10±0,10

Примечание: достоверных различий не выявлено

Пациенты принимали ПОАК; апиксабан — 85% обследуемых и ривароксабан — 15%. При сборе анамнеза было выявлено, что пациенты обеих групп в амбулаторных условиях принимали препараты более 3 месяцев и самостоятельно отменяли препараты в связи с отсутствием приступов фибрилляции (60% — в 1-й группе и 52% — во 2-й группе соответственно).

Исследование коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза проводилось в стационаре через 3 дня после поступления и регулярного приёма препарата.

Изменение морфофункциональной ВАТ у пациентов с ФП на фоне приема ПОАК представлено в таблице 5.

На фоне приёма ПОАК у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП сохранялась

склонность к повышению показателя активных форм тромбоцитов по сравнению со здоровыми, однако различия не достоверны. Число тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты, количество малых и больших агрегатов были в пределах нормы.

Согласно клиническим рекомендациям, лабораторный контроль антикоагулянтного эффекта ПОАК и определение плазменных концентраций не предусмотрены. Препараты назначаются дозированно, без титрации. В настоящее время нет коагуляционных тестов для оценки ПОАК. Основным является риск кровотечений, который возможен при увеличении АЧТВ в 2 раза по сравнению с нормой и должен сопровождаться повышением тромбинового времени (ТВ). В то же время удлинение АЧТВ и ТВ не отражает действия препарата [34, 35]. Отсутствие увеличения ТВ является

Таблица 6. Изменение показателей коагулограммы у обследованных пациентов

Показатели	1-я группа	2-я группа	Здоровые лица	Норма
Дискоцит, %	288±11,7	308±11,7	291±17,2	175–400
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	28,58±0,89	30,78±0,87	29,6±0,8	22–35
АЧТВ, с	1,28±0,06***	1,26±0,02***	0,94±0,09	0,9–1,2
МНО	86,73±5,15*	74,96±3,83****	101,5±1,81	80–110
Протромбиновый индекс, %	14,79±0,37	15,37±0,38	14,2±0,40	16±2
Протромбиновое время, с	11,01±0,35	12,34±0,63	10,8±0,53	10–20
Тромбиновое время, с	3,48±0,18	3,15±0,17**	3,8±0,14	2,0–4,0
Фибриноген, г/л				

Примечание: * — разница между группой и здоровыми лицами $p < 0,01$; ** — разница между группой и здоровыми лицами $p < 0,05$; *** — разница между группой и здоровыми лицами $p < 0,005$; **** — разница между группой и здоровыми лицами $p < 0,001$

У пациентов с фибрилляцией предсердий имеется склонность к повышению активных форм тромбоцитов и отсутствует нарастание показателей АЧТВ и ТВ. Самостоятельная отмена препаратов пероральных антикоагулянтов может привести к риску тромбоэмболических осложнений

показателем отсутствия должной концентрации препарата в крови [15].

Приём ПОАК закономерно приводит к увеличению МНО, снижению протромбинового индекса и фибриногена в крови по сравнению с группой контроля (табл. 6).

Однако показатели ТВ, ПТВ и АЧТВ остаются в пределах нормы, что, возможно, говорит о недостаточной дозе препарата и необходимости титрования дозы для предотвращения риска тромбоза.

Выводы. У пациентов с ФП имеется склонность к повышению активных форм тромбоцитов и отсутствует нарастание показателей АЧТВ и ТВ.

Самостоятельная отмена препаратов ПОАК может привести к риску тромбоэмболических осложнений.

Литература / References

- Алексеева Е.М. Профилактика тромбоэмболических осложнений при неклапанной форме фибрилляции предсердий на амбулаторном и госпитальном этапе в городе Москве: Дисс. ... канд. мед. наук. — Москва; 2016. 93 с. [Alekseeva EM. *Proflaktika tromboembolicheskikh oslozhneniy pri neklapannoy forme fibrillyatsii predserdiy na ambulatornom i gospital'nom etape v gorode Moskve*. [dissertation]. Moscow; 2016. 93 p. (In Russ.)].
- Аракелян М.И., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(7):4594. [Arakelyan MG, Bokeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(7):4594. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
- Бобылева Т.А. Изменения показателей системы гемостаза у больных бессимптомной ишемией миокарда: Дисс. ... канд. мед. наук. — Москва; 2005. 165 с. [Bobileva TA. *Izmeneniya pokazateley sistemy*

- gemostaza u bol'nykh bessimptomnoy ishemiyey miokarda. [dissertation]. Moscow; 2005. 165 p. (In Russ.).
4. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Федорова Д.Н. Когнитивная дисфункция на фоне фибрилляции предсердий: клинико-патогенетические ассоциации, диагностика и профилактика, аспекты применения антикоагулянтной терапии. *Кардиология*. 2019; 59(10):66–77. [Kobalava ZhD, Lazarev PV, Fedorova DN. Cognitive Dysfunction at the Background of Atrial Fibrillation: Clinical-Pathological Aspects, Diagnostics and Prevention, Issues of the Application of Anticoagulant Therapy. *Kardiologiya*. 2019; 59(10):66–77. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.10.n612>
 5. Колбин А.С., Мосикян Б.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы). *Вестник аритмологии*. 2018; (92):42–48. [Kolbin AS, Mosikyan AA, Tatarsky BA. Socioeconomic burden of atrial fibrillation in Russia: Seven-year trends (2010–2017). *Journal of Arrhythmology*. 2018; (92):42–48. (In Russ.)]. Доступно по: <https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/109>
 6. Колосова Е.И., Василенко И.А., Ковалева Л.Г. Оценка морфофункционального состояния тромбоцитов у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой методом витальной компьютерной морфометрии. *Бюллетень СО РАМН*. 2011; 31(2):58–63. [Kolossova EN, Vasilenko IA, Kovaleva LG. Assessment of morphofunctional condition of platelets of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura by method of vital computer morphometry. *Bulletin SO RAMN*. 2011; 31(2):58–63. (In Russ.)].
 7. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: клинические рекомендации. Москва; 2017. 201 с. [*Diagnostika i lecheniye fibrillyatsii predserdiy: klinicheskiye rekomendatsii*. Moscow; 2017. 201 p. (In Russ.)]. Доступно по: [https://kazangmu.ru/files/Lbaleeva02//FP\(1\).pdf?ysclid=lpwa14ogx2172063682](https://kazangmu.ru/files/Lbaleeva02//FP(1).pdf?ysclid=lpwa14ogx2172063682)
 8. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов / Под ред. Шитиковой А.С. Санкт-Петербург; 1996. 18 с. [Shitikova AS, ed. *Morfologicheskaya otsenka povyshennoy vnutrisosudistoy aktivatsii trombocytov*. Saint-Petersburg; 1996. 18 p. (In Russ.)].
 9. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012; 9(2):5–13. [Filatov AG, Tarashvili EG. Epidemiologiya i sotsial'naya znachimost' fibrillyatsii predserdiy. *Annaly aritmologii*. 2012; 9(2):5–13. (In Russ.)]. Доступно по: https://arrhythmology.pro/files/pdf/AA_02_2012_005-013.pdf
 10. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013; 10(1):90–100. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.08.043>
 11. Vapat A, Anderson CD, Ellinor PT, Lubitz SA. Genomic basis of atrial fibrillation. *Heart*. 2018; 104(3):201–206. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311027>
 12. Corash L, Mole Y, Levin J, Baker G. Regulation of platelet heterogeneity: effect of thrombocytopenia on platelet volume and density. *Exp Hematol*. 1990; 18:205–12. PMID: 2303115
 13. Connolly SJ, Ezekovitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12):1139–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
 14. Delobel J, Rubin O, Prudent M, Crettaz D, Tissot JD, Lion N. Biomarker analysis of stored blood products: emphasis on pre-analytical issues. *Int J Mol Sci*. 2010; 11(11):4601–17. <https://doi.org/10.3390/ijms11114601>
 15. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Châtelain B, Dogne JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatranetexilate. *Thromb Haemost*. 2012; 107:985–997. <https://doi.org/10.1160/TH11-11-0804>
 16. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, Flaker G, Hart R, et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J*. 2010; 159(3):348–353. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.026>
 17. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31(19):2369–429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278>
 18. Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation — A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017; 246:46–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.133>
 19. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11):981–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
 20. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146(12):857–67. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
 21. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(9):4701. [2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(9):4701. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4701>
 22. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, et al. Physical Activity, Obesity, Weight Change, and Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7(4):620–5. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001244>
 23. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation:

- emerging diagnostic and therapeutic options — a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012; 14(1):8–27. <https://doi.org/10.1093/europace/eur241>
24. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38):2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
25. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J*. 2009; 30(24):2969–77c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp235>
26. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010; 41(12):2731–8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.590257>
27. Liu T, Korantzopoulos P, Xu G, Shehata M, Li D, Wang X, Li G. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2011; 13(3):346–54. <https://doi.org/10.1093/europace/euq407>
28. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2007; 297(7):709–15. <https://doi.org/10.1001/jama.297.7.709>
29. Ozcan C, Strom JB, Newell JB, Mansour MC, Ruskin JN. Incidence and predictors of atrial fibrillation and its impact on long-term survival in patients with supraventricular arrhythmias. *Europace*. 2014; 16(10):1508–14. <https://doi.org/10.1093/europace/euu129>
30. Paikin JS, Eikelboom J, Cairns JA, Hirsh J. New antithrombotic agents — insights from clinical trials. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7(9):498–509. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.101>
31. Szczerba E. Riwaroksaban jest równie skuteczny jak antywitaminy K w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej: wyniki badania ROCKET [Summary of the article: Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 1557–1559]. *Kardiologia Pol*. 2012; 70(1):102–3. Polish. PMID: 22267443
32. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(11):1363–1371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.038>
33. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, Corley SD, Dimarco JP, Hart RG, et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Arch Intern Med*. 2005; 165(10):1185–91. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1185>
34. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001; 86(5):516–21. <https://doi.org/10.1136/heart.86.5.516>
35. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate — a novel, reversible, oral direct

thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010; 103(6):1116–1127. <https://doi.org/10.1160/TH09-11-0758>

Сведения об авторах / Information about the authors:

Бобылева Татьяна Александровна — к. м. н., доцент кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия — **ответственный за контакты / Tatyana A. Bobyleva** — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Associate Professor of the Department of Emergency Medicine of the Branch of the Military Medical Academy of S.M. Kirov, Moscow, Russia — **responsible for contacts, medicina51@mail.ru**, ORCID: 0000-0002-7811-1371

Ткаченко Сергей Борисович — член-корр. РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия / **Sergey B. Tkachenko** — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, ScD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Казakov Сергей Петрович — д. м. н, профессор кафедры медицинской биохимии и иммунопатологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; начальник центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / **Sergey P. Kazakov** — MD, ScD, Professor of the Department of Medical Biochemistry and Immunopathology Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Head of the Center for Clinical Laboratory Diagnostics Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Рукопись поступила 22.01.24.

**Требования к рукописям,
представляемым в
«Медицинский вестник
Главного военного
клинического госпиталя
им. Н.Н. Бурденко»**

**mos
pit
ita**

Общие правила

В «Медицинском вестнике ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» публикуются статьи, посвященные проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории.

1. Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, клинические исследования, краткое сообщение.
2. Представляемый материал должен быть оригинальным, ранее не опубликованным в иных изданиях. При выявлении нарушения (дублирующая публикация, плагиат и самоплагиат и т. п.) редакция оставляет за собой право отказать всем соавторам в дальнейшем сотрудничестве. Автор также не имеет права предлагать рукопись в другие издания до решения редакции о публикации. Проверить статью на оригинальность можно с помощью сервисов <https://www.antiplagiat.ru> и <https://www.plagiarism.org> для русско- и англоязычных текстов соответственно.
3. Все статьи оцениваются независимым(-и) рецензентом(-ами), после чего редакционная коллегия принимает решение о публикации или отклонении представленной рукописи.
4. Оформление рукописей должно отвечать Единым требованиям к рукописям Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors — ICMJE) и ВАК и правилам представления журналов в РИНЦ. В материалах статьи не должны использоваться фамилии, инициалы пациентов, номера историй болезни и прочие данные, позволяющие идентифицировать участников исследования.
5. Оригинальное научное исследование обязательно должно содержать полноценные разделы: Актуальность, Цель, Материал и методы, Результаты, Выводы, Литература.
6. Клиническое исследование обязательно должно содержать разделы: Введение, Цель, Клинический случай (включая диагностический поиск с подробным представлением результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, лечение и последующее ведение), Выводы, где подчеркиваются основные моменты и/или возможности для клинической практики.
7. Редакция оставляет за собой право литературного редактирования статей, не оказывающего влияния на содержание, а также на переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.
8. К публикации в одном номере издания принимается не более одной статьи одного первого автора.

9. Конфликт интересов. Авторы обязуются сообщать о любых имеющихся конфликтах интересов: поддержка исследования коммерческими компаниями (указать роль спонсора в выполнении исследования и в принятии решения о публикации результатов); нефинансовые связи, имеющие отношение к подаваемой к печати статье. Об отсутствии конфликта интересов также следует сообщить после текста статьи: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов».
10. При предоставлении рукописи в редакцию журнала автор(ы) передает(ют) исключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет, на перевод рукописи на иностранные языки и т. д.

Оформление

Статья направляется в редакцию в пакете следующих документов (распечатанный экземпляр и его электронный вариант):

- заявление о подаче статьи к публикации, подписанное всеми авторами и завизированное руководителем учреждений (или подразделений), в которых проводилась работа;
- статья в формате *.doc, *.docx;
- иллюстрации;
- литература (пристатейный список).

Текст статьи

Текст статьи должен быть напечатан на одной стороне листа формата А4 без переносов. Шрифт Times New Roman, кегль 14, цвет шрифта черный, межстрочный интервал 1,5, отступ (красная строка) — 1,5 см.

Интервалы между абзацами отсутствуют. Для подписей к рисункам и текста таблиц шрифт Times New Roman, кегль 12. Кавычки типографские («»), тире длинное (—). Все страницы за исключением первой должны быть пронумерованы.

На первой странице указываются:

- универсальный десятичный код (УДК);
- тип статьи (оригинальная статья, обзор, клинические наблюдения, краткое сообщение);
- название статьи на русском и английском языках;
- инициалы и фамилии всех авторов с указанием наименования организации(-й), где выполнена работа (на русском и английская транслитерация);
- ученая степень;
- ученое звание;
- должность;
- телефон и электронный адрес автора, уполномоченного для связи с редакцией.

Пример:

Иванов Иван Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделением... ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия / Ivan I. Ivanov — MD, DSc, Professor, Head of the... Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia.

Евгенова Евгения Евгеньевна — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия — **ответственный за контакты** / Evgenia E. Evgenova — MD, PhD, anesthesiologist-resuscitator of the highest category, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia — **responsible for contacts**, +792380648732; eeevgenova@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0000-1234-5678, eLibrary SPIN: 1234-5678, Researcher ID: V-1770-2017;

- резюме (объемом 200–250 слов) с изложением основных результатов, новых и важных аспектов исследований и наблюдений (аббревиатуры не допускаются);
- перевод резюме на английский;
- 8–10 ключевых слов на русском языке (аббревиатуры не допускаются);
- перевод ключевых слов на английский.

Обращаем ваше внимание на то, что именно перевод резюме является основным источником информации для индексации работы в международных поисковых системах. Как правило он служит единственным источником информации о содержании статьи для зарубежных ученых и специалистов.

Рекомендуем особенно тщательно описывать материал и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму-изготовителя и страну.

Структура статьи

Оригинальная и обзорная статьи обязательно должны содержать разделы:

- Введение.
- Цели и задачи.
- Материал и методы.
- Результаты и обсуждение.
- Заключение (выводы).
- Литература.

Клинические наблюдения оформляются согласно рекомендациям CARE (<http://care-statement.org>).

Объем статьи

- Общий объем оригинальной статьи и обзоров, включая библиографический список, таблицы и подписи к рисункам, не должен превышать 15 страниц формата А4.
- Клинические исследования — 7 страниц.
- Краткое сообщение — 5 страниц.

Иллюстрации

Объем графического материала — минимально необходимый. Если рисунки взяты из опубликованных статей, необходимо указать оригинальный источник.

Рисунки, схемы, микрофотографии и фотографии в электронном виде должны быть представлены в форматах *.jpeg, *.gif или *.png (с разрешением не менее 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белом, сером, цветном. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба или сопровождаться подписями с указанием увеличения. Символы, стрелки или буквы на микрофотографиях должны быть контрастными по сравнению с фоном. Фотографии людей (если люди на них узнаваемы) должны сопровождаться письменным разрешением на их публикацию.

Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Все иллюстрации обозначаются как «Рис. ...» и нумеруются последовательно в соответствии с порядком их первого упоминания в тексте. За первым упоминанием в тексте отдельной строкой следуют подрисовочные подписи.

Таблицы

Таблицы должны иметь заголовки и четко обозначенные графы, удобные для чтения.

Шрифт для текста таблиц Times New Roman, кегль 12. Фототаблицы не принимаются. Нумерация таблиц последовательная, в порядке их первого упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь краткое название, как и каждый ее столбец (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Рекомендуется указывать, какие статистические меры использовались для отражения изменчивости данных, например, стандартное отклонение или ошибка средней.

Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся в системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов и терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом упоминании в тексте статьи с последующим указанием сокращения в скобках.

Литература

Список литературы должен содержать не более 30 источников в оригинальных статьях; в обзорных — не более 50; в других материалах — не более 15.

Библиографические ссылки на первоисточники в тексте даются цифрами в квадратных скобках в порядке их упоминания, библиографический список приводится в конце статьи. Документы (приказы, ГОСТы, Медико-санитарные правила, Методические указания, положения, постановления, нормативы, Федеральные законы, Санитарно-эпидемиологические правила) указываются сносками в тексте.

Ссылки, относящиеся только к таблицам или рисункам к рисункам, нумеруются в соответствии с первым упоминанием в тексте.

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот: все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы. Недопустимы ссылки на неопубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (свыше 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

В библиографическом описании приводится не более шести фамилий авторов. Если число авторов не превышает шести, то в списке указываются все авторы. Если авторов более шести, следует указать только шесть первых авторов, а затем добавить «и др.» для отечественных или «et al» для зарубежных публикаций. Если упоминаются и редакторы, то после их фамилии и инициалов ставится запятая, а затем пишется «ред.» или «ed» (в зарубежных источниках).

Недопустимо сокращать название статьи и название отечественного журнала. Название англоязычного журнала следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Библиографические описания ссылок на иностранные источники следует составлять в формате

Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). Библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной (по ГОСТ Р 7.0.5-2008) и сразу следующей ней в квадратных скобках [...] латиноязычной (AMA style).

Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier — doi), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие doi статьи следует на сайте <http://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения doi нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт помимо doi автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей с 2000 года и многие русскоязычные статьи (опубликованные после 2013 года) зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI. После ссылки DOI, PMID и URL точка не ставится! Перед DOI обязательно ставится аббревиатура [https](https://).

Пример:

Ломтатидзе Е.Ш., Ломтатидзе В.Е., Поцелуйко С.В., Топоров Е.А. Анализ функциональных результатов внутреннего остеосинтеза при переломах проксимального отдела плечевой кости. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2003; 10(3):62–66. [Lomtatidze ESh, Lomtatidze VE, Potseluyko SV, Toporov EA. Analysis of Functional Outcomes in Inner Osteosynthesis for Proximal Humerus Fractures. *N.N. Priorov journal of traumatology and orthopedics*. 2003; 10(3):62–66. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17816/vto200310362-66>
Smith AM, Mardones RM, Sperling JW, Cofield RH. Early complications of operatively treated proximal humeral fractures. *J Shoulder Elbow Surg*. 2007; 16(1):14–24. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2006.05.008>

Для удобства транслитерации авторского списка (и названия журнала, если это необходимо) возможно использование онлайн-сервисов: <http://www.translit.ru> (выбирайте вариант транслитерации BGN).

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и др.), название должно быть указано в оригинальном виде.

Если статья написана на кириллице (в том числе, на русском), иероглифами и т. д. и при этом есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи, отыскав статью на eLibrary.ru.

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей

ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (автоматически производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>).

При оформлении списка литературы рекомендуется учитывать следующие детали: курсив, знаки препинания, прописные и строчные буквы, интервалы, пробелы и т. д.

Примеры оформления ссылок

Статьи в журналах

Русскоязычная / англоязычная статья

Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия. *Проблемы эндокринологии*. 2010; 58(4):91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010; 62(4):91–103 (In Russ)]. <https://doi.org/10.14341/probl201058491-103>

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(4):284–287.

Книги и монографии

У книги один или несколько авторов

Гиляревский С.Р. *Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению*. Москва: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevskii SR. *Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. Moscow: Media Sfera; 2008 (In Russ)].

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. Москва: Медиа Сфера, 2007. [*Infektsii, peredavaemye polovym putem*. Ed by Akovbyan VA, Prokhorenkov VI, Sokolovskiy EV. Moscow: Media Sfera; 2007 (In Russ)].

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, van Dorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Глава в книге

Григорьева Е.В., Крылов В.В., Шатохина Ю.И., Степанов В.Н. Нейровизуализация в неотложной нейрохирургии. В кн.: Крылов В.В. (ред.) *Нейрохирургия и нейрореаниматология*. Москва: АБВ-пресс; 2018. Гл.2. С.39–69. [Grigor'eva EV, Krylov VV, Shatokhina

YuI, Stepanov VN. Neyrovizualizatsiya v neotlozhnoy neurokhirurgii. In Krylov VV. (ed.) *Neurosurgery and neuroreanimatology*. Moscow: ABV-press Publ.; 2018. Pt.2. P.39–69. (In Russ)].

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002, p. 93–113.

Материалы конференций

Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi»; 2014 Nov 13–14; Saratov. (In Russ)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13–15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференций

Рогожина К.К. Социально-психологические характеристики российских собственников. В кн.: Экономическая психология: материалы V науч.-практ. конф. Иркутск, 2005. Иркутск: БГУЭП, 2005. С. 127–132.

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. P. 182–91.

Научный или технический отчет (обязательно указание организации, проводящей исследование)

Загородний Н.В., Погожева Е.Ю. Поражение околосуставных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. Исследование Энтропия. Москва: 2019.

Yen GG (Oklahoma State University, School of Electrical and Computer Engineering, Stillwater, OK). Health monitoring on vibration signatures. Final report. Arlington (VA): Air Force Office of Scientific Research (US), Air Force Research Laboratory; 2002 Feb. Report

No.: AFRLSRBLTR020123. Contract No.: F496209810049.

Russell ML, Goth-Goldstein R, Apte MG, Fisk WJ. Method for measuring the size distribution of airborne Rhinovirus. Berkeley (CA): Lawrence Berkeley National Laboratory, Environmental Energy Technologies Division; 2002 Jan. Report No.: LBNL49574. Contract No.: DEAC0376SF00098. Sponsored by the Department of Energy.

Диссертации

Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006 (In Russ)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Патенты

Патент РФ на изобретение №2193864/ 10.12.02. Бюл. №34. Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова О.Ю. Способ ранней диагностики вторичной плацентарной недостаточности. [Patent RUS №2193864/ 10.12.02. Byul. №34. Gazazyan MG, Ponomareva NA, Ivanova OY. Sposob rannei diagnostiki vtorichnoi platsentarnoi nedostatochnosti (In Russ)]. Доступно по: http://www.ntpo.com/patents_medicine/medicine_1/medicine_432.shtml. Ссылка активна на 12.12.2014.

Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. 2002 Aug 1.

Другие публикуемые материалы

Мультимедиа-материалы

Протокол исследования больных с нарушениями сна (архив). [Protokol issledovaniya bol'nykh s narusheniyami sna (archiv) (In Russ)]. Доступно по: <http://sleepmed.ru/protissl.zip>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Chason KW, Sallustio S. Hospital preparedness for bioterrorism [videocassette]. Secaucus (NJ): Network for Continuing Medical Education; 2002.

Законодательные документы

Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Federal

Law of Russian Federation №323-F3 of 21 November 2011. «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossiiskoi Federatsii» (In Russ)]. Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Veterans Hearing Loss Compensation Act of 2002, Pub. L. No. 107-9, 115 Stat. 11 (May 24, 2001).

Healthy Children Learn Act, S. 1012, 107th Cong., 1st Sess. (2001).

Электронные материалы

Публикации в электронных версиях журналов

Полуэктов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011; 111(9):10–18. [Poluektov MG. Primary and secondary insomnia and disorders of breathing during sleep. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2011; 111(9):10–18 (In Russ)]. Доступно по: <http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/782/12404/>. Ссылка активна на 12.12.2014.

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

ЛЮБЫЕ источники с цифровым идентификационным номером (Digital Object Identifier - DOI)

Zhang M, Holman CD, Price SD, et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ*. 2009; 338:a2752. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2752>

Монографии, опубликованные в интернете

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

Отдельные интернет-страницы

ronc.ru/council [интернет]. Российский Онкологический Научный Центр имени Н.Н. Блохина РАМН [доступ от 21.03.2012]. Доступ по ссылке <http://www.ronc.ru/council>



ISSN: 2782-1730 (PRINT) / ISSN: 2713-0711 (ONLINE) / DOI:10.53652/2782-1730-2023-4-4
 МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК ГВКГ им. Н.Н. БУРДЕНКО. Научно-практическое издание. Тираж 1000 экз. Формат: 60–90 1/8. Зарегистрировано Государственным комитетом РФ по печати. Свидетельство о регистрации средства массовой информации от 10 июля 2020 г. ПИ № ФС77-78674. Периодичность: 4 раза в год. Подписано в печать 19.03.2024.
 Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации.
 Редакция: 105094, Москва, Госпитальная площадь, 3. Тел.: +7 499 263 5555, доб. 4509, 4512, 4513; e-mail: gvkg.300@mail.ru
 Научная редакция и корректура: Татьяна Урсегова, Карина Перьянова.
 Статьи журнала входят в независимую базу данных полного перечня научных работ — «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ). Политика открытого доступа.
 Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и доктора наук.
 Электронные версии выпущенных номеров журнала доступны на сайте: hospitalburdenko.com.
 Целевая аудитория: врачи различных клинических дисциплин, организаторы здравоохранения, врачи смежных специальностей, ординаторы, аспиранты.
 Полное и частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале «Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», допускается только с письменного разрешения редакции. Ответственность за достоверность сведений, приведенных в опубликованных материалах, несут авторы статей. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов статей.
 Производство журнала «Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»: Издательский дом «Лидер Мнений». 125183, Москва, ул. Лихоборские Бугры, д. 6, оф. 30. Тел.: +7 926 317 4445; e-mail: opinionleaderph@gmail.com. На первой обложке: курс Livesurgery2023, компании Артромост.
 Директор издательства: Анна Гурчиани. Выпускающий редактор: Светлана Еписеева. Дизайн-макет, верстка: Елена Матпирова. Корректор: Елена Травкина. Фотограф: Наталия Времычкина. Переводчик: Пётр Радаев.

MEDICAL BULLETIN OF THE MAIN MILITARY CLINICAL HOSPITAL NAMED AFTER N.N. BURDENKO. Scientific and practical edition.
 Circulation 1000 copies. Format: 60–90 1/8. Certificate of registration of mass media PI number FS77-78674 on July 10, 2020. The Bulletin is published quarterly. Signed for printing 19.03.2024.
 Founder: The Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko.
 Editorial board: The Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. Gospital sq. 3105229, Moscow, Russia. Phone: +7 499 263 5555, +4509, +4512, +4513; e-mail: gvkg.300@mail.ru
 Scientific editing and proofreading: Tatiana Ursegova, Karina Peryanova.
 The journal's articles are included in the independent database of the complete list of scientific papers — the Russian Science Citation Index (RSCI). Free access policy.
 The journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications recommended by the Higher Attestation Commission under the Ministry of Education and Science of Russia for the publication of the main scientific results of dissertations for the degree of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences.
 Electronic versions of the published issues of the journal are available online: hospitalburdenko.com.
 Target audience: doctors of various clinical disciplines, health care organizers, doctors of related specialties, residents, postgraduates.
 The whole or partial reproduction of the material published in the Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko is permitted only with the written authorization of the publisher. The credibility and accuracy of published material are sole responsibility of their authors. The opinions expressed in the articles may or may not coincide with those of the editors.
 Journal production “Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko”: Publishing house “Opinion Leader”. 125183, Moscow, Likhoborskie Bugry st., 6, # 30. Tel.: +7 926 317 4445; e-mail: opinionleaderph@gmail.com. On the first cover: Livesurgery2023 course by Artromost.
 Director of the publishing house: Anna Gurchiani. Issuing editor: Svetlana Episeeva. Design & layout: Elena Mappirova. Corrector: Elena Travkina. Photographer: Natalia Vremyachkina. Translator: Petr Radaev.

ОГНЕСТРЕЛЬНАЯ РАНА. Хирургия повреждений.



Gunshot Wound. Surgery of injuries

Форум «Огнестрельная рана.
Хирургия повреждений» —
крупнейшее событие в области
технологий лечения раненых и
военно-полевой хирургии
и уникальная экспертная площадка

КОГДА: 14-15 ноября 2024 г.

ГДЕ: Кластер ЛОМОНОСОВ

По вопросам участия: +7 (916) 265 91 40

Харланова Дарья Андреевна
ognestrel-conf.ru

