

ISSN 2307-6348

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание научных степеней доктора и кандидата наук.



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС

Том 12, № 1, 2024

Научно-практический медицинский журнал

Основан в 2012 году

Редакционная коллегия:

Главный редактор П.К. Яблонский, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

Заместитель главного редактора О.А. Суховская, д. б. н. (Санкт-Петербург)

Б.М. Ариэль, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); М.Г. Бирон, к. м. н. (Москва); А.Г. Васильев, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
А.А. Визель, д. м. н., проф. (Казань); Т.И. Виноградова, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Б.И. Вишнеvский, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
Г.Л. Гуревич, д. м. н., проф., чл.-кор. НАНБ (Национальной академии Белоруссии) (Белоруссия); В.В. Данцев, д. м. н. (Санкт-Петербург);
И.Ф. Довгалюк, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); З.М. Загдын, д. м. н. (Москва); А.О. Карелин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
С. Константиною, д. м. н., проф. (Румыния); Е.А. Корымасов, д. м. н., проф. (Самара); А.Ю. Кочиш, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
К. Ланге, проф. (Германия); Р. Ди Ленарда, проф. (Италия); О.В. Лукина, д. м. н., доц. (Санкт-Петербург); Е.Е. Маслак, д. м. н., проф. (Волгоград);
Г.О. Миненков, д. м. н., проф. (Киргизия); О.В. Мироненко, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); П.Е. Мусиенко, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
А.Ю. Мушкин, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); А.Г. Обрезан, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); В.О. Полякова, д. б. н., проф. (Санкт-Петербург);
В.В. Романов, д. м. н., проф. (Москва); А.Ф. Романчишен, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Д.Ю. Рузанов, к. м. н., доц. (Гомель, Белоруссия);
А.В. Севбитов, д. м. н., проф. (Москва); Е.М. Скрыгина, д. м. н. (Белоруссия); Е.Г. Соколович, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
Н.А. Соколович, д. м. н. (Санкт-Петербург); А.А. Старшинова, д. м. н. (Санкт-Петербург); М.С. Сердобинцев, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург);
О.Н. Титова, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Д.А. Трунин, д. м. н., проф. (Самара); И.Е. Тюрин, д. м. н., проф. (Москва);
Ю.В. Шубик, д. м. н., проф. (Санкт-Петербург); Н.В. Эйсмонт, д. м. н. (Москва)

Редакционный совет:

В.А. Аксенова, д. м. н., проф. (Москва); Н.А. Беляков, д. м. н., проф., акад. РАН (Санкт-Петербург); И.А. Васильева, д. м. н., проф. (Москва);
М.И. Воевода, д. м. н., проф., акад. РАН (Новосибирск); О.М. Драпкина, д. м. н., проф., чл.-кор. РАН (Москва);
А.М. Дыгай, д. м. н., проф., акад. РАН (Томск); Р. Залескис (Латвия); Ж.-П. Зеллвегер, проф. (Швейцария);
А.О. Марьяндышев, д. м. н., проф., чл.-кор. РАН (Архангельск); Дж.Б. Миглиори (Италия); Т.И. Морозова, д. м. н., проф. (Саратов);
В.А. Порханов, д. м. н., проф., акад. РАН (Краснодар); Д.В. Рыжкова, д. м. н., проф. РАН (Санкт-Петербург);
С.Н. Скорняков, д. м. н., проф. (Екатеринбург); В.А. Шурупий, д. м. н., проф., акад. РАН (Новосибирск); Л.А. Шовкун, д. м. н., проф. (Ростов-на-Дону);
Т. Ульрихс, д. м. н., проф. (Германия)

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012

Учредитель/издатель «Национальная ассоциация фтизиатров». Исполнительный директор В.В. Локтионова

Адрес: 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2-4

Сайт: www.nasph.ru; e-mail: medalliance@inbox.ru; тел.: +7 (812) 579-25-54; тел./факс: +7 (812) 740-74-62

Редактор Т.В. Руксина Корректор Н.П. Першакова Дизайн обложки Н.В. Мелёшкина Дизайн и верстка Я.В. Попова

Подписано в печать 22.02.2024. Формат 60×90¹/₈. Печать офсетная. Бумага мелованная. Усл. печ. л. 13,5. Тираж 3000 экз. № заказа 24НФ-045368.

Отпечатано в типографии ООО «Типография Лесник». 197183, г. Санкт-Петербург, ул. Сабировская, 37, лит. Д, офис 206

Статьи для публикации в журнале направлять
на электронный адрес: medalliance@inbox.ru

© Национальная ассоциация фтизиатров, 2024

ISSN 2307-6348

The Journal is recommended for publication of scientific results of PhD research for degree of doctor and candidate of sciences.



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ФТИЗИАТРОВ

MEDICAL ALLIANCE

Volume 12, N 1, 2024

Scientific-Practical Medical Journal

Founded in 2012 year

Editorial Board:

Chief Editor P.K. Yablonskiy, DMedSci, professor (St. Petersburg)

Deputy Chief Editor O.A. Sukhovskaya, DBiSci, PhD (St. Petersburg)

B.M. Ariel, DMedSci, MD, professor (St. Petersburg); M.G. Biron, PhD (Moscow); A.G. Vasiliev, DMedSci, MD, professor (St. Petersburg); A.A. Vazel, DMedSci, professor (Kazan); T.I. Vinogradova, DMedSci, professor (St. Petersburg); B.I. Vishnevskiy, DMedSci, MD, professor (St. Petersburg); G.L. Gurevich, DMedSci, professor, corresponding member of Belarus Academy (Belarus); V.V. Dantsev, DMedSci (St. Petersburg); I.F. Dovgaluk, DMedSci, professor (St. Petersburg); Z.M. Zagdyn, DMedSci (Moscow); A.O. Karelin, DMedSci, professor (St. Petersburg); S. Constantinoi, DMedSci, professor (Romania); E.A. Korymasov, DMedSci, MD, professor (Samara); A.Yu. Kochish, DMedSci, MD, professor (St. Petersburg); C. Lange, PhD, professor (Germany); R. Di Lenarda, professor (Italy); O.V. Lukina, DMedSci (St. Petersburg); E.E. Maslak, DMedSci, professor (Volgograd); G.O. Minenkov, DMedSci, professor (Kyrgyzstan); O.V. Mironenko, DMedSci, professor (St. Petersburg); P.E. Musienko, DMedSci, professor (St. Petersburg); A.Yu. Mushkin, DMedSci, professor (St. Petersburg); A.G. Obrezan, DMedSci, professor (St. Petersburg); V.O. Polyakova, DBiSci, PhD, professor (St. Petersburg); V.V. Romanov, DMedSci, professor (Moscow); A.F. Romanchishen, DMedSci, professor (St. Petersburg); D.U. Ruzanov, PhD (Gomel, Belarus); A.V. Sevbitov, DMedSci, professor (Moscow); E.M. Skryagina, DMedSci (Belarus); E.G. Sokolovich, DMedSci, professor (St. Petersburg); N.A. Sokolovich, DMedSci (St. Petersburg); A.A. Starshinova, DMedSci (St. Petersburg); M.S. Serdobincev, DMedSci, professor (St. Petersburg); O.N. Titova, DMedSci, professor (St. Petersburg); D.A. Trunin, DMedSci, professor (Samara) I.E. Tyurin, DMedSci, professor (Moscow); N.V. Eismont, DMedSci (Moscow); Yu.V. Shubik, DMedSci, professor (St. Petersburg)

Editorial Council:

V.A. Aksenova, DMedSci, professor (Moscow); N.A. Belyakov, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg); I.A. Vasilieva, DMedSci, professor (Moscow); M.I. Voevoda, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk); A.M. Dygai, DMedSci, MD, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk); O.M. Drapkina, DMedSci, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); R. Zaleskis (Latvia); J.-P. Zellweger, MD (Switzerland); A.O. Maryandyshv, DMedSci, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Arkhangelsk); D. Migliori (Italy); T.I. Morozova, DMedSci, professor (Saratov); V.A. Porhanov, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Krasnodar); D.V. Ruzhkova, DMedSci, professor of the Russian Academy of Sciences (St. Petersburg); S.N. Skornyakov, DMedSci, professor (Ekaterinburg); V.A. Shkurupy, DMedSci, professor, member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk); L.A. Shovkun, DMedSci, professor (Rostov-on-Don); T. Ulrichs, PhD, MD, professor (Germany)

Registration number ПИ № ФС 77-51708 от 02.11.2012.

Founder/publisher National association of Phthisiatrists. Director V.V. Loktionova

Address: 191036, Russia, Saint-Petersburg, Ligovsky pr., 2-4

www.nasph.ru; e-mail: medalliance@inbox.ru; tel.: +7 (812) 579-25-54; tel./fax: +7 (812) 740-74-62

Editor T.V. Ruksina

Corrector N.P. Pershakova

Cover design N.V. Meleshkina

Design and layout Y.V. Popova

Signed print 22.02.2024. Format 60×90¹/₈. Offset printing. Paper coated. Pr. list 13.5. 3000 copies. N 24HФ-045368.

Journal published by OOO «Типография Lesnik». 197183, Saint-Petersburg, Sabirovskaya ul., 37/D, 206

Уважаемые коллеги!

Представляем первый номер журнала, которому в 2024 г. исполняется 12 лет. За это время «Медицинский альянс», созданный в начале своего пути несколькими фтизиатрическими учреждениями, завоевал популярность не только среди фтизиатров, но и среди ученых, врачей различных специальностей, о чем свидетельствуют высокие объективные показатели оценки журнала: импакт-фактор, данные просмотров и скачиваний статей, появление новых авторов и повышение индекса Хирша авторов и др. Журнал вошел в базы РИНЦ, CrossRef, перечень ВАК, получил префикс DOI (10.36422/23076348). Для нас очень важно, что журнал сохранил свою главную линию — быть многопрофильным научным медицинским журналом, в котором читатели найдут не только узкоспециализированные статьи, но и публикации по различным разделам медицины, в том числе выполненные на стыке специальностей. Мы гордимся тем, что сумели сохранить мультидисциплинарность, которая отражена и в самом названии журнала — «Медицинский альянс»; на сайте журнала и в РИНЦ есть полные тексты статей и возможность получить печатную версию журнала.

В разделе журнала «Фтизиатрия, пульмонология» опубликованы статьи по прогнозированию летального исхода тяжелой внебольничной пневмонии, анализу результатов исследований по коррекции нарушений фолатного метаболизма при респираторных заболеваниях, а также статья, выполненная на стыке специальностей: оценка показателей функции внешнего дыхания у больных туберкулезом при хирургических вмешательствах.

Обсуждение хирургических методов лечения продолжено в статьях, посвященных лапароскопической продольной резекции желудка у больных с ожирением, хирургическому лечению массивных, невосстанавливаемых повреждений вращательной манжеты плеча.

Очень часто врач сталкивается не с одной проблемой у больного, коморбидная патология встречается в большинстве случаев, поэтому так важно иметь представления и по кардиологии, и по лучевой диагностике, и о проблемах десен и зубов. Особенно актуально это для фтизиатров, поскольку больные не могут быстро получить дополнительную консультацию у врачей различных специальностей, и врач-фтизиатр часто остается один на один с комплексом проблем больного. В этом номере «Медицинского альянса» опубликованы статьи по оценке легочно-сердечной гемодинамики, новому подходу к анализу результатов ПЭТ, взаимосвязи локализации эндометриoidных очагов при МРТ и возникновения рецидива синдрома тазовых болей у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, по анализу эргономических особенностей лечения пациентов с патологией окклюзии на самолигирующей и лигатурной брекет-системах. Мы надеемся, что для практического врача будет полезно описание клинического случая эндоваскулярного лечения критической ишемии нижней конечности у пациентки с сахарным диабетом.

Одним из приоритетных направлений медицины является разработка и внедрение новых лекарственных препаратов, что отражено в разделе «Патофизиология» и представлено статьей с результатами экспериментального исследования нового антагониста рецепторов орексина. Также в этом разделе публикуется лекция по клинко-патогенетическим особенностям радиационного поражения нервной системы.

Редколлегия журнала выражает надежду, что эти публикации первого номера «Медицинского альянса» будут интересны ученым, педагогам и врачам-практикам.

Мы также приглашаем вас принять участие в конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров и в подготовке публикаций по материалам докладов конгресса для следующих номеров нашего журнала.



*С уважением,
главный редактор журнала «Медицинский альянс»,
Президент Национальной ассоциации фтизиатров,
директор СПб НИИ фтизиопульмонологии,
доктор медицинских наук, профессор П.К. Яблонский*

Содержание

Фтизиатрия, пульмонология

- 6** *М.И. Чушкин, Д.В. Донченко, Н.А. Черных, Е.А. Шергина, И.Ю. Шабалина, Е.В. Красникова, М.А. Багиров, Н.Л. Карпина*
Динамика параметров спирометрии у больных деструктивным туберкулезом легких при применении коллапсообразующих технологий (экстраплевральная пломбировка силиконовым имплантом, клапанная бронхоблокация) и резекции легких
- 12** *Е.В. Волчкова, О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева, В.Д. Куликов, Ю.С. Александрович*
Возможности прогнозирования развития летального исхода при тяжелой внебольничной пневмонии
- 19** *И.Я. Цеймах, Д.Е. Богачев, И.С. Шемякина, Ю.В. Кореновский, Т.Д. Мальченко, М.Е. Цеймах*
Применение фолиевой кислоты для коррекции нарушений фолатного метаболизма при респираторных заболеваниях (систематический обзор)

Хирургия, ортопедия, травматология

- 34** *В.А. Ветошкин, Д.В. Гладышев, С.Г. Щербак, Н.Н. Сушенцева, В.С. Шиманский, О.С. Попов, С.В. Апалько, И.А. Полковникова, М.Е. Моисеев, А.Д. Гладышев, С.А. Коваленко, Р.Г. Аскерханов, М.А. Аветисян*
Генетические предикторы риска развития рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка
- 41** *А.С. Петросян, К.А. Егиазарян, А.О. Тутуров, Г.А. Айрапетов, Д.С. Ершов*
Возможности хирургического лечения массивных, невосстанавливаемых повреждений вращательной манжеты плеча

Кардиология

- 49** *О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, А.Л. Александров, В.Е. Перлей, А.Ю. Гичкин*
Легочно-сердечная гемодинамика у больных бронхиальной астмой по данным эходоплеркардиографии
- 55** *О.И. Кудрявцев, Н.В. Сусанин, Н.Н. Яковлев, В.В. Завацкий, В.Л. Магафуров, К.Л. Козлов, А.В. Церах*
Клинический случай эндоваскулярного лечения критической ишемии нижней конечности у пожилой пациентки с сахарным диабетом после лигирования подколенной артерии

Лучевая диагностика

- 65** *Л.Р. Климшина, К.Е. Санарова, А.А. Сухоцкая, И.Л. Никитина, Л.Б. Митрофанова, В.Г. Баиров, И.А. Кельмансон, А.С. Красичков, Д.В. Рыжкова*
Новый подход к анализу результатов ПЭТ с ¹⁸F-ДОФА в дифференциальной диагностике форм врожденного гиперинсулинизма
- 75** *К.Д. Марченко, А.Г. Граматикова, О.В. Лукина, Е.В. Бубнова, В.Ф. Беженарь*
Взаимосвязь локализации эндометриоидных очагов при МРТ и возникновения рецидива синдрома тазовых болей у пациенток с наружным генитальным эндометриозом

Патофизиология

- 84** *А.А. Лебедев, С.С. Пюрвеев, Н.Д. Надбитова, Е.Р. Бычков, В.В. Лукашкова, Н.Р. Евдокимова, В.А. Лебедев, Н.С. Деданишвили, М.С. Некрасов, А.С. Некрасова, П.Д. Шабанов*
Анторекс, новый антагонист рецепторов орексина, снижает компульсивное переедание у крыс, вызванное отлучением от матери в раннем онтогенезе
- 91** *В.А. Кузина, О.А. Кичерова, П.Б. Зотов, Ю.И. Доян, Л.И. Рейхерт, Е.П. Гарагашева*
Клинико-патогенетические особенности радиационного поражения нервной системы (лекция)

Стоматология

- 100** *Н.А. Соколович, А.А. Саунина, Алгази Б., И.К. Солдатов*
Эргономические особенности лечения пациентов с патологией окклюзии на самолигирующей и лигатурной брекет-системах

Юбилей

- 106** Владимир Юрьевич Мишин (к 75-летию со дня рождения)

Content

Phthisiology, pulmonology

- 6** *M. Chushkin, D. Donchenko, N. Chernyh, E. Shergina, I. Shabalina, E. Krasnikova, M. Bagirov, N. Karpina*
The changes of spirometry parameter in patients with destructive pulmonary tuberculosis using collapse-forming technologies (extrapleural silicone implant plombage, valvular bronchoblocation) and lung resection
- 12** *E. Volchkova, O. Titova, N. Kuzubova, E. Lebedeva, V. Kulikov, Yu. Aleksandrovich*
Possibilities of predicting the death development in severe community-acquired pneumonia
- 19** *I. Tseymakh, D. Bogachev, I. Shemyakina, Yu. Korenovsky, T. Malchenko, M. Tseymakh*
The use of folic acid for the correction of folate metabolism disorders in respiratory diseases (systematic review)

Surgery, orthopedics, traumatology

- 34** *V. Vetoshkin, D. Gladyshev, S. Sherbak, N. Sushentseva, V. Shimansky, O. Popov, S. Apalko, I. Polkovnikova, M. Moiseev, A. Gladyshev, S. Kovalenko, R. Askerkhanov, M. Avetisyan*
Genetic predictors of obesity regain after laparoscopic sleeve gastrectomy
- 41** *A. Petrosyan, K. Egiazaryan, A. Tuturov, G. Airapetov, D. Ershov*
The possibilities for surgical treatment of massive, irreparable rotator cuff tears

Cardiology

- 49** *O. Titova, N. Kuzubova, A. Aleksandrov, V. Perley, A. Gichkin*
Pulmonary cardiac hemodynamics in patients with bronchial asthma according to echo-doppler cardiography
- 55** *O. Kudryavtsev, N. Susanin, N. Yakovlev, V. Zavatsky, V. Magafurov, K. Kozlov, A. Tserakh*
Clinical case of endovascular treatment of critical lower limb ischemia in an elderly patient with diabetes with ligated popliteal artery

Radiation diagnostics

- 65** *L. Klimshina, K. Sanarova, A. Sukhotskaya, I. Nikitina, L. Mitrofanova, V. Bairov, I. Kelmanson, A. Krasichkov, D. Ryzhkova*
A new approach to analyzing the results of PET with ¹⁸F-DOPA for distinguishing congenital hyperinsulinism forms
- 75** *K. Marchenko, A. Gramatikova, O. Lukina, E. Bubnova, V. Bezhenar*
Correlation between MR-semiotics and relapse of pelvic pain syndrome in patients with external genital endometriosis

Pathophysiology

- 84** *A. Lebedev, S. Purveev, N. Nadbitova, E. Bychkov, V. Lukashkova, N. Evdokimova, V. Lebedev, N. Dedanishvili, M. Nekrasov, A. Nekrasova, P. Shabanov*
Antorex, a new antagonist of orexin receptors, reduces binge eating in rats caused by weaning from mother in early ontogenesis
- 91** *V. Kuzina, O. Kicherova, P. Zotov, Yu. Doyan, L. Reikherth, E. Garagasheva*
Clinical and pathogenetic features of radiation damage to the nervous system (lecture)

Dentistry

- 100** *N. Sokolovich, A. Saunina, Algazi B., I. Soldatov*
Ergonomic features for managing patients with malocclusion on self-ligating or ligature bracket systems

Anniversary

- 106** Vladimir Yuryevich Mishin (on the occasion of the 75th birthday)

Динамика параметров спирометрии у больных деструктивным туберкулезом легких при применении коллапсообразующих технологий (экстраплевральная пломбировка силиконовым имплантом, клапанная бронхоблокация) и резекции легких

М.И. Чушкин, Д.В. Донченко, Н.А. Черных, Е.А. Шергина, И.Ю. Шабалина, Е.В. Красникова, М.А. Багиров, Н.Л. Карпина

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

The changes of spirometry parameter in patients with destructive pulmonary tuberculosis using collapse-forming technologies (extrapleural silicone implant plombage, valvular bronchoblocation) and lung resection

M. Chushkin, D. Donchenko, N. Chernyh, E. Shergina, I. Shabalina, E. Krasnikova, M. Bagirov, N. Karpina

Central TB Research Institute, Moscow

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Применение хирургических методов позволяет повысить эффективность лечения туберкулеза. Однако это может привести к значительной потере функции легких, что оказывает неблагоприятное действие в долгосрочном прогнозе, поэтому необходим поиск методов лечения с минимальной потерей функции легких. **Целью** исследования было сравнение изменений параметров функции легких при лобэктомии и различных коллапсообразующих технологий. **Материалы и методы.** В исследование включено 97 пациентов с распространенным деструктивным туберкулезом легких. Из них у 28 выполнена верхняя лобэктомия, у 25 — экстраплевральная пломбировка силиконовым имплантом (ЭПСИ) и у 44 пациентов — эндоскопиче-

ская клапанная бронхоблокация (КББ) верхней доли легкого. Всем пациентам была выполнена спирометрия до и после операции. **Результаты.** Показатели функции легких уменьшились на 17–19% после лобэктомии; на 11–14% — после ЭПСИ и на 0–3% — после КББ. **Заключение.** У больных деструктивным туберкулезом легких снижение вентиляционной функции после коллапсохирургических и эндоскопических вмешательств значительно меньше, чем после резекционных операций.

Ключевые слова: туберкулез легких, функция легких, спирометрия, лобэктомия, экстраплевральная пломбировка силиконовым имплантом, клапанная бронхоблокация

Summary

Surgical methods can increase the effectiveness of treatment in patients with pulmonary tuberculosis. However, surgery can reduce pulmonary function, which has an adverse effect in the long-term prognosis. In this regard, the development of new methods of treatment aimed to preserve functioning lung tissue is currently relevant. **The aim** of the study was to compare changes in the parameters of pulmonary function after lobectomy and different collapse-forming technologies. **Materials and methods.** 97 patients with advanced destructive pulmonary tuberculosis were included into the study. Out of them, 28 patients underwent upper lobectomy, 25 patients — extrapleural silicone implant plombage,

and 44 patients — endobronchial valve treatment of the upper lobes. All the patients performed spirometry before and after operations. **Results.** Pulmonary function parameters decreased by 17–19% from baseline after lobectomy; by 11–14% from baseline after extrapleural silicone implant plombage, and by 0–3% from baseline after endobronchial valve treatment. **Conclusion.** In patients with destructive pulmonary tuberculosis, the decrease in pulmonary function after collapsosurgical and endoscopic operations is significantly less than after lung resection.

Keywords: pulmonary tuberculosis, pulmonary function, spirometry, lobectomy, extrapleural silicone implant plombage, endobronchial valve

Введение

При туберкулезе органов дыхания в 95% случаев формируются различные по характеру и протяженности патологические изменения, выявляемые при рентгенологическом исследовании. В результате туберкулезного воспаления и гиперплазии могут развиваться стенозы бронхов, фиброз перибронхиальных тканей, ателектаз, гиперинфляция [1].

Изменения структуры легких вызывают вентиляционные (обструктивные и рестриктивные) нарушения функции, распространенность которых может составлять 33–94% среди больных активным туберкулезом органов дыхания [2] и 18–87% после клинического излечения от туберкулеза [3].

Нарушение функции легких является неблагоприятным прогностическим фактором общей летальности независимо от кардиологических заболеваний [4]. Продолжительность жизни больных, излеченных от туберкулеза легких, на 3,6 года меньше по сравнению с пациентами без туберкулеза в анамнезе [5], причем половина этого числа зависит от нарушения функции легких [6]. И поэтому сохранение вентиляционной функции легких при лечении легочного туберкулеза является важной задачей.

В настоящее время в Российской Федерации доля пациентов с множественной лекарственной устойчи-

востью возбудителя (МЛУ МБТ) среди бактериовыделителей составляет примерно 60%, а эффективность их лечения — примерно 50% [7]. При неэффективности химиотерапии с нарушением функции легких для того, чтобы максимально сохранить функцию легких, целесообразно выполнение минимально инвазивного хирургического лечения [8].

Цель исследования

Сравнить динамику показателей спирометрии у больных распространенным деструктивным туберкулезом легких и нарушением функции легких при применении коллапсотерапевтических, коллапсохирургических технологий и резекции легких.

Материалы и методы исследования

В исследование ретроспективно включено 97 пациентов в возрасте от 19 до 64 лет (54 мужчины и 43 женщины) с распространенным деструктивным туберкулезом легких. У 28 из них выполнена верхняя лобэктомия, у 25 — экстраплевральная пломбировка силиконовым имплантом (ЭПСИ) и у 44 пациентов — эндоскопическая клапанная бронхоблокация (КББ) верхних долей правого или левого легкого. Для корректного сравнения с лобэктомией в исследование

Таблица 1

Характеристика пациентов (n=97)

Характеристика	Группа после лобэктомии (n=28)	Группа после экстраплевральной пломбировки силиконовым имплантом (n=25)	Группа после клапанной бронхоблокации (n=44)	p
Возраст, годы	41,07±12,67	38,44±10,54	34,39±10,7	0,055
Мужчины/женщины	16/12	18/7	20/24	0,10
Индекс массы тела, кг/м ²	23,14±4,65	19,56±3,29	19,49±3,84	<0,001

Примечание: здесь и в табл. 2–5 данные представлены как M±SD.

включены только пациенты, у которых выполнена окклюзия трех и более сегментов.

Критерии включения:

- пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом туберкулеза легких;
- деструктивные формы туберкулеза легких (туберкулемы с распадом, кавернозный туберкулез, фиброзно-кавернозный туберкулез);
- пациенты с показателем объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) менее 80% дв (процентов от должной величины) перед операцией, ЭПСИ или КББ;
- выполнение КББ верхнедолевых бронхов правого или левого легких с окклюзией трех и более сегментов.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

С целью изучения нарушений вентиляционной функции легких всем больным была выполнена спирометрия в течение одного месяца до и через один-три месяца после операции или эндоскопического вмешательства. В связи с тем что при выполнении маневра форсированного выдоха от пациента требуется значительное усилие (при котором возможна миграция клапана из зоны бронхоблокации), повторное исследование при КББ проводили не ранее чем через 4–6 нед после установки эндобронхиального клапана (ЭК). Спирометрию выполняли в соответствии с рекомендациями ATS/ERS 2005 [9]. Анализировали следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁, средняя объемная скорость форсированного выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅). Функциональные параметры оценивали в абсолютных значениях и в процентах от должной величины, рассчитанной по формулам Европейского общества угля и стали [10]. Изменения ФЖЕЛ и ОФВ₁ считали значительными при динамике более 200 мл [11]. Исследования выполняли на аппарате «Master Screen Lab» фирмы Erich Jaeger, Германия.

Показатели спирометрии у пациентов до и после лобэктомии (n=28)

Показатель	Значение до операции (M±σ)	Значение после операции (M±σ)	p
ФЖЕЛ, л	3,49±1,15	2,82±0,90	<0,001
ФЖЕЛ, % дв	77,61±17,85	63,89±17,42	<0,001
ОФВ ₁ , л	2,17±0,66	1,77±0,56	<0,001
ОФВ ₁ , % дв	59,57±15,45	48,91±15,1	<0,001
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	1,42±0,65	1,16±0,66	0,002
СОС ₂₅₋₇₅ , % дв	34,44±16,0	27,73±13,37	<0,001

Примечание: здесь и в табл. 3, 4: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ — объем форсированного выдоха; СОС — средняя объемная скорость форсированного выдоха.

Статистическая обработка полученного фактического материала выполнена с помощью программы Medcalc v18.2.1. Вычисляли среднюю арифметическую величину и среднее квадратичное отклонение показателей (M±σ). Достоверность различий одноименных количественных показателей определяли в двух группах при помощи парного t-критерия Стьюдента. Достоверность различий одноименных количественных показателей в трех группах определяли при помощи теста ANOVA с поправкой Ньюмена–Кейлса. Для оценки различий качественных показателей и пропорций использовали хи-квадрат. Различия считали статистически достоверными при p < 0,05.

Результаты и их обсуждение

Из табл. 1 видно, что больные в группе после лобэктомии были несколько старше и имели значительно больший индекс массы тела.

Поскольку все пациенты с ЭПСИ до операции имели снижение ОФВ₁ меньше 80% дв, для корректного сравнения в исследование были включены только пациенты с ОФВ₁ менее 80% дв, то есть все пациенты имели какие-либо нарушения вентиляционной функции легких, в том числе обструктивные нарушения у 20 пациентов (71,4%) в группе лобэктомии; у 18 пациентов (72%) — в группе ЭПСИ и у 24 пациентов (54,5%) в группе КББ (p=0,216).

Как видно из табл. 2–4, изменение абсолютной величины ФЖЕЛ было статистически достоверным между группами, наибольшим было в группе лобэктомии, а наименьшим — в группе КББ. Наблюдали уменьшение ФЖЕЛ в среднем на 670 мл в группе лобэктомии (на 19% от исходной величины), на 310 мл (на 18% от исходной величины) — в группе ЭПСИ и увеличение на 7 мл в группе КББ (p < 0,001). Уменьшение ФЖЕЛ после операции более 200 мл было в группе лобэктомии у 20 пациентов (71,4%), в группе ЭПСИ у 12 пациентов (48%) (табл. 5). В группе с КББ снижение показателя ФЖЕЛ после операции на 200 мл наблюдали только у 4 пациентов (9%) (p < 0,001).

Таблица 2

Таблица 3

Показатели спирометрии у пациентов до и после экстраплевральной пломбировки силиконовым имплантом (n=25)

Показатель	Значение до операции (M±σ)	Значение после операции (M±σ)	p
ФЖЕЛ, л	2,78±0,86	2,47±0,97	0,005
ФЖЕЛ, % дв	63,93±19,09	60,05±19,99	0,027
ОФВ ₁ , л	1,66±0,63	1,46±0,57	<0,001
ОФВ ₁ , % дв	44,47±16,37	41,74±15,92	0,043
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	1,06±0,77	0,91±0,65	0,006
СОС ₂₅₋₇₅ , % дв	25,24±16,96	21,92±14,03	0,002

Таблица 4

Показатели спирометрии у пациентов до и после клапанной бронхоблокации (КББ) (n=44)

Показатель	Значение до КББ (M±σ)	Значение после КББ (M±σ)	p
ФЖЕЛ, л	2,83±0,95	2,89±1,05	0,105
ФЖЕЛ, % дв	67,11±17,33	67,99±18,81	0,354
ОФВ ₁ , л	1,86±0,77	1,91±0,71	0,308
ОФВ ₁ , % дв	53,08±16,1	53,07±16,93	0,993
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	1,44±0,93	1,39±0,84	0,241
СОС ₂₅₋₇₅ , % дв	35,82±23,38	33,95±20,42	0,096

Таблица 5

Изменение показателей спирометрии у пациентов до и после лобэктомии, ЭПСИ или КББ

Показатель	Разница до и после лобэктомии (M±σ) (n=28)	Разница до и после ЭПСИ (M±σ) (n=25)	Разница до и после КББ (M±σ) (n=44)	p
ФЖЕЛ, л	0,67±0,87	0,31±0,50	-0,07±0,27	<0,001
ФЖЕЛ, % дв	13,72±18,28	3,88±8,24	-0,88±6,25	<0,001
ОФВ ₁ , л	0,40±0,51	0,19±0,2	-0,05±0,32	<0,001
ОФВ ₁ , % дв	10,66±13,41	2,73±6,38	0,007±5,44	<0,001
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	0,25±0,39	0,15±0,25	0,05±0,31	0,037
СОС ₂₅₋₇₅ , % дв	6,71±9,17	3,32±4,87	1,86±7,28	0,028

По данным в табл. 2–4 видно, что сравнение изменений абсолютной величины ОФВ₁ между группами показало статистически достоверную разницу, наибольшим было в группе лобэктомии, а наименьшим в группе КББ. Величина ОФВ₁ в среднем снизилась на 400 мл (на 11% от исходной величины) в группе лобэктомии, на 190 мл (на 11% от исходной величины) — в группе ЭПСИ и увеличилась на 5 мл в группе КББ (p < 0,001). Уменьшение ОФВ₁ после операции более 200 мл было отмечено в группе лобэктомии у 18 пациентов (64,2%), в группе ЭПСИ у 12 пациентов (48%). В группе с КББ изменение ОФВ₁ после операции было незначительным, а снижение показателя на 200 мл наблюдали только у 2 пациентов (4,5%) (p < 0,001).

Для анализа изменений проходимости дыхательных путей, кроме ОФВ₁, использовали СОС₂₅₋₇₅. По данным табл. 2–4 изменение абсолютной вели-

чины СОС₂₅₋₇₅ было статистически достоверным в группах лобэктомии и ЭПСИ. В среднем СОС₂₅₋₇₅ снизилась на 0,25 л/с в группе лобэктомии, на 0,15 л/с — в группе ЭПСИ и на 0,05 л/с в группе КББ (p < 0,001).

Данных об изменении параметров функции легких при выполнении ЭПСИ или КББ у больных туберкулезом легких очень мало. В единственной доступной работе по оценке функции легких при ЭПСИ было показано, что в 80% случаев отмечали значительное изменение функции легких. Отрицательную и положительную динамику вентиляционной функции наблюдали у 32 и 28% пациентов соответственно. Изменение параметров спирометрии было различной степени выраженности. По мнению авторов, наиболее информативным показателем для оценки динамики функции легких при выполнении ЭПСИ была ЖЕЛ [12].

В исследованиях было показано, что КББ значительно изменяет функцию легких. Так, в работе Л.А. Поповой и соавт. было показано, что из 74 пациентов через 1–1,5 мес после установки ЭК параметры спирометрии не изменились у большинства пациентов [13]. Значительное снижение ОФВ₁ наблюдали у 14 из 74 пациентов (18,9%), ФЖЕЛ — у 17 из 74 пациентов (22,9%). Авторы сделали заключение, что установка ЭК в нижнедолевые бронхи более часто сопровождается отрицательной динамикой параметров спирометрии, чем установка ЭК в верхнедолевые бронхи.

В работу Е.П. Мышковой [14] ретроспективно были включены 102 пациента. Авторы показали, что использование ЭК приводит к незначительному (снижение менее 10% по отношению к исходным показателям) и обратимому нарушению как объемных, так и показателей спирометрии.

Л.Д. Кирюхина и соавт. [7] показали, что после клапанной бронхоблокации происходит снижение параметров функции легких до 10% от исходных значений (снижение ОФВ₁ до 300 мл, снижение ЖЕЛ до 200 мл), повышение доли остаточного объема в структуре общей емкости легких. Снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) на фоне КББ выявлено только у 28,6% оперированных, а у 10,7% наблюдали даже повышение ДСЛ после операции. Изменение большинства параметров вентиляционной функции происходит на ранних (до 6 нед) сроках после КББ и при дальнейшем наблюдении в течение 6–8 мес показатели функции легких существенно не менялись.

Необходимо отметить, что закрытие полостей после операции ЭПСИ происходит у большинства больных [12], в то время как выполнение КББ у пациентов с нарушением функции легких часто бывает неэффективным [15]. Так, среди больных, включенных в исследование (все пациенты имели снижение ОФВ₁ менее 80% дв), эффективность КББ (закрытие полости распада) была только у 22 (50%) пациентов.

Выводы

Применение хирургических методов позволяет повысить эффективность лечения у больных тубер-

кулезом. Резекционные операции сокращают функционирующий объем легких, что может приводить к дыхательной недостаточности, вследствие чего ухудшается долгосрочный прогноз. И поэтому необходим поиск различных технологий, которые максимально сохраняют функцию легких, особенно в тех ситуациях, когда резекционные операции выполняют у больных с исходным нарушением функции легких и могут привести к еще большему снижению функции легких, что значительно увеличивает риск послеоперационных осложнений. Примером таких методов являются коллапсообразующие технологии (ЭПСИ, КББ). Целью исследования была оценка и сравнение изменений параметров функции легких при резекции легкого, ЭПСИ и КББ у пациентов с нарушением функции легких (ОФВ₁ менее 80% дв).

Изменение величины ФЖЕЛ было наибольшим в группе лобэктомии, а наименьшим — в группе КББ. В среднем ФЖЕЛ уменьшилась на 670 мл в группе лобэктомии, на 310 мл — в группе ЭПСИ и увеличилась на 7 мл в группе КББ ($p < 0,001$).

Сравнение изменений величины ОФВ₁ между группами показало наибольшее снижение в группе лобэктомии, а наименьшее — в группе КББ. В среднем ОФВ₁ снизилась на 400 мл в группе лобэктомии, на 190 мл — в группе ЭПСИ и увеличилась на 5 мл в группе КББ ($p < 0,001$). Таким образом, параметры функции легких в наибольшей степени уменьшаются при лобэктомии, а в наименьшей степени после КББ, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения больных распространенным деструктивным туберкулезом органов дыхания.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Статья не имела спонсорской поддержки.

Funding. The study was not sponsored.

Статья подготовлена в ходе выполнения НИР. Уникальный номер УН FURE-2022-0013, Per. № 122041200022-2.

Список литературы

1. Beigelman C., Sellami D., Brauner M. CT of Parenchymal and Bronchial Tuberculosis. *Eur. Radiol.* 2000; 10 (5): 699–709. doi: 10.1007/s003300050989.
2. Чушкин М.И., Попова Л.А., Шергина Е.А., Карпина Н.А. Вентиляционная функция легких и качество жизни пациентов после перенесенного туберкулеза легких. *Медицинский альянс* 2021; 9 (4): 37–44 [Chushkin M.I., Popova L.A., Shergina E.A., Karpina N.A. Ventilation function lungs and quality of life of patients after pulmonary tuberculosis. *Medicinskij al'jans* 2021; 9 (4): 37–44 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2021-9-4-37-44.
3. Allwood B.W., van der Zalm M.M., Amaral A.F.S., Byrne A. et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2020; 24 (8): 820–828. doi: 10.5588/ijtld.20.0067.
4. Magnussen C., Ojeda F.M., Rzayeva N. et al. FEV1 and FVC predict all-cause mortality independent of cardiac function — Results from the population-based Gutenberg Health Study. *Gutenberg Health Study investigators. Int J. Cardiol.* 2017 May 1; 234: 64–68. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.012.

5. Hoger S., Lykens K., Beavers S.F., Katz D., Miller T.L. Longevity loss among cured tuberculosis patients and the potential value of prevention. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2014; 18 (11): 1347–1352. doi: 10.5588/ijtld.14.0242.
6. Migliori G.B., Marx F.M., Ambrosino N. et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int. J. Tuberc Lung Dis.* 2021; 25 (10): 797–813. doi: 10.5588/ijtld.21.0425.
7. Кирюхина Л.Д., Табанакова И.А., Володич О.С. и др. Динамика вентиляционной функции и диффузионной способности легких у больных деструктивными формами туберкулеза легких на фоне эндоскопической клапанной бронхоблокации. *Медицинский альянс* 2020; 8 (4): 80–87 [Kiryukhina L., Tabanakova I., Volodich O., Kokorina O., Nefedova O., Vasilev I., Sokolovich E., Yablonskiy P. Ventilation and diffusion lung capacity dynamics in destructive pulmonary tuberculosis patients with endobronchial valve treatment. *Medicinskij al'jans* 2021; 8 (4): 80–87 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2020-8-4-80-87.
8. Krasnov D.V., Skluev S.V., Petrova Y.Km. et al. Modern Collapse Therapy for Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg. Clin.* 2019; 29 (1): 47–58. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.005.
9. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J.; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
10. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993; 16: 5–40.
11. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205.
12. Красникова Е.В., Багиров М.А., Ловачева О.В., Попова Л.А., Садовникова С.С., Карпина Н.Л. Эффективность экстраплевральной пломбировки силиконовым имплантом у больных деструктивным туберкулезом легких и ее влияние на функциональное состояние легких и газовый состав крови. *Туберкулез и болезни легких* 2019; 97 (3): 16–25 [Krasnikova E.V., Bagirov M.A., Lovacheva O.V., Popova L.A., Sadovnikova S.S., Karpina N.L. Efficacy of extrapleural plompage with silicone plug in destructive pulmonary tuberculosis patients and its impact on pulmonary functions and blood gases. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2019; 97 (3): 16–25 (In Russ.)]. doi: org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-16-25.
13. Попова Л.А., Шергина Е.А., Ловачева О.В. и др. Функциональный ответ на установку эндобронхиального клапана у больных деструктивным туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких* 2016; 94 (9): 30–38 [Popova L.A., Shergina E.A., Lovacheva O.V. et al. Functional response to endobronchial valve implanting to those suffering from pulmonary destructive tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2016; 94 (9): 30–38 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-30-38.
14. Мышкова Е.П., Склюев С.В. Предварительные результаты влияния клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания у больных туберкулезом легких с сопутствующими хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *РМЖ* 2017; 18: 1296–1299 [Myshkova E.P., Sklyuev S.V. Preliminary results of the effect of valve bronchial blocking on the function of external respiration in patients with pulmonary tuberculosis with concomitant chronic nonspecific lung diseases. *Rossiiskij medicinskij zhurnal* 2017; 18: 1296–1299 (In Russ.)].
15. Chushkin M., Popova L., Shergina E. et al. Impairment of pulmonary function as a main risk factor for ineffective endobronchial valve placement in patients with chronic cavitary tuberculosis. *European Respiratory Journal* 2020; 56 (64): 2840. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.2840.

Поступила в редакцию 02.10.2023 г.

Сведения об авторах:

Чушкин Михаил Иванович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: mchushkin@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8263-8240;

Донченко Дарья Валерьевна — аспирант отдела хирургии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: donchenkodarya@mail.ru; ORCID 0009-0003-0965-6882;

Черных Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела фтизиатрии, заведующий 3-м терапевтическим отделением ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: natadok@inbox.ru; ORCID 0000-0001-6787-2362;

Шергина Елена Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: fdcniit@yandex.ru; ORCID 0000-0002-1433-5720;

Шабалина Ирина Юрьевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; врач-эндоскопист отделения эндоскопии 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: bronholog@yandex.ru; ORCID 0000-0002-5385-1808;

Красникова Елена Вадимовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела хирургии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: el.krasn@gmail.com; ORCID 0000-0002-5879-7062;

Багиров Мамед Адилевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела хирургии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: cniit@cniitramn.ru; orcid: 0000-0001-9788-1024;

Карпина Наталья Леонидовна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, руководитель Центра диагностики и реабилитации ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2; e-mail: natalya-karpina@rambler.ru; ORCID 0000-0001-9337-3903.

Возможности прогнозирования развития летального исхода при тяжелой внебольничной пневмонии

Е.В. Волчкова¹, О.Н. Титова², Н.А. Кузубова², Е.С. Лебедева²,
В.Д. Куликов², Ю.С. Александрович¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Possibilities of predicting the death development in severe community-acquired pneumonia

E. Volchkova¹, O. Titova², N. Kuzubova², E. Lebedeva²,
V. Kulikov², Yu. Aleksandrovich¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Внебольничная пневмония (ВП) считается ведущей причиной смертности от инфекционных заболеваний во всем мире. Наиболее сложной задачей является стратификация риска больных тяжелой формой ВП. Ранний объективный прогноз течения и исхода ВП на основании измерения сывороточных биомаркеров имеет особое значение для снижения смертности. **Цель исследования:** разработать модель для раннего прогнозирования исхода тяжелой ВП при поступлении пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). **Материалы и методы.** С использованием метода пошагового дискриминантного анализа были проанализированы данные обследования 67 пациентов с тяжелой ВП при их поступлении в ОРИТ, из которых 45 выжили и 22 впоследствии умерли. Методом иммуноферментного анализа в пробах крови определяли содержание 12 молекулярных биомаркеров. **Результаты.** Из восьми факторов, для которых выявлены достоверные различия между группами выживших и умерших, с помощью пошагового дискриминантного анализа был составлен информативный

набор из пяти показателей для линейной дискриминантной модели прогнозирования летального исхода: сурфактантного протеина D, гипоксия-индуцибельного фактора 1α, ангиотензин-превращающего фермента 2, интерлейкинов 6 и 10. **Заключение.** Модель линейного дискриминантного анализа, построенная на основе определения пяти сывороточных маркеров, позволяет с высокой точностью прогнозировать вероятность летального исхода у пациентов с тяжелой ВП при их поступлении в ОРИТ. Представленная прогностическая модель может быть использована для дифференциации пациентов непосредственно при их госпитализации в ОРИТ с целью обоснованного определения дальнейшей лечебной тактики и предотвращения неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: тяжелая внебольничная пневмония, модель прогноза, сывороточные биомаркеры

Summary

Community-acquired pneumonia (CAP) is considered the leading cause of death from infectious diseases

worldwide. The most difficult task is to stratify the risk of patients with severe CAP. Early objective prognosis of the course and outcome of CAP based on the measurement of serum biomarkers is of particular importance for reducing mortality. **Aim:** to develop a model for early prediction of the outcome of severe CAP upon admission of patients to the intensive care unit (ICU). **Materials and methods.** Using the method of step-by-step discriminant analysis, examination data of 67 patients with severe CAP at their admission to the ICU were analyzed, of which 45 survived and 22 subsequently died. The content of 12 molecular biomarkers was determined in blood samples by enzyme immunoassay. **Results.** Of the eight factors for which significant differences were revealed between survivors and the deceased, an informative set of five indicators was

compiled using step-by-step discriminant analysis for a linear discriminant model for predicting death: surfactant protein D, hypoxia-inducible factor 1 α , angiotensin converting enzyme 2, interleukins 6 and 10. **Conclusion.** The linear discriminant analysis model, based on the determination of five serum markers, makes it possible to predict with high accuracy the probability of death in patients with severe CAP upon their admission to the ICU. The presented prognostic model can be used to differentiate patients directly during their hospitalization in the ICU in order to reasonably determine further treatment tactics and prevent adverse outcomes.

Keywords: severe community-acquired pneumonia, prognosis model, serum biomarkers

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) остается ведущей причиной смертности от инфекционных заболеваний во всем мире, несмотря на достижения в области профилактики с помощью вакцин, новых экспресс-диагностических тестов и антибиотикотерапии [1–3]. Внутрибольничная смертность при тяжелом течении ВП может достигать 40% [4]. Примерно 23% пациентов с тяжелой ВП нуждаются в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), 24% из них требуется инвазивная искусственная вентиляция легких и 20% — неинвазивная искусственная вентиляция легких, а у 29% пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [4, 5]. Наиболее сложной задачей является стратификация риска больных тяжелой формой ВП, и ранний прогноз возможной динамики развития заболевания и его исхода имеет особое значение для снижения смертности пациентов с тяжелой ВП [6]. В последнее время активизировался поиск молекулярных маркеров, по содержанию которых, измеренному в крови при поступлении пациента в стационар, можно было бы с высокой точностью предсказать тяжесть течения и исход пневмонии [7]. Объективный прогноз позволит выработать оптимальную персонализированную лечебную тактику для коррекции необратимого ухудшения жизненно важных функций больного и предотвращения неблагоприятного исхода.

Цель исследования

Разработать модель для раннего прогнозирования исхода тяжелой внебольничной пневмонии при поступлении пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы исследования

Для разработки линейной дискриминантной модели прогнозирования исходов тяжелой ВП использовали метод пошагового дискриминантного анализа (пакет прикладных программ SPSS Discriminant Analysis). Анализировались данные, полученные в результате обследования 67 пациентов с тяжелой ВП при их поступлении в ОРИТ, из которых 45 выжили и 22 впоследствии умерли. Возможные прогностические критерии были определены экспертным путем на основании анализа научных публикаций, касающихся биомаркеров, позволяющих объективно оценить тяжесть течения ВП и прогнозировать исход заболевания. Систематический поиск проведен в электронных базах данных PubMed и Medline за последние пять лет.

При поступлении пациента с тяжелой ВП в стационар определяли газовый состав артериальной крови (p_aO_2 и p_aCO_2), насыщение крови кислородом пульсоксиметрией (S_pO_2), индекс оксигенации (p_aO_2/FiO_2), содержание лейкоцитов (Leu) и лимфоцитов (Lym) в крови, С-реактивный белок (СРБ). Методом иммуноферментного анализа (ELISA) в пробах крови определяли содержание ангиотензина-2 (ANG-2), ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE-2), моноцитарного хемотаксического протеина (MCP), матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), пресепсина (Presep), гипоксия-индуцибельного фактора 1 α (HIF-1 α), интерлейкинов 6 и 10 (IL-6 и IL-10), катепсина G (CatG), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и сурфактант-ассоциированного протеина D (SP-D).

Результаты и их обсуждение

Основные предикторные факторы, использованные для разработки модели прогнозирования исхода

тяжелой ВП, представлены в табл. 1. На стадии анализа использовали наблюдения, не содержащие системных и пользовательских пропущенных значений в переменных-предикторах.

Клинико-статистический анализ позволил сформировать набор из 12 молекулярных маркеров иммунного ответа организма, значимых для риска развития летального исхода и объективно определяемых при госпитализации пациентов с тяжелой ВП в ОРПТ (см. табл. 1). По четырем показателям (СРБ, ACE-2, MMP-9 и VEGF) не было выявлено достоверных различий между группами выживших пациентов и умерших (см. табл. 1). Вместе с тем в клинических условиях С-реактивный белок до сих пор остается наиболее востребованным лабораторным маркером тяжести ВП [8, 9]. Никакой связи между значениями СРБ, измеренными в первый день госпитализации, и выживаемостью пациентов с ВП не удалось установить в исследовании А. Travlos и соавт. [10]. Эффективность СРБ как раннего предиктора тяжести и исхода ВП ограничена от-

сроченной секрецией в ответ на патогенный стимул и низкой специфичностью, поскольку он повышается при различных патологиях [7, 11]. Относительно предикторной роли ACE-2, MMP-9 и VEGF поступают противоречивые сведения, полученные в основном при обследовании пациентов с тяжелой SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией [12–16], что ограничивает их клиническую полезность в качестве биомаркеров первого дня госпитализации, позволяющих оценить риск летального исхода.

Из восьми показателей, для которых были выявлены достоверные различия между группами выживших и умерших, методом включения при пошаговом дискриминантном анализе был составлен наиболее информативный набор из пяти признаков (SP-D, HIF-1 α , IL-10, ANG-2, IL-6) для прогнозирования при помощи линейной дискриминантной модели летального исхода при поступлении пациента с тяжелой ВП в ОРПТ. Включение признаков в линейную дискриминантную модель осуществлялось на основе ковариационного

Таблица 1

Статистика исходных показателей при поступлении в ОРПТ в группах выживших и умерших пациентов и значимость их различий

Показатели	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	Критерии равенства групповых средних	
	выжившие (n=45)		умершие (n=22)		F	знач.
Возраст, годы	52,7556	12,39163	60,1818	14,09369	4,8	0,03
Пол	1,4222	0,49949	1,2727	0,45584	1,4	0,24
S _p O ₂ , %	90,6889	6,452	85,4091	7,78068	8,6	0,00
p _a O ₂ , мм рт.ст.	74,5333	13,36141	57,3182	9,87728	28,7	0,00
p _a CO ₂ , мм рт.ст.	35,5556	4,2349	33,6818	5,48927	2,4	0,13
p _a O ₂ /FiO ₂	268,2222	64,52374	190,0455	22,22071	30,3	0,00
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, абс.	7,6138	3,36224	9,2741	6,73918	1,8	0,18
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, абс.	1,1696	0,50491	1,0214	0,45433	1,4	0,2
<i>Молекулярные факторы риска развития летального исхода</i>						
С-реактивный белок, мг/дл	10,2833	8,88845	12,3041	6,32964	0,9	0,3
ANG-2, пг/мл	798,4857	175,71655	1125,7576	526,72815	14,3	0,0
ACE-2, пг/мл	9,6824	1,28118	9,6694	1,08669	0,0	1,0
MCP, пг/мл	860,6242	167,91366	1076,5966	264,21116	16,6	0,0
MMP-9, пг/мл	140,4637	110,26384	105,0679	90,26084	1,7	0,2
Presep, пг/мл	1,7086	0,26688	2,0073	0,48929	10,5	0,0
HIF-1 α , пг/мл	1,6309	0,5028	2,8551	0,75546	62,3	0,0
IL-6, пг/мл	32,0089	26,41424	97,9821	69,10439	31,9	0,0
IL-10, пг/мл	83,5435	29,02758	47,9738	16,10557	28,6	0,0
Cat G, нг/мл	2,4837	0,65066	3,5239	0,606	39,5	0,0
VEGF, пг/мл	3274,1788	986,95726	3155,2121	946,2626	0,2	0,6
SP-D, нг/мл	14,0689	3,10836	26,1855	8,5314	72,2	0,0

Таблица 2

Порядок включения признаков в модель прогноза летального исхода при тяжелой внебольничной пневмонии

Шаг	Введенные признаки	Лямбда Уилкса*							
		статистика	ст.св. 1	ст.св. 2	ст.св. 3	Точное значение F			
						статистика	ст.св. 1	ст.св. 2	знач.
1	SP-D	0,474	1	1	65	72,177	1	65	0,00
2	HIF-1 α	0,270	2	1	65	86,491	2	64	0,00
3	IL-10	0,224	3	1	65	72,665	3	63	0,00
4	ANG-2	0,186	4	1	65	67,912	4	62	0,00
5	IL-6	0,168	5	1	65	60,467	5	61	0,00

* На каждом шаге вводится переменная, минимизирующая общую статистику лямбда Уилкса.

Примечание: ст.св. — степень свободы.

анализа, при котором на каждом последующем шаге к ранее отобраным признакам добавлялся признак, наиболее улучшающий дискриминацию групп (табл. 2).

Повышенный сывороточный уровень SP-D в ранней острой фазе заболевания является специфическим индикатором повреждения легких, коррелируя с показателями тяжести ВП, включая искусственную вентиляцию легких, гипоксию, ОРДС и смертность [17–19]. Учитывая крайне низкую проницаемость SP-D для альвеолокапиллярной мембраны и его слабую экспрессию во внелегочных тканях, этот эффект связывают с повреждением альвеолярного эпителия вследствие воспаления [19, 20]. Недавние исследования пациентов с диагнозом тяжелой SARS-CoV-2-пневмонии подтвердили роль SP-D как прогностического маркера, позволяющего на ранней стадии дифференцировать пациентов по тяжести и исходу заболевания и определять персонализированные протоколы лечения [19, 21].

Определяющей чертой тяжелого течения ВП является системный низкий уровень кислорода (гипоксемия), о чем свидетельствуют значения p_aO_2 , измеренные при поступлении пациентов в ОРИТ (см. табл. 1). По общему мнению, основным регулятором клеточного ответа на дефицит кислорода считается активируемый гипоксией HIF-1 α , который стимулирует транскрипцию многочисленных генов, кодирующих белки, нацеленные на адаптацию к сниженной доступности кислорода. HIF-1 α играет важную роль в очаге воспаления, индуцируя выработку провоспалительных цитокинов иммунными клетками. Показано, что в легких пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2-пневмонии преобладают воспалительные M₁-макрофаги с повышенной экспрессией HIF-1 α и провоспалительных цитокинов, продукцией активных форм кислорода и азота, что ведет к деструктивному воспалению легочной ткани [22]. Относительно возможной роли HIF-1 α как раннего предиктора исхода тяжелого течения пневмонии в доступных источниках сведения отсутствуют.

В последние годы в связи со значительным ростом числа случаев тяжелой, часто фатальной, SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии большое внимание уделялось изучению предикторной роли цитокинов, секретируемых активированными моноцитами и макрофагами, — провоспалительного IL-6 и противовоспалительного IL-10. Преимуществом IL-6 является его немедленная реакция на инфекционный фактор, запускающая множественные иммунные реакции. В то время как особая функция IL-10 заключается в предотвращении чрезмерной воспалительной реакции, связанной с повреждением клеток и тканей, IL-6 непосредственно воздействует на сосудистые эндотелиальные клетки, активируя каскад свертывания крови [23]. Содержание IL-6 в крови, измеренное при поступлении в больницу тяжелых пациентов с пневмонией COVID-19, было значительно выше в группе с летальным исходом, чем у выздоровевших [24]. Высокие исходные уровни IL-6 у пациентов с тяжелой формой пневмонии COVID-19 были связаны с выраженным повреждением легких, выявляемым при компьютерной томографии, необходимостью искусственной вентиляции легких и гипоксемией [25]. Рассчитанные пороговые значения IL-6 позволили авторам дифференцировать пациентов по тяжести состояния и вероятности летального исхода. Так, концентрации IL-6 выше 83 пг/мл служили предиктором трехдневной смертности [25]. Значительные концентрации IL-10 в крови определялись в первый день госпитализации пациентов с тяжелой ВП, при этом уровни IL-10 статистически значимо различались между группами с высокой и низкой сатурацией [26]. Сочетание исходно высоких уровней IL-6 и IL-10 предсказывало высокую летальность у пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией [27, 28]. Применение методов искусственного интеллекта для стратификации пациентов с пневмонией COVID-19, находящихся в критическом и некротическом состоянии, показало, что сочетанное повышение уровней IL-10 и IL-6 является наиболее важным прогностическим индикатором тяжести заболевания и риска летальности [29].

Информация о статусе вазоконстрикторного ANG-2 как потенциального прогностического индикатора тяжести и исхода тяжелой формы пневмонии довольно скудна. Прямая зависимость между концентрацией ANG-2 в плазме крови и тяжестью пневмонии была обнаружена у нормотензивных пациентов с COVID-19 [30]. Высокое содержание ANG-2 определялось в крови пациентов, умерших от SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии, несмотря на высокую активность фермента ACE-2, конвертирующего его до ANG-(1-7), оказывающего сосудорасширяющее и противовоспалительное действие [31]. По мнению авторов, дисбаланс в системе ANG-2/ACE-2/ANG-(1-7) при тяжелой форме

SARS-CoV-2-пневмонии может отражать негативные эффекты ANG-2, связанные с его локальной гиперактивностью, способствовать прогрессированию воспалительных и тромботических процессов и указывать на фатальный исход заболевания [31].

Для отобранных наиболее информативных пяти признаков были рассчитаны коэффициенты и константы линейных дискриминантных функций модели прогнозирования летального исхода при тяжелой ВП (табл. 3).

При поступлении пациента в ОРИТ и определении сывороточных концентраций выявленных предикторных показателей решение по индивидуальному

Таблица 3

Коэффициенты и константы классифицирующих функций

Показатели	Исход	
	выжившие	умершие
ANG-2	0,009	0,016
HIF-1α	6,210	11,746
IL-6	0,008	0,044
IL-10	0,087	-0,008
SP-D	0,657	1,238
Константа	-17,638	-44,425

Таблица 4

Линейные дискриминантные функции Фишера

ЛДФ1 (выжившие)	ЛДФ2 (умершие)
$(ANG-2) \times 0,009 + (HIF-1\alpha) \times 6,21 + (IL-6) \times 0,008 + (IL-10) \times 0,087 + (SP-D) \times 0,657 - 17,638$	$(ANG-2) \times 0,016 + (HIF-1\alpha) \times 11,746 + (IL-6) \times 0,044 + (IL-10) \times (-0,008) + (SP-D) \times 1,238 - 44,425$

Таблица 5

Результаты прогнозирования с использованием линейных классифицирующих функций модели прогнозирования летального исхода при тяжелой внебольничной пневмонии

Результаты классификации ^{a,c}					
		исход	предсказанная принадлежность к группе		всего, %
			выжившие	умершие	
Исходные	Количество	выжившие	45	0	45
		умершие	0	22	22
	%	выжившие	100,0	0	100,0
		умершие	0,0	100,0	100,0
Перекрестно проверено ^b	Количество	выжившие	45	1	46
		умершие	0	22	22
	%	выжившие	97,8	2,2	100,0
		умершие	0,0	100,0	100,0

Примечания: ^a 100,0% исходных сгруппированных наблюдений классифицированы правильно; ^b При анализе перекрестная проверка производится только для этих наблюдений. При перекрестной проверке каждое наблюдение классифицируется с помощью функций, полученных из всех остальных наблюдений, кроме данного; ^c 98,5% перекрестно проверенных сгруппированных наблюдений классифицированы правильно.

прогнозу отнесения пациента к группе выживших или к группе с высоким риском летального исхода (умершие) принимается при сравнении рассчитанного для него значения линейной дискриминантной функции Фишера (ЛДФ). В соответствии с моделью прогноза пациента следует отнести к той группе, для которой значение ЛДФ окажется больше (табл. 4).

Результаты проверки правильности прогнозирования с помощью разработанной модели на обучающей выборке (исходные данные) и при контрольной проверке специальной процедурой несмещенной оценки (кросс-проверка) представлены в табл. 5. Результаты проверки работоспособности модели показали ее исключительно высокую надежность (100% точность прогнозирования по обучающей выборке и 98,5% при контрольной оценке), что позволяет рекомендовать ее к применению в клинической практике.

Заключение

При поступлении пациента с тяжелой формой ВП в отделение реанимации и интенсивной терапии определение сывороточных концентраций пяти биомаркеров (ангиотензин-превращающего фермента 2, гипоксия-индуцибельного фактора 1 α , интерлейкинов 6 и 10, сурфактант-ассоциированного протеина D) и использование модели линейного дискриминантного анализа позволяют с высокой точностью прогнозировать вероятность развития летального исхода. Предлагаемая модель прогноза, включающая пять факторов риска смертности от тяжелой ВП, может быть использована для дифференциации пациентов непосредственно при их госпитализации в ОРИТ с целью обоснованного определения дальнейшей лечебной тактики и предотвращения неблагоприятного исхода.

Список литературы

1. Ferreira-Coimbra J., Sarda C., Rello J. Burden of community-acquired pneumonia and unmet clinical needs. *Adv. Ther.* 2020; 37 (4): 1302–1318. doi: 10.1007/s12325-020-01248-7.
2. Anderson R., Feldman C. The global burden of community-acquired pneumonia in adults, encompassing invasive pneumococcal disease and the prevalence of its associated cardiovascular events, with a focus on pneumolysin and macrolide antibiotics in pathogenesis and therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (13): 11038. doi: 10.3390/ijms241311038.
3. Cilloniz C., Dela Cruz C., Curioso W.H. et al. World pneumonia day 2023: the rising global threat of pneumonia and what we must do about it. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (5): 2301672. doi: 10.1183/13993003.01672-2023.
4. Niederman M.S., Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31 (166): 220123. doi: 10.1183/16000617.0123-2022.
5. Mo J., Ling S., Yang M., Qin H. Risk of acute respiratory distress syndrome in community-acquired pneumonia patients: Use of an artificial neural network model. *Emerg. Med. Int.* 2023; (2023): 2631779. doi: 10.1155/2023/2631779.
6. Huang Y., Liu A., Liang L. et al. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 64: 10–15. doi: 10.1016/j.intimp.2018.08.022.
7. Karakioulaki M., Stolz D. Biomarkers in pneumonia — beyond procalcitonin. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (8): 2004. doi: 10.3390/ijms20082004.
8. Colak A., Yilmaz C., Toprak B., Aktoğu S. Procalcitonin and CRP as biomarkers in discrimination of community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD. *J. Med. Biochem.* 2017; 36 (2): 122–126. doi: 10.1515/jomb-2017-0011.
9. Carbonell R., Moreno G., Martin-Loeches I. et al. The role of biomarkers in influenza and COVID-19 community-acquired pneumonia in adults. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12 (1): 161. doi: 10.3390/antibiotics12010161.
10. Travlos A., Bakakos A., Vlachos K.F. et al. C-reactive protein as a predictor of survival and length of hospital stay in community-acquired pneumonia. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (10): 1710. doi: 10.3390/jpm12101710.
11. Morley D., Torres A., Cilloniz C., Martin-Loeches I. Predictors of treatment failure and clinical stability in patients with community acquired pneumonia. *Ann. Transl. Med.* 2017; 5 (22): 443. doi: 10.21037/atm.2017.06.54.
12. Duda I., Krzych Ł., Jędrzejowska-Szypulka H., Lewin-Kowalik J. Plasma matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 as prognostic biomarkers in critically ill patients. *Open Med. (Wars.)* 2020; 15 (1): 50–56. doi: 10.1515/med-2020-0008.
13. D'Avila-Mesquita C., Couto A.E.S., Campos L.C.B. et al. MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 142: 112067. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112067.
14. Birnhuber A., Fließer E., Gorkiewicz G. et al. Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (3): 2100377. doi: 10.1183/13993003.00377-2021.
15. Díaz-Troyano N., Gabriel-Medina P., Weber S. et al. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 as a prognostic biomarker for disease progression in patients infected with SARS-CoV-2. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12 (4): 886. doi: 10.3390/diagnostics12040886.
16. Gelzo M., Cacciapuoti S., Pinchera B. et al. Matrix metalloproteinases (MMP) 3 and 9 as biomarkers of severity in COVID-19 patients. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 1212. doi: 10.1038/s41598-021-04677-8.
17. Tong M., Xiong Y., Zhu C. et al. Serum surfactant protein D in COVID-19 is elevated and correlated with disease severity. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21 (1): 737. doi: 10.1186/s12879-021-06447-3.
18. Saleh N.Y., Ibrahim R.A.L., Saleh A.A. et al. Surfactant protein D: a predictor for severity of community acquired pneumonia in children. *Pediatr Res.* 2022; 91 (3): 665–671. doi: 10.1038/s41390-021-01492-9.
19. Salvioni L., Testa F., Sulejmani A. et al. Surfactant protein D (SP-D) as biomarker of SARS-CoV-2 infection. *Clin. Chim. Acta.* 2022; 537: 140–145. doi: 10.1016/j.cca.2022.10.013.
20. Sorensen G.L. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases. *Front Med. (Lausanne)* 2018; (5): 18. doi: 10.3389/fmed.2018.00018.
21. Takenaka H., Saito A., Kuronuma K. et al. The soluble lectin families as novel biomarkers for COVID-19 pneumonia. *In Vivo* 2023; 37 (4): 1721–1728. doi: 10.21873/invivo.13259.

22. *AbdelMassih A., Yacoub E., Husseiny R.J. et al.* Hypoxia-inducible factor (HIF): The link between obesity and COVID-19. *Obes Med.* 2021; 22: 100317. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100317.
23. *Kang S., Kishimoto T.* Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Exp. Mol. Med.* 2021; 53 (7): 1116–1123. doi: 10.1038/s12276-021-00649-0.
24. *Chen R., Sang L., Jiang M. et al.* Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 89–100. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.003.
25. *Sayah W., Berkane I., Guermache I. et al.* Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine* 2021; (141): 155428. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155428.
26. *Kapanadze N., Pantsulaia I., Chkhaidze I.* Cytokines profile and its connection with disease severity in community acquired pediatric pneumonia. *Georgian Med. News* 2018; (284): 103–108.
27. *Han H., Ma Q., Li C. et al.* Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 1123–1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
28. *Jiménez-Gastélum G.R., Espinoza-Ortega A.M., Ramos-Payán R. et al.* More evidence of the link of interleukin-6 and interleukin-10 with critical COVID-19: a report in Mexican patients. *Iran J. Immunol.* 2021; 18 (4): 331–337. doi: 10.22034/IJI.2021.89905.1978.
29. *Hong W., Zhou X., Jin S. et al.* A comparison of XGBoost, random forest, and nomograph for the prediction of disease severity in patients with COVID-19 pneumonia: implications of cytokine and immune cell profile. *Front Cell Infect. Microbiol.* 2022; (12): 819267. doi: 10.3389/fcimb.2022.819267.
30. *Wu Z., Hu R., Zhang C. et al.* Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 290. doi: 10.1186/s13054-020-03015-0.
31. *Amezcu-Guerra L.M., Del Valle L., González-Pacheco H. et al.* The prognostic importance of the angiotensin II/angiotensin-(1-7) ratio in patients with SARS-CoV-2 infection. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022; (16): 17534666221122544. doi: 10.1177/17534666221122544.

Поступила в редакцию: 04.12.2023 г.

Сведения об авторах

Волчкова Елизавета Владимировна — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: elizavetavolch@mail.ru; ORCID 0000-0001-6712-5121;

Титова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: titova-on@mail.ru; ORCID 0000-0003-4678-3904;

Кузубова Наталия Анатольевна — доктор медицинских наук, заместитель директора Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: kuzubova@mail.ru; ORCID 0000-0002-1166-9717;

Лебедева Елена Сергеевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: osmelena@mail.ru; ORCID 0000-0001-6887-0166;

Куликов Валерий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: vdkulikov@mail.ru; ORCID 0000-0002-1551-90380;

Александрович Юрий Станиславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: jalex1963@mail.ru; ORCID 0000-0002-2131-4813.

Применение фолиевой кислоты для коррекции нарушений фолатного метаболизма при респираторных заболеваниях (систематический обзор)

И.Я. Цеймах¹, Д.Е. Богачев¹, И.С. Шемякина¹, Ю.В. Кореновский²,
Т.Д. Мальченко¹, М.Е. Цеймах¹

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

²Городская поликлиника № 14, Барнаул

The use of folic acid for the correction of folate metabolism disorders in respiratory diseases (systematic review)

I. Tseymakh¹, D. Bogachev¹, I. Shemyakina¹, Yu. Korenovsky²,
T. Malchenko¹, M. Tseymakh¹

¹Altai State Medical University, Barnaul

²City Outpatient Clinic N 14, Barnaul

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Обоснование исследования. Фолаты являются необходимыми субстратами для метилирования белков и нуклеотидов, поддержания антиоксидантного потенциала и образования биологического регулятора сероводорода. Ключевым показателем нарушения фолатного метаболизма является уровень гомоцистеина крови. **Материалы и методы.** Проведен систематический обзор исследований, посвященных роли гомоцистеина как предиктора неблагоприятных исходов и оценке эффективности применения фолиевой кислоты в качестве гомоцистеин-снижающей терапии при респираторных заболеваниях. **Результаты.** Из 1935 публикаций в электронных библиографических базах данных научного цитирования PubMed Central, WHO COVID-19 Research Database, Российского индекса научного цитирования отобраны материалы 8 исследований больных с COVID-19, 4 исследований

пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и одного исследования пациентов с госпитальной пневмонией. В исследованиях показано значение возрастания уровня гомоцистеина как предиктора госпитализации в отделение интенсивной терапии и смерти взрослых пациентов с COVID-19, ассоциация с заболеванием COVID-19 у детей. Повышение уровня гомоцистеина в крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ассоциировалось с более тяжелым течением заболевания по данным спирометрии и при комплексной оценке групп риска неблагоприятных исходов. Применение фолиевой кислоты у взрослых пациентов с COVID-19 ассоциировалось с уменьшением продолжительности симптомов заболевания и периода элиминации коронавируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей пациентов. Применение добавки фолиевой кислоты у пациентов с черепно-мозговой травмой сопровождалось

снижением риска госпитальной пневмонии, уменьшением периода пребывания в отделении интенсивной терапии. **Заключение.** Данные систематического анализа свидетельствуют о полезных эффектах применения фолиевой кислоты у больных с поражениями легких вирусной и бактериальной этиологии. Несмотря на убедительные данные о влиянии на прогноз хронической обструктивной болезни легких повышения уровня гомоцистеина крови, в систематическом обзоре не получено подтверждения клинической эффективности применения фолиевой кислоты в качестве гомоцистеин-снижающей терапии.

Ключевые слова: гомоцистеин, фолиевая кислота, COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония

Summary

Rationale for the study. Folates are necessary substrates for the methylation of proteins and nucleotides, maintaining antioxidant potential and the formation of a biological regulator of hydrogen sulfide. A key indicator of impaired folate metabolism is hyperhomocysteinemia.

Materials and methods. A systematic review of studies on the role of homocysteine as a predictor of adverse outcomes and assessing the effectiveness of folic acid as a homocysteine-lowering therapy for respiratory diseases was conducted. **Results.** Materials from 1,935 publications in electronic bibliographic databases of scientific citations PubMed Central, WHO COVID-19 Research Database,

Russian Science Citation Index 8 studies of patients with COVID-19, 4 studies of patients with chronic obstructive pulmonary disease, and 1 study of patients with hospital-acquired pneumonia were selected. Studies have shown the importance of increasing homocysteine levels as a predictor of intensive care unit admission and death in adult patients with COVID-19, and an association with COVID-19 disease in children. Increased levels of homocysteine in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease were associated with a more severe course of the disease according to spirometry and in a comprehensive assessment of groups at risk of adverse outcomes. The use of folic acid in adult patients with COVID-19 was associated with a decrease in the duration of symptoms of the disease and the period of elimination of SARS-CoV-2 coronavirus from the respiratory tract of patients. The use of folic acid supplements in patients with traumatic brain injury was associated with a reduced risk of hospital-acquired pneumonia and a decrease in the length of stay in the intensive care unit. **Conclusion.** Data from a systematic analysis generally indicates the beneficial effects of folic acid use in patients with lung lesions of viral and bacterial etiology. Despite convincing data on the impact of increased blood homocysteine levels on the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease, a systematic review did not confirm the clinical effectiveness of the use of folic acid as homocysteine-lowering therapy.

Keywords: homocysteine, folic acid, COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia

Обоснование

Термином «фолаты» обозначается группа метаболитически активных веществ, включающих фолиевую кислоту и ее производные — дигидро-, тетрагидро-, метил-, формил-соединения. Фолаты являются кофакторами важнейшего биохимического цикла одноуглеродного метаболизма, в котором метильные группы передаются от молекул-доноров. Одноуглеродный путь метаболизма играет ключевую роль в метилировании нуклеиновых кислот, гистонов, нейротрансмиттеров, фосфолипидов, белков, липопротеинов низкой плотности, а также реметилировании и восстановлении гомоцистеина [1]. При нарушении реметилирования метионина метаболизм гомоцистеина перенаправляется на путь транссульфирования, связанный с образованием одного из важнейших физиологических антиоксидантов глутатиона, а также сероводорода (H₂S) — газотрансмиттера с выраженными сосудорасширяющими и антиоксидантными эффектами [2–4]. Реакции транссульфирования происходят в основ-

ном в печени и почках, они отсутствуют в эндотелии сосудов, клетках крови и тканях легкого, в которых нарушения процессов метилирования являются основными причинами увеличения содержания гомоцистеина. Важнейшими катализаторами процессов метилирования в цикле одноуглеродного метаболизма являются ферменты метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), метионинсинтаза (MTR), метионинсинтазы редуктаза (MTRR), а коферментами — витамины B₁₂, B₆.

Заслуживает отдельного внимания роль фолатного метаболизма при инфекционных заболеваниях, связанная не только с влиянием на иммунный ответ и воспаление, но и участием фолатов, гомоцистеина и его метаболитов в биологическом цикле инфекционных возбудителей [5, 6]. Установлено, что одноуглеродный метаболизм влияет на репликацию РНК вируса SARS-CoV-2, так как используется этим и другими коронавирусами для экпирования РНК, играющего ключевую роль в репликации вируса, позволяющего ему избегать иммунной системы, поддерживать стабильность РНК и инициировать трансляцию. В эксперименталь-

ных исследованиях было показано, что ингибиторы донора метильных групп — S-аденозилметионина или генетическое удаление основных ферментов цикла резко ограничивают репликацию SARS-CoV-2. Гипергомоцистеинемия связана с увеличением образования сероводорода в реакциях транссульфирования при участии фермента CBS. В экспериментальных исследованиях установлено, что микобактерия туберкулеза использует полученный от организма хозяина сероводород для стимулирования дыхания и роста бактериальной клетки, прогрессирования заболевания [7]. В последние годы получено подтверждение важной роли микробиома тонкого кишечника в продукции эндогенных фолатов, составляющих до половины от выполняемой потребности в этих соединениях [1].

Гомоцистеин был открыт L. Butz и V. du Vigneaud в 1932 г., представляет собой серосодержащую не-протеиногенную аминокислоту, образующуюся при метаболизме незаменимой аминокислоты метионина в цикле одноуглеродного метаболизма. Гомоцистеин является высокотоксичным соединением, повышение концентрации в крови которого ассоциируется с дисфункцией и повреждением эндотелия сосудов вследствие снижения активности эндотелиальной синтазы оксида азота и дисрегуляции сигнальных путей выработки другого эндотелиального газотрансмиттера — сероводорода; опосредованной гомоцистеином потери важных эндотелиальных антиоксидантных систем и увеличения внутриклеточной концентрации активных форм кислорода (АФК), приводящая к окислительному стрессу, окисления липопротеинов низкой плотности [8, 9]. Клеточное гипометилирование, маркером которого является гипергомоцистеинемия, также вносит вклад в молекулярную основу гомоцистеин-индуцированной сосудистой токсичности. Недавние наблюдательные исследования показывают, что уровень гомоцистеина в сыворотке находится в прямой корреляции с ростом воспалительных и иммунных показателей у здоровых людей, у пациентов с атеросклерозом сосудов, с некоторыми неврологическими заболеваниями (инсульт, болезнь Альцгеймера) [9, 10].

Фолаты являются субстратами, необходимыми для удаления гомоцистеина путем трансметилирования. Недостаточность фолатов считается одним из самых распространенных дефицитов витаминов в мире, риск которого вместе с сопутствующими метаболическими нарушениями возрастает в пожилом возрасте, при быстро возрастающей потребности в фолатах, при некоторых заболеваниях, обусловленных нарушением метаболизма липидов и окислительным стрессом, при лечении препаратами с антагонистическими фолатам механизмами действия (метотрексат, триметоприм и др.) [1]. Открытие фолиевой кислоты доктором L. Wills (1930) и разработка цикла промышленного синтеза это-

го соединения (1945) — важные этапы внедрения новых подходов в коррекции нарушений фолатного и одноуглеродного метаболизма, маркером которых является повышение сывороточного содержания гомоцистеина.

В доступной нам литературе мы встретили крайне ограниченное количество систематизированных обзоров и метаанализов, посвященных оценке роли фолатного метаболизма и его коррекции при респираторных заболеваниях.

Цель и задачи исследования

Систематический обзор направлен на оценку эффективности и безопасности применения фолиевой кислоты при респираторных заболеваниях, обоснование целесообразности включения фолиевой кислоты в микронутриентную поддержку этой категории пациентов. С учетом роли фолатов и кофакторов фолатного метаболизма, витаминов В₁₂ и В₆ в образовании и трансформации гомоцистеина было высказано предположение, что применение фолиевой кислоты у пациентов с респираторными заболеваниями может вызывать снижение сывороточного уровня гомоцистеина и улучшать клинические исходы болезней. Для реализации поставленной при подготовке систематического обзора цели необходимо было решить следующие задачи: 1) оценить роль гомоцистеина как диагностического маркера и предиктора исходов респираторных заболеваний; 2) оценить эффекты применения фолиевой кислоты в различных комбинациях с витаминами — кофакторами, включая влияние на содержание в крови гомоцистеина и клинические исходы, а также нежелательные реакции при заболеваниях органов дыхания.

Материалы и методы исследования

Систематический обзор проведен в соответствии с рекомендациями «Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses» (PRISMA) [11]. Для включения в систематический обзор рассматривались публикации на русском и английском языках в базах PubMed Central (интернет-адрес: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>), WHO COVID-19 Research Database (интернет-адрес: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>) библиографической базе данных научного цитирования РИНЦ (интернет-ресурс e-library.ru). Поиск статей в этих базах проводился с использованием ключевых слов — фолиевая кислота, гомоцистеин, COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, пневмония, легочная гипертензия. В базе PubMed Central для поиска использовалась комбинация слов «фолиевая кислота, гомоцистеин, COVID-19 (или другое респираторное заболевание)»,

в базе библиотеки ВОЗ по COVID-19 (WHO COVID-19 Research Database) — комбинация слов «фолиевая кислота, гомоцистеин», в базе РИНЦ отбор публикаций производился отдельно по ключевым словам «фолиевая кислота», далее — по ключевому слову «гомоцистеин». Стратегия поиска включала выявление полнотекстовых статей, представляющих материалы и результаты клинических исследований. Заголовки, аннотации и полные тексты потенциально подходящих статей были проверены двумя исследователями независимо друг от друга. Разногласия разрешались третьим исследователем.

На этапе идентификации было отобрано 1935 полнотекстовых статей, опубликованных в период с 01.08.2013 по 01.08.2023 (рис. 1). На этапе скрининга были исключены 1920 публикаций: удалены систематизированные обзоры, метаанализы, дублирующие статьи, экспериментальные исследования на животных, тезисы, письма в редакцию, комментарии к статьям, клинические наблюдения и серии клинических случаев. В результате многоэтапного отбора были включены 28 научных публикаций.

Приемлемыми считались опубликованные исследования, соответствующие следующим критериям включения:

- 1) в исследовании оценивается влияние содержания гомоцистеина в крови на клинические ис-

ходы респираторного заболевания или группы респираторных заболеваний, включая поражения легких при системных заболеваниях с множественным поражением органов;

- 2) в исследовании оценивается связь потребления фолиевой кислоты в низких и высоких дозах с любым исходом респираторного заболевания.

На этапе оценки критериев приемлемости были включены 14 статей, в том числе 11 публикаций — в связи с недостающими данными (не контролировалось содержание гомоцистеина или не было сопоставления с клиническими данными); одна публикация — в связи с отсутствием в группе вмешательства применения фолиевой кислоты; две публикации, посвященные наблюдательным исследованиям эффективности и безопасности применения фолиевой кислоты у детей, — в связи с отсутствием в исследованиях определения уровня гомоцистеина в крови и сопоставления его с клиническими исходами.

Таким образом, анализу в систематическом обзоре было подвергнуто 14 научных публикаций. После объединения публикаций, отражавших результаты одного и того же исследования, включено 13 клинических исследований, в том числе 8 исследований по коронавирусной болезни (COVID-19), 4 исследования по ХОБЛ, одно исследование по госпитальной пневмонии. При оценке методологического качества

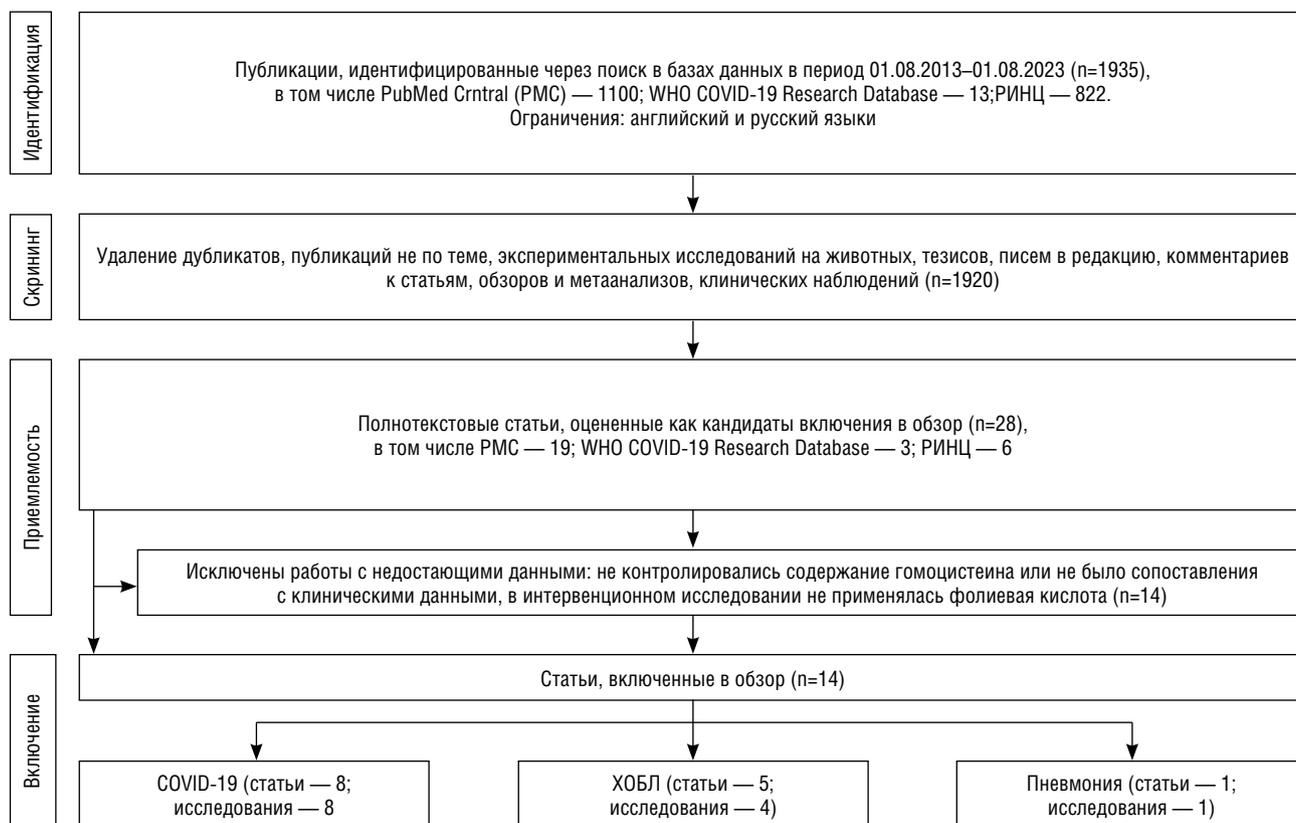


Рис. 1. Блок-схема, отражающая работу с источниками данных для систематического обзора в соответствии с рекомендациями PRISMA [11]

исследований проводились анализ соответствия дизайна задачам исследования, оценка корректности статистического анализа и его соответствия дизайну исследования, оценка риска систематических ошибок в исследовании.

Для анализа риска систематических ошибок в наблюдательных исследованиях для оценки диагностического и прогностического значения сывороточного гомоцистеина использовался вопросник QUADAS [12]. Оценка риска систематических ошибок (смещения результатов) в рандомизированных исследованиях проводилась с использованием адаптированной и валидизированной русской версии вопросника Кокрановского сотрудничества [13]. Анализ риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях и ретроспективных исследованиях «случай-контроль» осуществлялся с применением соответствующих вопросников Ньюкасл-Оттава [14].

Результаты исследования

Исследования, удовлетворявшие критериям отбора, в соответствии с задачами систематического обзора были разделены на две категории: 1) наблюдательные исследования для оценки диагностического и прогностического значения уровня сывороточного гомоцистеина; 2) исследования для оценки эффективности и безопасности применения фолиевой кислоты у пациентов с респираторными заболеваниями. Четыре наблюдательных исследования имели дизайн одномоментного поперечного, три — проспективного, одно — ретроспективного исследования. Исследования для оценки эффективности и безопасности лечебного вмешательства включали одно открытое рандомизированное, три открытых нерандомизированных, одно исследование было ретроспективным с использованием метода «случай-контроль». Контингенты участников исследований включали взрослых и детей обоих полов с установленным в лечебном учреждении, на основании завершеного клинического и лабораторно-инструментального обследования, диагнозом респираторного заболевания. Оцениваемым вмешательством в интервенционных исследованиях было дополнительное к стандартной терапии применение фолиевой кислоты orally в различных дозировках и режимах приема по сравнению со стандартной терапией респираторного заболевания. Выбор исходов для оценки эффективности дополнительного терапевтического вмешательства был обусловлен общепринятыми клинико-лабораторными и функциональными критериями тяжести и неблагоприятного прогноза COVID-19, ХОБЛ, пневмонии. В исследованиях проводился поиск данных для оценки безопасности дополнительного

применения фолиевой кислоты как самостоятельно, так и в сочетании с другими микронутриентами.

При оценке методологического качества исследований прогностического значения гомоцистеина у больных с респираторными заболеваниями пять исследований характеризовались низким риском систематической ошибки, три исследования — умеренным риском систематической ошибки (рис. 2). Все исследования характеризовались адекватными методами статистической обработки результатов исследований в соответствии с задачами и дизайном их выполнения.

В исследовании I.K. Sari и соавт. (2023) анализировались исходы COVID-19 у госпитализированных взрослых пациентов без коморбидных состояний и заболеваний, связанных с дополнительным риском тромботических и тромбоэмболических осложнений (табл. 1). Установлено, что превышение порогового значения гомоцистеина $>5,85$ мкмоль/л позволяло прогнозировать госпитализацию в отделение интенсивной терапии (ОИТ) с чувствительностью 66% и специфичностью 67%. Увеличение уровня сывороточного гомоцистеина на 1 мкмоль/л в исследовании было связано с увеличением риска смерти приблизительно в 2 раза (ОШ 1,753; 95% ДИ 1,292–2,378; $p=0,0001$) [15].

В исследовании A.H. Shawkat и соавт. (2023) показано влияние сахарного диабета и ожирения на уровень сывороточного гомоцистеина у больных с инфекционным заболеванием COVID-19, который был наиболее высоким в группе больных с коморбидными диабетом и ожирением (КДО), но также оставался повышенным в группах пациентов с COVID-19 в сочетании с диабетом (КД), COVID-19 в сочетании с ожирением (КО) [16]. В исследовании показана роль сывороточного гомоцистеина как предиктора госпитализации в ОИТ больных COVID-19 с коморбидным сахарным диабетом и ожирением.

A. D'Alessandro и соавт. (2023) дали оценку уровня общего гомоцистеина во взаимосвязи с показателями метаболизма фолатов и синтеза глутатиона у госпитализированных взрослых пациентов и детей с COVID-19 [17]. Авторами отмечен более высокий уровень сывороточного гомоцистеина у невыживших взрослых пациентов по сравнению с выжившими, а также повышение этого показателя у всех групп больных по сравнению с контрольными значениями. Уровни глутатиона (Me; IQR (мкмоль/л)) были снижены у невыживших пациентов (6; 2 против 16; 7 референсных значений; $p < 0,001$) и у выживших больных (7; 2 против 16; 7 референсных значений; $p < 0,001$); в группе больных с летальными исходами по сравнению с выжившими взрослыми пациентами содержание глутатиона в крови было ниже ($p < 0,05$). В группе детей также отмечено снижение глутатиона (7; 3 против 12; 6 референсных значений; $p < 0,001$).

	D'Alessandro A. et al. (2023)	Fouda E.M. et al. (2022)	Kalan Sart I. et al. (2023)	Al-Alwan N.M. et al. (2021)	Haitham S.A. et al. (2023)	Wei B. et al. (2020)	Кузьмичев Б.Ю. и др. (2020)	Цеймах И.Я. и др. (2020)
Критерий риска систематической ошибки (оценка в баллах)	1	1	1	1	1	1	1	1
Был ли выборка пациентов репрезентативной по отношению к целевой популяции?	1	1	1	1	1	1	1	1
Достаточно ли хорошо референсный тест классифицирует целевые состояния?	0	1	1	0	1	1	1	1
Были ли промежутки времени между выполнением референсного и изучаемого тестов достаточно коротким, чтобы быть уверенным, что изучаемое состояние не изменилось за это время?	1	1	1	0	1	1	1	1
Выполнена ли верификация референсным тестом для всей выборки или ее случайной части?	1	1	1	1	1	1	1	1
Обследованы ли пациенты одним и тем же референсным тестом независимо от результатов изучаемого теста?	1	1	0	1	1	1	1	1
Применялся ли референсный тест независимо от исследуемого (исследуемый тест не являлся компонентом референсного)?	0	0	0	0	1	1	1	1
Были ли результаты референсного теста интерпретированы без информации о результате исследуемого теста?	0	0	0	0	1	1	1	1
Были ли результаты исследуемого теста интерпретированы без знания результатов референсного теста?	1	1	0	1	1	1	1	1
Была ли при интерпретации результатов исследуемого и референсного тестов доступна клиническая информация, которая должна быть доступна при практическом применении теста?	1	1	1	1	1	1	1	1
Указано ли число неинтерпретируемых/промежуточных результатов теста?	0	1	0	0	0	0	0	0
Объяснены ли выбывания (случаи, когда не применен один из тестов) из исследования?	0	0	0	0	0	0	0	0
Общая оценка методологического качества	?	+	?	?	+	+	+	+
+	— высокое методологическое качество, при сумме баллов 8–11							
?	— удовлетворительное методологическое качество, при сумме баллов 4–7							
1	— низкое методологическое качество, при сумме баллов 0–3							

Рис. 2. Оценка риска систематических ошибок в наблюдательных исследованиях для определения диагностического и прогностического значения гомоцистеинемии при респираторных заболеваниях (по вопросу QUADAS) [12]

Таблица 1

Наблюдательные исследования для определения прогностического значения гомоцистеина при респираторных заболеваниях

Исследование	Дизайн исследования	Характеристика когорт участников исследования	Основной результат
<i>Коронавирусная инфекционная болезнь (COVID-19)</i>			
1. I.K. Sari и соавт. (2023) [15]	Одноцентровое когортное проспективное	Основная группа — госпитализированные взрослые пациенты с COVID-19 (n=162)	Значение площади под ROC кривой для гомоцистеина при прогнозировании госпитализации в отделение интенсивной терапии: AUC=0,729 (0,638–0,819)
2. A.H. Shawkat и соавт. (2023) [16]	Одноцентровое когортное проспективное	Основная группа — взрослые больные COVID-19 в сочетании с сахарным диабетом и/или ожирением (n=200); контрольная группа — здоровые люди (n=50)	Значение площади под ROC кривой для гомоцистеина при прогнозировании госпитализации в отделение интенсивной терапии: AUC=0,854
3. A. D'Alessandro и соавт. (2023) [17]	Поперечное одномоментное	Основные группы — больные COVID-19 взрослые (n=128) и дети (n=35; летальных исходов — 0). Контроль: принятые референсные значения для взрослых и детей	У взрослых больных COVID-19 уровень гомоцистеина (Me (IQR)) в группе с летальными исходами был выше, чем у взрослых выживших пациентов, соответственно 15 (9) мкмоль/л против 12 (11) мкмоль/л (p < 0,05)
4. E.M. Fouda и соавт. (2022) [18]	Поперечное одномоментное	Основная группа — больные COVID-19 дети (n=40). Контрольная группа — здоровые дети (n=40)	Уровень гомоцистеина (Me (IQR)) в группе больных детей был выше по сравнению с контрольной группой — 27,5 (23,00–31,75) мкмоль/л против 1,8 (1,6–1,875) мкмоль/л (p < 0,001)
5. N.M. Al-Alwan и соавт. (2021) [19]	Поперечное одномоментное	1-я основная группа — взрослые больные COVID-19 тяжелой степени тяжести (n=50). 2-я основная группа — взрослые больные COVID-19 нетяжелой степени тяжести (n=38). Контрольная группа — взрослые люди, перенесшие COVID-19 (n=88)	Уровень сывороточного гомоцистеина был ниже в группе с тяжелым течением COVID-19 (Me (IQR)) — 2,61 (2,19–3,22) нмоль/мл, чем в группе с нетяжелым течением инфекции — 6,65 (3,03–15,11) нмоль/мл (p < 0,001)
<i>Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)</i>			
6. B. Wei и соавт. (2020) [20]	Одноцентровое когортное проспективное	Основная группа — больные ХОБЛ (n=150). Контрольная группа — здоровые люди с нормальными легочными функциональными тестами (n=50)	Установлены различия в уровнях гомоцистеина (Me; IQR) между группами ХОБЛ по классификации GOLD (2015): в группе А — 11,49 (9,00; 13,44), в группе В — 13,14 (11,22; 15,23), в группе С — 14,59 (12,31; 15,96), для всех попарных сравнений p < 0,001. Показана отрицательная корреляция гомоцистеина и ОФВ ₁ , л (r=–0,230), с ОФВ ₁ , % (r=–0,256)
7. Б.Ю. Кузьмичев и соавт. (2020) [21, 22]	Одномоментное поперечное	Основная группа — больные с инфарктом миокарда (ИМ) и ХОБЛ (n=88). Группа сравнения — больные ИМ без ХОБЛ (n=50). Контрольная группа — здоровые люди (n=50)	Количество пациентов с гипергомоцистеинемией в когорте больных ИМ и ХОБЛ было статистически значимо выше, чем в группе больных ИМ без ХОБЛ, соответственно 72 из 88 человек (81,8%) и 15 из 50 человек (30,0%; p < 0,001). Наиболее высокий уровень гомоцистеина регистрировался в группе больных с ИМ и ХОБЛ при ОФВ ₁ 30–49% — 48,7 (34,2; 51,9) мкмоль/л
8. И.Я. Цеймах и др. (2020) [23]	Одномоментное поперечное	Основная группа — больные ХОБЛ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна, разделенные на подгруппы в зависимости от планируемой CPAP-терапии в комплексном лечении (n=26), применении стандартной терапии (n=39). Контрольная группа — здоровые некурящие люди (n=23)	В основной группе больных и группе сравнения исходные уровни сывороточного гомоцистеина (Me; Q1–Q3) были одинаково повышены по сравнению с контрольными 8,25 (6,75–9,55) мкмоль/л соответственно 10,85 (8,64–14,04) мкмоль/л (p=0,01) и 12,49 (9,49–15,32) мкмоль/л (p=0,39)

Примечание: CPAP – режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением (от англ. Continuous Positive Airway Pressure).

В исследовании E.M. Fouda и соавт. (2022) внимание исследователей было сфокусировано на роли гомоцистеинемии у детей с COVID-19 [18]. Уровень общего гомоцистеина был повышен у пациентов по

сравнению со здоровыми детьми, коррелировал с показателями ферритина (r=0,340; p=0,032), D-димеров (r=0,385; p=0,014), азота мочевины (r=0,391; p=0,013).

N.M. Al-Alwan и соавт. (2021) поставили задачу оценки уровня сывороточного гомоцистеина и показателей фолатного метаболизма в зависимости от степени тяжести COVID-19 у госпитализированных пациентов [19]. Уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови был ниже в группе больных с тяжелым течением COVID-19 (Me (IQR)) — 4,28 (3,22–4,86) нмоль/л, чем в группе пациентов с нетяжелым течением инфекции — 5,58 (4,69–7,68) нмоль/л; $p < 0,001$. Уровень витамина B_{12} в сыворотке крови был ниже в группе с тяжелым течением COVID-19 (Me (IQR)) — 463,56 (445,26–480,97) пмоль/л, чем в группе с нетяжелым течением инфекции — 486,75 (466,66–576,72) пмоль/л; $p = 0,0015$. Эти результаты вошли в определенное противоречие с показателями сывороточного гомоцистеина, которые у больных с тяжелой степенью COVID-19 оказались сниженными, а при нетяжелом течении инфекционного заболевания находились в диапазоне соответствия значениям контрольной группы.

Роли гомоцистеина как предиктора возникновения, острого прогрессирования и исходов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) были посвящены три исследования. В исследовании В. Wei и соавт. (2020) были проанализированы данные о 150 пациентах без дополнительных факторов риска тромбозов и тромбоемболий в период стабильного течения и обострения ХОБЛ (табл. 1). Авторами показано не только диагностическое значение уровня сывороточного гомоцистеина, возрастающего в корреляционной связи со степенью снижения объема форсированного выдоха за первую секунду в маневре форсированного выдоха (ОФВ₁) и имеющего отличия в группах комбинированной оценки рисков ХОБЛ А, В, С (GOLD), но и ценность показателя уровня гомоцистеина как прогностического маркера прогрессирования заболевания [20].

Исследования Б.И. Кузьмичева и соавт. (2020), И.Я. Цеймах и соавт. (2021) были посвящены оценке влияния гомоцистеина на прогноз ХОБЛ у пациентов с коморбидными заболеваниями, соответственно с острым инфарктом миокарда и с синдромом обструктивного апноэ сна [21, 22]. Б.И. Кузьмичевым и соавт. показали ассоциацию гипергомоцистеинемии при остром инфаркте миокарда с течением ХОБЛ, более выраженную при фенотипе ХОБЛ с бронхитом. Необходимо отметить, что за верхнюю границу нормальных значений гомоцистеина в исследовании принимался уровень в сыворотке крови 10 мкмоль/л. И.Я. Цеймах и соавт. изучили значение уровня сывороточного гомоцистеина для транзиторной ночной гипоксемии как механизма прогрессирования воспаления у больные ХОБЛ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна, не нуждающихся в дли-

тельной кислородотерапии [23]. На модели множественной линейной регрессии показано комплексное влияние на уровень гомоцистеина маркеров воспаления С-реактивного белка, маркера инсулинорезистентности С-пептида и сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF (множественный коэффициент корреляции $R = 0,986$; коэффициент детерминации $R^2 = 0,973$; $p < 0,001$). Авторами показано влияние уровня сывороточного гомоцистеина в сочетании с показателями иммунного ответа (интерлейкином 6), дисфункции эндотелия сосудов (VEGF) и коагулопатии (фрагментами протромбина 1+2) на продолжительность ночной гипоксемии. Результаты этих исследований указывают на важную роль гомоцистеина как прогностического показателя неблагоприятных исходов не только ХОБЛ, но и коморбидных заболеваний, ассоциированных с повышенными рисками сосудистых осложнений.

Результаты проведенных исследований роли гомоцистеинемии у больных COVID-19, ХОБЛ, в том числе в сочетании с коморбидными заболеваниями, позволяют предположить целесообразность вмешательств, снижающих уровень гомоцистеина, для управления рисками неблагоприятных исходов, прогрессирования респираторных заболеваний, ассоциированных дыхательных расстройств и гипоксемии.

Оценке эффективности фолиевой кислоты в качестве микронутриентной добавки при респираторных заболеваниях были посвящены 5 полнотекстовых научных публикаций, из них 3 публикации представляли результаты трех клинических исследований пациентов с инфекционным заболеванием COVID-19, 1 публикация по исследованию применения фолиевой кислоты при ХОБЛ и 1 публикация — у больных с пневмонией. Оценка риска систематических ошибок в сравнительных нерандомизированных когортных исследованиях показала умеренное или высокое методологическое качество (рис. 3). Методологическое качество открытого рандомизированного исследования А.Н. Бойко и соавт. (2020) было оценено как умеренное.

А.Н. Бойко и соавт. (2020), И.Я. Цеймах и соавт. (2023) провели исследования клинической эффективности применения в комплексном лечении госпитализированных больных COVID-19 фолиевой кислоты (15 мг/сут) в фиксированной комбинации с цианокобаламином и пиридоксина гидрохлоридом для орального приема (табл. 2). В обоих исследованиях диагноз подтверждался выделением в дыхательных путях РНК коронавируса SARS-CoV-2. В исследовании А.Н. Бойко и соавт. были включены больные COVID-19, госпитализированные в среднем на третий день от появления симптомов заболевания и не имевшие признаков тяжелого течения болезни [24].

Таблица 2

Исследования для определения эффективности и переносимости фолиевой кислоты при респираторных заболеваниях

Исследование/Дизайн	Основная группа (экспонированная)	Исследуемое вмешательство	Группа сравнения (неэкспонированная)	Влияние на исходы
<i>Коронавирусная инфекционная болезнь (COVID-19)</i>				
1. А.Н. Бойко и др. (2020) [24] / Открытое рандомизированное	25 госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 (средний возраст 39,4 года; 48% мужчин)	Применение фиксированной комбинации препарата для перорального приема, содержащего в одной таблетке фолиевую кислоту 5 мг, пиридоксина гидрохлорид 4 мг, цианокобаламин 6 мкг	25 госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19	Уменьшение периода лихорадки в среднем с 5,88 дня в группе сравнения до 4,12 дня в основной группе (p <0,05); более ранняя выписка пациентов из стационара с улучшением (на 13-й день в основной группе и на 16,8 день в группе сравнения; p <0,05). При сопоставимых показателях D-димеров до лечения в группах основной и сравнения соответственно 374,3 и 401,1 нг/мл (p >0,1), на 10-й день лечения D-димеры в основной группе были ниже, чем в группе сравнения, 209,7 нг/мл против 284,2 нг/мл (p <0,05)
2. И.Я. Цеймах и др. (2023) [25] / Открытое нерандомизированное сравнительное	51 госпитализированный взрослый пациент с COVID-19 (возраст 60,4±11,1 года; 56,9% мужчин)		20 госпитализированных взрослых больных с COVID-19 (возраст 57,0±12,8 года, 35,0% мужчин)	Применение фолиевой кислоты сопровождалось снижением концентрации сывороточного гомоцистеина на 2,120 (-0,230; 3,680) мкмоль/л (p=0,004). Модели регрессионного анализа определили влияние: снижения сывороточного гомоцистеина (ОШ 1,289; 95% ДИ 1,026–1,620; p=0,029), генотипа MTHFR C677T (ОШ 10,897; 95% ДИ 1,240–95,772; p=0,031) на достижение к 7-му дню госпитализации элиминации РНК вируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей; снижения сывороточного гомоцистеина (коэффициент регрессии 0,997±0,237; p <0,001) в комплексе с уровнем D-димеров, генетическими полиморфизмами ферментов-участников фолатного метаболизма, коморбидными гипертонией, сахарным диабетом на длительность дыхательной недостаточности (SaO ₂ ≤93%)
3. R. Torless и соавт. (2022) [26] / Ретроспективное, с использованием метода «случай-контроль»	26 033 пациентов с диагнозом COVID-19; 820 случаев смерти	Назначение метотрексата±фолиевой кислоты	354 347 пациентов, не заболевших COVID-19	Назначение фолиевой кислоты без иммуносупрессивной терапии ассоциировалось с риском смерти после установления диагноза COVID-19 (ОШ 2,64; 95% ДИ 2,15–3,24). Назначение метотрексата в сочетании с фолиевой кислотой не было связано с риском смерти после диагностики COVID-19 (ОШ 1,07; 95% ДИ 0,57–1,98)
<i>Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)</i>				
4. M.A. Khan и соавт. (2016) [27] / Открытое нерандомизированное исследование	Стабильные пациенты с ХОБЛ (n=50; возраст 58,3±9,2 года; 86% мужчин)	Применение фолиевой кислоты 5 мг в сутки в течение 6 нед	Здоровые люди (n=30; возраст 51,5±7,6 года; 43% мужчин)	Гомоцистеин через 6 нед лечения снизился с 27,42±23,89 мкмоль/л до 15,2±15,71 мкмоль/л, на (95% ДИ) 18,20–8,89 мкмоль/л (p=0,001). Не наблюдалось значительных изменений ОФВ ₁ (1,14±0,60 л до лечения и 1,06±0,56 л через 6 нед терапии; p=0,654)
<i>Пневмония</i>				
5. H. Wu и соавт. (2022) [28] / Открытое нерандомизированное исследование в период с февраля 2020 г. по февраль 2022 г.	Больные с черепно-мозговой травмой (n=68)	Применение фолиевой кислоты не менее 0,4 мг в сутки ежедневно	Группа сравнения: группа лечения без фолиевой кислоты (n=119)	Частота госпитальной пневмонии была ниже у пациентов с черепно-мозговой травмой, получавших лечение фолиевой кислотой (44,1% против 63,0%; p=0,012). Применение фолиевой кислоты снижало вероятность трахеотомии (26,1% против 50,8%; p<0,041), сокращало продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (5 дней против 8 дней, p=0,046)

Пациенты в 100% случаев не получали терапию системными глюкокортикостероидами. Удельный вес больных, получавших антикоагулянтную терапию, был сопоставим в группе дополнительного вмешательства и группе сравнения. Гомоцистеин был определен в каждой группе только у 5 из 25 больных, что не позволило оценить гомоцистеин-снижающий эффект терапии фолиевой кислотой у этой когорты пациентов. Отмечены лучшие клинические исходы в группе больных, принимавших дополнительно к стандартной терапии фолиевую кислоту, включая укорочение периода лихорадки и длительности госпитализации.

В исследование И.Я. Цеймах и соавт. (2023) были включены больные COVID-19 с пневмонией [25]. Потребность в механической вентиляции легких, тяжелое нарушение функции почек, сепсис были отнесены к критериям исключения из исследования. В исследовании наблюдалось снижение сывороточного гомоцистеина в группе пациентов, принимавших дополнительно к стандартной терапии фолиевую кислоту. Авторами показано, что динамика снижения уровня сывороточного гомоцистеина после лечения является предиктором прекращения выделения из дыхательных путей РНК вируса SARS-CoV-2 на 7-й день лечения, сокращения продолжительности гипоксемической дыхательной недостаточности у больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19.

R. Topless и соавт. (2022) провели ретроспективное исследование с использованием метода «случай-контроль» на основе анализа данных британского биобанка (данные о рецептах врачей общей практики) о пациентах с ревматологическими заболеваниями в период с 18 апреля 1991 г. по 30 сентября 2021 г., с записями о случаях смерти до 12 ноября 2021 г. [26]. Назначение добавок фолиевой кислоты без метотрексата или иммуносупрессивной терапии в исследовании ассоциировалось с риском смерти после установления диагноза COVID-19 (с верификацией SARS-CoV-2 в дыхательных путях или без выявления коронавируса) в адаптированной и скорректированной по другим факторам риска регрессионной модели. Необходимо отметить, что целью и основным результатом исследования была оценка эффективности и безопасности лекарственных средств, применяющихся для лечения пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, в том числе метотрексата; применение фолиевой кислоты оценивалось как эффект сравнения, у большинства пациентов регистра назначение фолиевой кислоты не сопровождалось применением метотрексата или иммуносупрессивных лекарственных средств. Данный методологический подход, по нашему мнению, не позволяет оценить влияние фолиевой кислоты на исходы у описанной категории пациентов, так как для решения этой задачи необходимо было бы

рассматривать применение фолиевой кислоты в качестве основного (экспонированного) воздействия. Методологическое качество исследования оценено нами как низкое (5 из максимальных 9 баллов по вопроснику Ньюкасл-Оттава) [14]. Группы «случаев» и «контролей» были несопоставимы по возрасту, статусу курения, частоте назначения статинов; отсутствовали данные о сопоставимости по сопутствующим заболеваниям. Лечение COVID-19 претерпело изменения за период исследования, обусловленные, в частности, применением с 2021 г. моноклональных антител к доменам коронавируса SARS-CoV-2, что ассоциировалось с несопоставимыми сопутствующими лечебными вмешательствами. Оценка экспозиции вмешательства была недостаточно достоверной, так как использовалась информация о назначении, но не применении лекарственных препаратов пациентами.

Исследование N.A. Khan и соавт. (2016) проведено с целью оценки эффективности и переносимости высоких доз фолиевой кислоты в комплексной терапии ХОБЛ [27]. После 6 нед дополнительной терапии фолиевой кислотой в группе больных ХОБЛ отмечалось снижение уровня гомоцистеина, при этом не отмечено влияния терапии на показатель тяжести бронхиальной обструкции ОФВ₁. Оценка влияния гомоцистеин-снижающей терапии на симптомы и клинические исходы ХОБЛ, в том числе в зависимости от групп комбинированной оценки рисков ХОБЛ А, В, С, D (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD), авторами не изучалась.

H. Wu и соавт. (2022) провели исследование эффективности дополнительного применения низких доз фолиевой кислоты у госпитализированных пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) в отношении риска госпитальной пневмонии и ее осложнений [28]. Лечение фолиевой кислотой было независимым прогностическим фактором для возникновения госпитальной пневмонии у больных с ЧМТ, особенно в группах высокого риска госпитальной пневмонии, таких как пожилые люди (ОШ: 1,356 против 2,889), госпитализированные в отделения интенсивной терапии пациенты (ОШ: 1,775 против 5,996) и больные с тяжелой ЧМТ (ОШ: 0,975 против 5,424); ассоциировалось с уменьшением продолжительности госпитализации в отделении интенсивной терапии.

Дискуссия

Результаты исследований, включенных в данный систематический обзор, указывают на роль увеличения показателя гомоцистеина как предиктора риска госпитализации, в том числе госпитализации в отделение интенсивной терапии, летального исхода у взрослых пациентов с инфекционным заболеванием COVID-19.

В 4 из 5 исследований, включенных в систематический обзор, уровень гомоцистеина крови был выше у взрослых и детей с установленным диагнозом COVID-19, более высокая концентрация гомоцистеина в крови ассоциировалась с тяжелой степенью тяжести COVID-19. Только в одном исследовании показатель гомоцистеинемии не отличался от контрольных значений и был ниже в группе взрослых больных с тяжелым течением COVID-19, несмотря на более выраженное снижение уровней фолиевой кислоты и витамина B₁₂ в крови больных с тяжелой степенью тяжести COVID-19. Полученные результаты соотносятся с данными метаанализа Carpenè G. и соавт. (2022), проанализировавших результаты трех наблюдательных исследований уровня сывороточного гомоцистеина при инфекции COVID-19 различных степеней тяжести. Изучив медицинские данные 694 госпитализированных пациентов, авторы продемонстрировали положительную средневзвешенную разницу 1,75 мкмоль/л (95% ДИ 1,26–2,25 мкмоль/л; $p=0,011$) в пользу влияния гомоцистеина на неблагоприятные исходы COVID-19 (12, 78%) [29].

В проведенном нами систематическом обзоре установлено прогностическое значение увеличения сывороточного гомоцистеина у больных с высоким риском обострений ХОБЛ, сопутствующими острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями и суточным профилем показателей гипоксемии у больных с дыхательными расстройствами, связанными со сном. Важно отметить, что сочетание ХОБЛ с инфарктом миокарда ассоциировалось с более высокой корреляционной связью между увеличением концентрации сывороточного гомоцистеина и степенью снижения показателя бронхиальной обструкции ОФВ₁ по сравнению с этим же корреляционным отношением у больных ХОБЛ без острых сердечно-сосудистых заболеваний. Важная роль гомоцистеинемии в патогенезе ХОБЛ была установлена ранее в метаанализе A. Zinellu и соавт. (2023), в который было включено девять исследований с участием 432 пациентов с ХОБЛ (средний возраст 65 лет, 65% мужчин) и 311 человек контрольной группы (средний возраст 65 лет, 56% мужчин) [30]. Объединенные результаты показали, что средневзвешенная разница сывороточного гомоцистеина между пациентами с ХОБЛ и без этого заболевания — 2,91 мкмоль/л (95% ДИ 2,00–3,82 мкмоль/л; $p < 0,001$), достоверность доказательств оценена по критериям GRADE как высокая.

Считается нормальной концентрация сывороточного гомоцистеина в пределах 5–15 мкмоль/л [31]. В то же время в нескольких исследованиях значения сывороточного гомоцистеина у здоровых людей в верхнем квартиле нормального диапазона, $\geq 12,9$ мкмоль/л, ассоциировались в ретроспективных исследованиях с повышенным риском венозных тромбозов и эмболи-

ских осложнений в будущем; риск смерти у больных с ИБС при сывороточной концентрации гомоцистеина 9,0–14,9 мкмоль/л возрастал в 1,9 раза [32, 33]. В этой связи представлялось важным проанализировать в нашем систематическом обзоре клиническую эффективность терапии, снижающей уровень гомоцистеина, независимо от исходных значений этого показателя. Проведенный нами систематический обзор исследований последних лет, опубликованных в открытых базах научных данных, показал определенную клиническую эффективность применения высоких доз фолиевой кислоты в комбинации с коферментными витаминами группы В у больных COVID-19, включая не только уменьшение продолжительности клинических симптомов этого инфекционного заболевания, но и увеличение клиренса коронавируса SARS-CoV-2 в дыхательных путях пациентов. Несмотря на ограниченный объем данных в указанных клинических исследованиях, результаты их согласовываются с экспериментально полученными данными в исследовании Y. Zhang и соавт. (2022), в котором было установлено, что коронавирус SARS-CoV-2 может повышать уровень ангиотензин I превращающего фермента типа 2 (АПФ-2) у мышей, в то время как фолиевая кислота и катализирующая ее метаболизм фермент 5-10-MTHFR могут усиливать метилирование промотора гена АПФ-2 и ингибировать экспрессию АПФ-2. Введение фолиевой кислоты снижало способность связывания шиповидного белка инактивированного коронавируса SARS-CoV-2 с клетками организма хозяина [34]. Таким образом, были получены экспериментальные подтверждения гипотезы о роли повышенного потребления фолиевой кислоты в ингибировании экспрессии АПФ-2 и снижении трансмиссивности коронавируса SARS-CoV-2.

В проведенном нами систематическом обзоре выявлено только одно исследование, посвященное оценке клинической эффективности применения фолиевой кислоты у больных ХОБЛ. В исследовании не удалось установить связь гомоцистеин-снижающей терапии с клиническими исходами. В то же время следует отметить малый объем выборки пациентов, ограничение конечных точек исследования лишь оценкой ОФВ₁, что является недостаточным с позиции комплексной оценки рисков ХОБЛ в соответствии с рекомендациями международного консенсуса GOLD [35].

Большой интерес представляет исследование рисков госпитальной пневмонии и ее осложнений у пациентов с тяжелым неврологическим поражением. Однако отсутствие оценки тяжести и типов неврологических осложнений ЧМТ не позволяет оценить независимый вклад гомоцистеинемии в механизмы воспаления и динамику госпитальной пневмонии.

Современное состояние проблемы дополнительного применения фолиевой кислоты с целью коррек-

ции клинических последствий нарушений фолатного метаболизма, по нашему мнению, можно охарактеризовать как обобщение первого опыта широкого применения этих подходов в практической медицине, в значительной степени инициированного новыми теоретическими знаниями о роли фолатного метаболизма в универсальных эпигенетических механизмах воспаления и гемокоагуляции, а также первыми экспериментальными подтверждениями этих гипотез. «Зонтичный» обзор влияния фолиевой кислоты на состояние здоровья Y. Во и соавт. (2020), в котором были отобраны и повторно проанализированы 87 метаанализов наблюдательных исследований и 108 метаанализов РКИ, показал благоприятные эффекты для ряда сердечно-сосудистых исходов, связанных с диабетом исходов и онкологических заболеваний, однако отмечена возможная связь с повышенным риском рака предстательной железы [36]. В обзоре впервые представлен анализ пользы и вреда применения фолиевой кислоты в виде пищевых добавок и высоких доз с целью профилактики и лечения в норме и при патологии. Отмечена хорошая переносимость фолиевой кислоты, позволившая оценить пользу от ее применения преобладающей над нежелательными эффектами.

Заключение

Гомоцистеинемия отражает важнейшие для человеческого организма процессы одноуглеродного метаболизма, метилирования, транссульфирования, необходимым условием которых является поступление природных и синтетических фолатов, а также ряда

витаминов и микронутриентов, катализирующих эти реакции.

Повышение уровня гомоцистеина в крови в ряде исследований коронавирусной инфекционной болезни (COVID-19) оценивается как прогностический фактор повышенного риска госпитализации в отделения интенсивной терапии, внутригоспитальной смерти; у детей ассоциируется с риском заболевания COVID-19. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких увеличение сывороточного гомоцистеина ассоциируется с повышенным риском заболевания, более тяжелой степенью бронхиальной обструкции, определяемой по показателю объема форсированного выдоха за 1 с в легочном функциональном тесте, более высоким риске неблагоприятных исходов при комплексной оценке в соответствии с рекомендациями международного консенсуса GOLD (2023).

Доступные в настоящее время данные современных исследований оценки эффективности применения фолиевой кислоты у больных с COVID-19, хронической обструктивной болезнью легких, пациентов с факторами высокого риска госпитальной пневмонии свидетельствуют о возможной эффективности ограниченного по продолжительности применения этого микронутриента и указывают на более широкий потенциал полезных эффектов, не ограничивающийся снижением уровня гомоцистеина в крови.

Учитывая важную роль нарушений фолатного метаболизма при инфекционных и неинфекционных воспалительных заболеваниях органов дыхания, высокую безопасность применения фолиевой кислоты, необходимо дальнейшее изучение эффективности ее применения при респираторных заболеваниях.

Список литературы

1. Shulpekova Y., Nechaev V., Kardasheva S. et al. The Concept of Folic Acid in Health and Disease. *Molecules* 2021; 26 (12): 3731. doi: 10.3390/molecules26123731. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8235569/> (Available on 04.08.2023).
2. Yang Q., He G.W. Imbalance of Homocysteine and H₂S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury. *Oxid Med. Cell Longev.* 2019 Nov 22; 2019: 7629673. doi: 10.1155/2019/7629673. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893243/> (Available on 04.08.2023).
3. Roubenne L., Marthan R., Le Grand B. et al. Hydrogen Sulfide Metabolism and Pulmonary Hypertension. *Cells* 2021 Jun 12; 10 (6): 1477. doi: 10.3390/cells10061477. Access mode: <https://doi.org/10.3390/cells10061477> (Available on 04.08.2023).
4. Abdulle A.E., van Goor H., Mulder D.J. Hydrogen Sulfide: A Therapeutic Option in Systemic Sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (12): 4121. doi: 10.3390/ijms19124121. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6320961/> (Available on 04.08.2023).
5. Chen P., Wu M., He Y. et al. Metabolic alterations upon SARS-CoV-2 infection and potential therapeutic targets against coronavirus infection. *Sig. Transduct. Target. Ther.* 2023 Jun 7; 8(1): 237. doi: 10.1038/s41392-023-01510-8.
6. Zhang Y., Guo R., Kim S.H. et al. SARS-CoV-2 hijacks folate and one-carbon metabolism for viral replication. *Nat. Commun.* 2021 Mar 15; 12(1): 1676. doi: 10.1038/s41467-021-21903-z.
7. Saini V., Chinta K.C., Reddy V.P. et al. Hydrogen sulfide stimulates Mycobacterium tuberculosis respiration, growth and pathogenesis. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 557. doi: 10.1038/s41467-019-14132-y. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6987094/> (Available on 04.08.2023).
8. Butz L., du Vigneaud V. The formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. *J. Biol. Chem.* 1932; (99): 135–142.
9. Djuric D., Jakovljevic V., Zivkovic V. et al. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2018; 96 (10): 991–1003. doi: 10.1139/cjpp-2018-0112. Access mode: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0112> (Available on 04.08.2023).
10. Li T., Chen Y., Li J. et al. Serum Homocysteine Concentration Is Significantly Associated with Inflammatory/Immune Factors. *PLoS ONE* 2015; 10 (9): e0138099. doi:10.1371/journal.pone.0138099

- Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569057/> (Available on 04.08.2023).
11. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6 (7): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19621072/> (Available on 04.08.2023).
 12. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Оценка риска систематических ошибок в одномоментных исследованиях диагностических тестов: русскоязычная версия вопросника QUADAS. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2017; 27 (1): 11–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-riska-sistematicheskikh-oshibok-v-odnomomentnyh-issledovaniyah-diagnosticheskikh-testov-russkoyazychnaya-versiya-voprosnika> (Доступно на 16.08.2023) [Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K. Assessment of the risk of systematic errors in cross-sectional studies of diagnostic tests: Russian version of the QUADAS questionnaire. *Medical technologies. Evaluation and selection* 2017. 27 (1): 11–14. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-riska-sistematicheskikh-oshibok-v-odnomomentnyh-issledovaniyah-diagnosticheskikh-testov-russkoyazychnaya-versiya-voprosnika> (Available on 16.08.2023) (In Russ.)].
 13. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2015; 19 (1): 9–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/adaptatsiya-i-validizatsiya-voprosnika-dlya-otsenki-riska-sistematicheskikh-oshibok-v-randomizirovannykh-kontroliruemyyh-ispytaniyah> (Доступно на 16.08.2023) [Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K., Khachatryan G.R. Adaptation and validation of a questionnaire for assessing the risk of systematic errors in randomized controlled trials. *Medical technologies. Evaluation and selection* 2015; 19 (1): 9–17. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/adaptatsiya-i-validizatsiya-voprosnika-dlya-otsenki-riska-sistematicheskikh-oshibok-v-randomizirovannykh-kontroliruemyyh-ispytaniyah> (Available on 16.08.2023) (In Russ.)].
 14. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2016; 25 (3): 14–19. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosnik-dlya-otsenki-riska-sistematicheskikh-oshibok-v-nerandomizirovannykh-sravnitelnyh-issledovaniyah-russkoyazychnaya-versiya> (Доступно на 16.08.2023) [Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K. Questionnaire for assessing the risk of systematic errors in non-randomized comparative studies: Russian version of the Newcastle-Ottawa scale. *Medical technologies. Evaluation and selection* 2016; 25 (3): 14–19. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosnik-dlya-otsenki-riska-sistematicheskikh-oshibok-v-nerandomizirovannykh-sravnitelnyh-issledovaniyah-russkoyazychnaya-versiya> (Available on 16.08.2023) (In Russ.)].
 15. Sari K.I., Keskin O., Seremet Keskin A. et al. Is Homocysteine Associated with the Prognosis of Covid-19 Pneumonia. *Int. J. Clin. Pract.* 2023 Mar 2: 2023: 9697871 doi: 10.1155/2023/9697871. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9998149/#:~:text=A%20high%20Hcy%20value%20is,prognosis%20in%20COVID%2D19%20pneumonia.> (Available on 16.08.2023).
 16. Shawkat A.H., Noori S.H. The importance of serum homocysteine as a biomarker in diabetic and obese COVID-19 patients. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 2023; 69 (2): 52–59. doi: <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.2.9>. Access mode: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-20242804> (Available on 16.08.2023).
 17. D'Alessandro A., Ciavardelli D., Pastore A. et al. Contribution of vitamin D₃ and thiols status to the outcome of COVID-19 disease in Italian pediatric and adult patients. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 2504. doi: 10.1038/s41598-023-29519-7. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9925220/> (Available on 16.08.2023).
 18. Fouda E.M., Wahba N.S., Elsharawy A.I.M. et al. Serum homocysteine level in pediatric patients with COVID-19 and its correlation with the disease severity. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57 (7): 1701–1708. doi: 10.1002/ppul.25920. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9088336/> (Available on 16.08.2023).
 19. Al-Alwan N.M., Al-Sharifi Z.A.R., Abdulsalam A.H. Assessment of Serum Ferritin, Folate, Vitamin B₁₂, C-reactive Protein, D-dimer and Homocysteine in Patients with Severe and Critical Covid-19 Infection. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology.* 2021; 15 (4): 353–358. Access mode: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-1444743> (Available on 16.08.2023).
 20. Wei B., Tian T., Liu Y. et al. The diagnostic value of homocysteine for the occurrence and acute progression of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 237. doi: 10.1186/s12890-020-01265-w. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7487947/> (Available on 16.08.2023).
 21. Кузьмичев Б.Ю., Прокофьева Т.В., Полунина О.С. и др. Частота осложненных инфаркта миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в зависимости от уровня гомоцистеина. *Вестник новых медицинских технологий* 2020; 27 (2): 39–43 [Kuzmichev B.Yu., Prokofieva T.V., Polunina O.S. et al. The frequency of complications of myocardial infarction against the background of various phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease depending on the level of homocysteine. *Bulletin of new medical technologies* 2020; 27 (2): 39–43 (In Russ.)].
 22. Кузьмичев Б.Ю., Прокофьева Т.В., Полунина О.С. и др. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии и выраженности бронхообструкции у коморбидных пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких и инфарктом миокарда. *Забайкальский медицинский вестник* 2020; (3): 14–20 [Kuzmichev B.Yu., Prokofieva T.V., Polunina O.S., Zaklyakova L.V., Orlova E.A. The relationship between hyperhomocysteinemia and the severity of bronchial obstruction in comorbid patients with various phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and myocardial infarction. *Transbaikal Medical Bulletin* 2020; 3: 14–20 (In Russ.)].
 23. Цеймах И.Я., Шойхет Я.Н., Цеймах А.Е. Роль механизмов воспаления в развитии состояния предрасположенности к тромбозам и тромбоэмболиям у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна. *Туберкулез и болезни легких* 2020; 98 (4): 24–31. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-24-31. Режим доступа: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-24-31> (Доступно на 16.08.2023) [Tseimakh I.Ya., Shoikhet Ya.N., Tseimakh A.E. The role of inflammatory mechanisms in the development of a state of predisposition to thrombosis and thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with obstructive sleep apnea syndrome. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2020; 98 (4): 24–31. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-24-31 Access mode: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-24-31> (Available on 16.08.2023) (In Russ.)].
 24. Бойко А.Н., Шамалов Н.А., Бойко О.В. и др. Первый опыт использования препарата Ангиовит в комплексном лечении

- острой стадии инфекции COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2020; 12 (3): 82–86 [Boyko A.N., Shatalov N.A., Boyko O.V. et al. The first experience with Angiovit in the combination treatment of acute COVID-19 infection. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2020; 12 (3): 82–86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-82-86. Режим доступа: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covid-who-833594> (Доступно на 16.08.2023).
25. Цеймах И.Я., Богачев Д.Е., Костюченко Г.И. и др. Влияние коррекции гомоцистеинемии на клинические исходы поражения легких, ассоциированного с коронавирусной инфекцией COVID-19. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2023; (87): 8–17. doi: 10.36604/1998-5029-2023-87-8-17 Режим доступа: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/1068> (Доступно на 16.08.2023) [Tseimakh I.Ya., Bogachev D.E., Kostyuchenko G.I., Mamaev A.N., Kornilova T.A., Shemyakina I.S., Tseimakh A.E., Shoikhet Ya.N. The impact of homocysteinemia correction on the clinical outcomes of lung damage associated with COVID-19 coronavirus infection. *Bulletin of physiology and pathology of respiration* 2023; (87): 8–17. doi: 10.36604/1998-5029-2023-87-8-17 Access mode: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/1068> (Available on 16.08.2023) (In Russ.)].
 26. Topless R., Green R., Morgan S.L. et al. Folic acid and methotrexate use and their association with COVID-19 diagnosis and mortality: a case-control analysis from the UK Biobank. *BMJ Open* 2022; 12 (8): e062945. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062945. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9412040/> (Available on 16.08.2023).
 27. Khan N.A., Saini H., Mawari G. et al. The Effect of Folic Acid Supplementation on Hyperhomocysteinemia and Pulmonary Function Parameters in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pilot Study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10 (11): OC17-OC21. doi: 10.7860/JCDR/2016/21322.8927. Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28050421/> (Available on 16.08.2023).
 28. Wu H., Geng X., Liu C. et al. Effect of Folic Acid Treatment for Patients with Traumatic Brain Injury (TBI)-Related Hospital Acquired Pneumonia (HAP): A Retrospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (24): 7403. doi: 10.3390/jcm11247403. Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36556017/> (Available on 04.08.2023).
 29. Carpena G., Negrini D., Henry B.M. et al. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review. *Diagnosis (Berl)* 2022; 9 (3): 306–310. doi: 10.1515/dx-2022-0042. Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35704707/> (Available on 04.08.2023).
 30. Zinellu A., Zinellu E., Pau M.C. et al. A systematic review and meta-analysis of homocysteine concentrations in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Med.* 2023; 23 (3): 751–758. doi: 10.1007/s10238-022-00833-0. Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35513742/> (Available on 04.08.2023).
 31. Ganguly P., Alam S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015; (14): 6. doi: 10.1186/1475-2891-14-6. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4326479/#:~:text=Homocysteine%20can%20mediate%20the%20formation,structure%20and%20function%20%5B18%5D>. (Available on 04.08.2023).
 32. Aday A.W., Duran E.K., Van Denburgh M. et al. Homocysteine Is Associated With Future Venous Thromboembolism in 2 Prospective Cohorts of Women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021; 41 (7): 2215–2224. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316397. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8222168>.
 33. Christen W.G., Ajani U.A., Glynn R.J. et al. Blood Levels of Homocysteine and Increased Risks of Cardiovascular Disease: Causal or Casual? *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (4): 422–434. doi: 10.1001/archinte.160.4.422 Access mode: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/485240> Available on 04.08.2023).
 34. Zhang Y., Pang Y., Xu B. et al. Folic acid restricts SARS-CoV-2 invasion by methylating ACE2. *Front. Microbiol.* 2022; (13): 980903. doi: 10.3389/fmicb.2022.980903 Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9432853/> (Available on 04.08.2023).
 35. Agustí A., Celli B.R., Criner G.J. et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur. Respir. J.* 2023; 61 (4): 2300239. doi: 10.1183/13993003.00239-2023. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10066569/> (Available on 04.08.2023).
 36. Bo Y., Zhu Y., Tao Y. et al. Association Between Folate and Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Front. Public Health* 2020; (8): 550753. doi: 10.3389/fpubh.2020.550753 Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7770110/> (Available on 04.08.2023).

Поступила в редакцию 26.11.2023 г.

Сведения об авторах:

Цеймах Ирина Яковлевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, доцент ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; e-mail: irintsei@mail.ru; ORCID 0000-0002-9978-5156;

Богачев Дмитрий Евгеньевич — ассистент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; e-mail: rt3024@mail.ru; ORCID 0000-0001-6906-0069;

Шемякина Ирина Сергеевна — ассистент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; e-mail: irini7altay@mail.ru; ORCID 0000-0002-3999-4490;

Кореновский Юрий Владимирович — кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, доцент КГБУЗ «Городская поликлиника № 14, г. Барнаул»; 656067, г. Барнаул, Взлетная ул., д. 6; e-mail: timidin@gmail.com; ORCID 0000-0002-4434-5217;

Мальченко Татьяна Дмитриевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; e-mail: mirage_barnaul@bk.ru; ORCID 0000-0002-1706-302X;

Цеймах Михаил Евгеньевич — клинический ординатор кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40; e-mail: mishatsey@gmail.com; ORCID 0000-0002-7442-9729.

Генетические предикторы риска развития рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка

**В.А. Ветошкин^{1,2}, Д.В. Гладышев^{1,3,4}, С.Г. Щербак^{1,4}, Н.Н. Сушенцева¹,
В.С. Шиманский^{1,4}, О.С. Попов^{1,4}, С.В. Апалько^{1,4}, И.А. Полковникова^{1,4},
М.Е. Моисеев¹, А.Д. Гладышев³, С.А. Коваленко¹, Р.Г. Аскерханов⁵,
М.А. Аветисян⁶**

¹Городская больница № 40, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

⁴Санкт-Петербургский государственный университет

⁵Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы

⁶Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Genetic predictors of obesity regain after laparoscopic sleeve gastrectomy

**V. Vetoshkin^{1,2}, D. Gladyshev^{1,3,4}, S. Sherbak^{1,4}, N. Sushentseva¹, V. Shimansky^{1,4},
O. Popov^{1,4}, S. Apalko^{1,4}, I. Polkovnikova^{1,4}, M. Moiseev¹, A. Gladyshev³,
S. Kovalenko¹, R. Askerkhanov⁵, M. Avetisyan⁶**

¹St. Petersburg City Hospital N 40

²St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

³Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

⁴St. Petersburg State University

⁵Moscow Clinical Scientific Practical Center, Moscow, Russia

⁶Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Введение. Ожирение — это хроническое заболевание, характеризующее избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска развития ряда других хронических заболеваний. На данный момент бариатрическая хирургия считается одним из наиболее эффективных методов борьбы

с ожирением. Тем не менее исследования различных авторов указывают на то, что рецидив ожирения в отдаленном послеоперационном периоде происходит в среднем в 20% случаев. Актуальным вопросом является выявление предикторов повторного набора массы тела в предоперационном периоде для более точного определения показаний к тому или иному методу лечения. **Цель.** Выявить связь между генетическим

профилем и вероятностью возникновения рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка. **Материалы и методы.** В исследование вошло 79 пациентов (27% мужчин, 73% женщин). Средний возраст пациентов составил 44 года. Во всех случаях выполнялась лапароскопическая продольная резекция желудка. Пациенты находились под наблюдением в течение пяти лет, после чего они были разделены на две группы: 78,5% — без рецидива, 21,5% — с рецидивом. При анализе %EBMIL через 1 год после лапароскопической продольной резекции желудка все оперативные вмешательства были признаны эффективными (%EBMIL >50%). **Результаты.** После полногеномного секвенирования 79 образцов был проведен анализ, основанный на точном критерии Фишера, в ходе которого было выявлено 49 SNP ассоциированных с рецидивом ожирения ($p < 0,01$). На основе полученных данных была построена шкала генетического риска, позволяющая в рамках предоперационного обследования определить вероятность рецидива ожирения в отдаленном послеоперационном периоде после лапароскопической продольной резекции желудка. **Выводы.** Разработана шкала для определения риска развития рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка. По мнению авторов, применение данной шкалы поможет создать стратегию коррекции массы тела до и после операции.

Ключевые слова: продольная резекция желудка, рецидив, ожирение, предикторы, экзом, секвенирование, генетика

Summary

Introduction. Obesity is a chronic condition characterized by the excessive accumulation of fat tissue in the body, posing a threat to health and serving as a major risk factor

for various other chronic diseases. Currently, bariatric surgery is considered one of the most effective methods to combat obesity. However, studies by various authors indicate that the recurrence of obesity in the long-term postoperative period occurs in an average of 20% of cases. There is a pressing need to identify predictors of weight regain in the preoperative period for a more precise determination of indications for specific treatment methods. **Aim.** To identify the relationship between genetic profiles and the likelihood of obesity recurrence after laparoscopic sleeve gastrectomy. **Materials and methods.** The study included 79 patients with a mean age of 44 years, comprising 27% men and 73% women. In all cases, laparoscopic sleeve gastrectomy was performed. Patients were observed for five years, after which they were divided into two groups: 78.5% without recurrence and 21.5% with recurrence. When analyzing %EBMIL (percentage of excess body mass index lost) one year after laparoscopic vertical gastrectomy, all surgical interventions were deemed effective (%EBMIL >50%). **Results.** After whole-exome sequencing of 79 samples, an analysis based on the Fisher exact test revealed 49 SNPs (single nucleotide polymorphisms) associated with obesity recurrence ($p < 0.01$). Based on these data, a genetic risk scale was developed, allowing the preoperative assessment to determine the probability of obesity recurrence in the long-term postoperative period after laparoscopic sleeve gastrectomy. **Conclusions.** A scale has been developed to assess the risk of obesity recurrence after laparoscopic sleeve gastrectomy. According to the authors, the use of this scale will help formulate a weight correction strategy before and after the operation.

Keywords: sleeve gastrectomy, recurrence, weight regain, obesity, predictors, SNP, exom, sequencing, genetics

Введение

Ожирение — это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющее угрозу здоровью и являющееся основным фактором риска развития ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания [1].

Избыточная масса тела и ожирение усугубляют проблемы общественного здравоохранения как в экономически развитых, так и в развивающихся регионах мира, при этом почти 39% людей старше 18 лет страдают от избыточной массы тела, а 13% — ожирением (по данным ВОЗ от 2016 г.). В Российской Федерации на 2016 г. доля лиц с избыточной массой тела составила 62,0%, с ожирением — 26,2% [2].

В лечении ожирения следует придерживаться всестороннего комплексного подхода, однако известно, что на сегодняшний день бариатрическая хирургия является одним из самых эффективных методов лечения ожирения, она обеспечивает существенный и стойкий эффект в снижении массы тела, а также способствует ремиссии сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением [3–6]. Тем не менее существует риск развития рецидива ожирения после оперативного лечения [7, 8].

В настоящий момент идет активный поиск предикторных факторов различных исходов бариатрических операций, чтобы обеспечить более прецизионный отбор пациентов для той или иной схемы лечения. Анализ предоперационных результатов лабораторных, инструментальных исследований, антропометрии,

данных объективного осмотра, возраста и коморбидного фона не позволяет точно предсказать результат лечения [9]. Скорее всего невозможность построить предиктивную модель на основе этих данных связана с тем, что ожирение вносит изменения в вышеперечисленные показатели. Вероятнее всего для поиска предикторных факторов следует использовать постоянные или малоизменяемые при ожирении показатели. Одним из таких критериев может являться генетический профиль пациента [10, 11].

Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили более 300 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), участвующих в пищевом поведении и метаболизме, ассоциированных с индексом массы тела (ИМТ) и признаками ожирения [12–14]; однако исследования по данной тематике, связанные с бариатрической хирургией, в частности с продольной резекцией желудка, весьма ограничены [15].

Большинство опубликованных статей оценивают влияние мутации того или иного гена на риск развития ожирения после бариатрической операции, единичные статьи оценивают влияние группы генов, так или иначе ассоциированных с метаболическими нарушениями на риск развития рецидива ожирения. При анализе литературы не удалось найти работ, в которых бы для данных целей применялось полноэкзомное или полногеномное секвенирование. Выводы и полученные данные в этих статьях весьма неоднозначны и с какой-то стороны спорны, так как не дают возможности на основании них увидеть полную картину и выявить все значимые мутации. Также стоит отметить, что в большинстве работ оценивается риск рецидива после шунтирующих операций, работы посвященные рецидиву ожирения после продольной резекции желудка встречаются значительно реже [10, 11].

Цель исследования

Целью данной работы являлось провести анализ экзомов пациентов и выявить связь между генетическим профилем и вероятностью возникновения рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 79 пациентов с ожирением. Пациенты находились на лечении в хирургическом отделении СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» с целью выполнения бариатрической операции. Документы в рамках научно-исследовательского проекта «Биобанкирование и биомедицинские исследования образцов тканей и жидкостей человека» были одобрены Экспертным советом по этике СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» на заседании № 119 от

9 февраля 2017 г. От всех участников исследования было получено письменное информированное добровольное согласие на помещение их биоматериала в биобанк с последующим использованием в научных целях. Критерии включения в исследование:

- 1) мужчины и женщины от 20 до 70 лет;
- 2) ИМТ более 35;
- 3) отсутствие бариатрических операций в анамнезе;
- 4) отсутствие противопоказаний к оперативному лечению;
- 5) отсутствие психиатрических заболеваний;
- 6) отсутствие онкологических заболеваний.

Средний возраст пациентов составил $44,80 \pm 1,26$.

Распределение по полу следующее: женщины — 73,42% (n=58), мужчины — 26,58% (n=21).

Всем пациентам в рамках данного исследования была выполнена лапароскопическая продольная резекция желудка. Операция выполнялась одной бригадой хирургов. При оценке эффективности лапароскопической продольной резекции через 1 год после оперативного вмешательства использовался расчет показателя %EBMIL по формуле:

$$100 \times \frac{\text{ИМТ}_{\text{исходный}} - \text{ИМТ}_{\text{текущий}}}{\text{ИМТ}_{\text{исходный}} - 25}$$

Эффективной операция признавалась если %EBMIL >50% [16]. Во всех случаях, включенных в данное исследование, лапароскопическая продольная резекция желудка была признана эффективной.

За пациентами велось наблюдение в течение 5 лет, по истечении этого времени испытуемые были разделены на две группы (по наличию рецидива ожирения). В группу стойкой потери массы тела вошло 62 (78,5%) пациента, в группу рецидива — 17 (21,5%). За рецидив ожирения был принят повторный набор массы больше 25% от минимального зарегистрированного в послеоперационном периоде [17–19].

Для определения возможных генетических факторов развития рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка всем пациентам, включенным в данное исследование, было выполнено секвенирование полного экзома, для чего в предоперационном периоде была забрана кровь.

ДНК выделялась из образцов крови на автоматической станции QIACube (QIAGEN) с использованием реагентов QIAamp DNA Blood Mini (QIAGEN). Подготовка библиотек генов была проведена с гибридизацией зондами для полноэкзомного секвенирования KAPA HyperExome (Roche). Конверсия проводилась с использованием реагентов High-Throughput Sequencing Primer Kit (App-C) и MGIEasy Universal Library Conversion Kit (App-A) (MGI). Секвенирование полученных библиотек производилось на секвенаторе MGISEQ-2000 методом парно-концевого прочтения

длиной 150 пар оснований на ячейке DNBSEQ-G400 High-throughput Sequencing Set (PE150, 540 Гб) (MGI). Требования к качеству исследования: среднее покрытие >100x, равномерность прочтения — не менее 97% прочтений 10x.

Обработка результатов секвенирования проводилась на платформе [ru.genomenal.com](http://www.genomenal.com). Контроль качества образцов проведен с помощью Falco. Выравнивание на референсный геном версии hg38 выполнено программой BWA2. Дедупликация, рекалибровка качества оснований и подсчет покрытия сделаны следующими инструментами GATK: MarkDuplicates, BaseRecalibrator и CollectHSMetrics соответственно. Детекция и фильтрация генетических вариантов также выполнены инструментами GATK: HaplotypeCaller, VariantFiltration. Аннотация проведена программой VEP.

Результаты

В результате полноэкзомного секвенирования образцов крови и последующего анализа, основанного на точном критерии Фишера, было выявлено 48 SNP (rs150944464, rs2231004, rs17878614, rs56226654, rs74812296, rs112075478, rs5880, rs1800777, rs41305024, rs189228302, rs62640905, rs61759535, rs1131603, rs117501809, rs34610829, rs12980121, rs6137081, rs9261293, rs61734415, rs28994869, rs28987085, rs28994871, rs28986464, rs28994873, rs28994874, rs73211375, rs3750913, rs1863772, rs2020921, rs16139, rs61750615, rs28359647, rs563301908, rs61753466, rs144732216, rs4675887, rs199851144, rs190686593, rs150429450, rs117235991, rs201931676, rs9332739, rs61730011, rs72832968, rs761373892, rs4151667,

Таблица

Результаты применения шкалы оценки риска развития рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка

№	Рецидив	Баллы	№	Рецидив	Баллы	№	Рецидив	Баллы
1	Нет	2	28	Нет	0	55	Нет	1
2	Нет	0	29	Есть	15	56	Нет	0
3	Нет	0	30	Нет	1	57	Нет	4
4	Нет	0	31	Нет	3	58	Нет	2
5	Есть	17	32	Нет	4	59	Нет	0
6	Нет	1	33	Нет	0	60	Нет	1
7	Нет	7	34	Нет	0	61	Нет	1
8	Есть	12	35	Нет	2	62	Есть	18
9	Нет	0	36	Есть	7	63	Нет	1
10	Нет	1	37	Нет	0	64	Нет	5
11	Нет	0	38	Нет	1	65	Есть	5
12	Нет	2	39	Нет	1	66	Есть	15
13	Нет	0	40	Есть	13	67	Нет	0
14	Нет	1	41	Нет	1	68	Нет	2
15	Нет	0	42	Есть	9	69	Есть	13
16	Нет	0	43	Нет	2	70	Нет	0
17	Нет	3	44	Есть	12	71	Нет	0
18	Нет	0	45	Нет	0	72	Есть	13
19	Нет	2	46	Нет	0	73	Нет	1
20	Нет	1	47	Есть	12	74	Нет	0
21	Нет	1	48	Нет	1	75	Нет	1
22	Нет	0	49	Нет	0	76	Нет	4
23	Нет	2	50	Нет	1	77	Есть	5
24	Есть	19	51	Нет	2	78	Нет	1
25	Нет	1	52	Есть	9	79	Есть	14
26	Нет	0	53	Нет	0			
27	Нет	0	54	Нет	2			

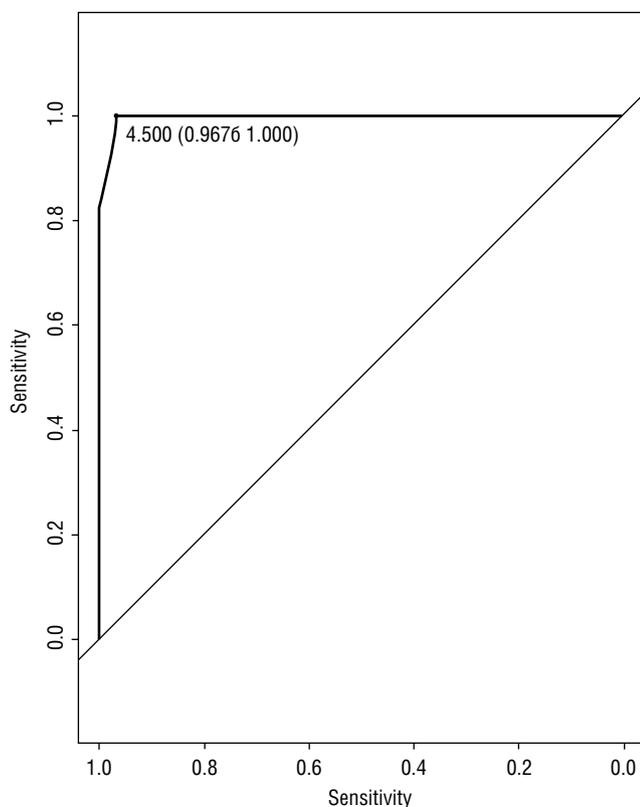


Рисунок. ROC-кривая, построенная на основе результатов, полученных с помощью предлагаемой шкалы оценки риска развития рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка

rs116918730, rs11187393, rs45502998), ассоциированных с рецидивом ожирения, и 1 SNP (rs201931676), ассоциированный со стойким снижением массы после лапароскопической продольной резекции желудка ($p < 0,01$).

На основе полученных данных была построена шкала генетического риска, позволяющая в рамках предоперационного обследования определить вероятность рецидива ожирения в отдаленном послеоперационном периоде после лапароскопической продольной резекции желудка, в которой каждый из

48 SNP, ассоциированных с рецидивом ожирения, соответствует в ней «+1 балл», SNP rs201931676, в свою очередь, соответствует «-1 балл» (таблица).

Для определения порогового значения предложенной шкалы была построена ROC-кривая (рисунок) — пороговое значение равняется 4,5 балла, чувствительность предложенной шкалы — 0,97; специфичность — 1,00.

На основании полученных данных была разработана следующая рекомендация по использованию предложенной шкалы для определения риска развития рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка: 5 баллов и более — высокий риск развития рецидива ожирения; менее 5 баллов — низкий риск развития рецидива ожирения.

Выводы

Данное исследование продемонстрировало наличие вариаций генетических профилей пациентов с различными отдаленными результатами продольной резекции желудка. На основании проведенного исследования выявлено 48 SNP, ассоциированных с рецидивом ожирения, и 1 SNP, ассоциированный со стойким снижением массы тела после лапароскопической продольной резекции желудка.

Также разработана шкала для определения риска развития рецидива ожирения после лапароскопической продольной резекции желудка, использование которой позволяет с высокой долей вероятности предсказать исход данного оперативного лечения: 5 баллов и более — высокий риск развития рецидива ожирения; менее 5 баллов — низкий риск развития рецидива ожирения.

Применение вышеописанной шкалы может помочь определить стратегии управления массой тела до и после операции, а также определить показания к выбору того или иного вида лечения и разработать новые виды хирургических вмешательств в будущем.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Ожирение. Consilium Medicum 2021; 23 (4): 311–325 [Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A. et al. Obesity. Consilium Medicum 2021; 23 (4): 311–325 (in Russ.)]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет 2016; 19 (2): 104–112 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes mellitus 2016; 19 (2): 104–112 (In Russ.)].
3. Chang S.H., Stoll C.R., Song J., Varela J.E., Eagon C.J., Colditz G.A. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated

systematic review and meta-analysis, 2003-2012. JAMA surgery 2014; 149 (3): 275–287. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3654>.

4. Sheng B., Truong K., Spitler H., Zhang L., Tong X., Chen L. The long-term effects of bariatric surgery on type 2 diabetes remission, microvascular and macrovascular complications, and mortality: a systematic review and meta-analysis. Obesity surgery 2017; 27: 2724–2732. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2866-4>.
5. O'Brien P.E., Hindle A., Brennan L., Skinner S., Burton P., Smith A. et al. Long-term outcomes after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis of weight loss at 10 or more years for all bariatric procedures and a single-centre review of 20-year outcomes after adjustable gastric banding. Obesity surgery 2019; 29: 3–14. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3525-0>.

6. Bañares S.J., Real L.R., Segovia J.C., García-Almenta M.M., Egüez K.L., Hernández J.Á. Evaluación de la calidad de vida, pérdida de peso y evolución de comorbilidades a los 6 años de la cirugía bariátrica. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* 2021; 68 (7): 501–508. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.09.003>.
7. Capoccia D., Guida A., Coccia F., Guarisco G., Testa M., Leonetti F., Silecchia G. Weight regain and diabetes evolution after sleeve gastrectomy: a cohort study with over 5 years of follow-up. *Obesity Surgery* 2020; 30: 1046–1051. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04350-0>.
8. Busetto L., Dicker D., Azran C., Batterham R.L., Farpour-Lambert N., Fried M. et al. Practical recommendations of the obesity management task force of the European association for the study of obesity for the post-bariatric surgery medical management. *Obesity facts* 2018; 10 (6): 597–632. <https://doi.org/10.1159/000481825>.
9. El Ansari W., Elhag W. Weight regain and insufficient weight loss after bariatric surgery: definitions, prevalence, mechanisms, predictors, prevention and management strategies, and knowledge gaps — a scoping review. *Obesity surgery* 2021 Apr; 31: 1755–1766. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-05160-5>.
10. Torrego-Ellacuría M., Barabash A., Matía-Martín P., Sánchez-Pernaute A., Torres A.J., Calle-Pascual A.L., Rubio-Herrera M.A. Combined Effect of Genetic Variants on Long-Term Weight Response after Bariatric Surgery. *Journal of Clinical Medicine* 2023; 12 (13): 4288. <https://doi.org/10.3390/jcm12134288>.
11. Ciudin A., Fidilio E., Ortiz A., Pich S., Salas E., Mesa J. et al. Genetic testing to predict weight loss and diabetes remission and long-term sustainability after bariatric surgery: a pilot study. *Journal of clinical medicine* 2019; 8 (7): 964. <https://doi.org/10.3390/jcm8070964>.
12. Loos R.J. The genetics of adiposity. *Current Opinion in Genetics & Development* 2018; 50: 86–95. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.02.009>.
13. Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I., Justice A.E., Pers T.H., Day F.R. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 2015; 518 (7538): 197–206. <https://doi.org/10.1038/nature14177>.
14. Goodarzi M.O. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2018; 6 (3): 223–236. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0).
15. Still C.D., Wood G.C., Chu X., Erdman R., Manney C.H., Benotti P.N. et al. High allelic burden of four obesity SNPs is associated with poorer weight loss outcomes following gastric bypass surgery. *Obesity* 2011; 19 (8): 1676–1683. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.3>.
16. Carbajo M. A., Jiménez J. M., Luque-de-León E., Cao M.J., López M., García S., Castro M.J. Evaluation of weight loss indicators and laparoscopic one-anastomosis gastric bypass outcomes. *Scientific reports* 2018; 8 (1): 1961. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20303-6>.
17. Yang P.J., Chen C.L., Chen C.N., Lin M.T., Wang W. Early weight loss as a predictor of 3-year weight loss and weight regain in patients with good compliance after sleeve gastrectomy. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2021; 17 (8): 1418–1423. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2021.03.023>.
18. Su Y.T., Su Y.H., Tam K.W., Yen Y.C., Wang W., Huang M.T. et al. Prediction of 5-Year Weight Loss and Weight Regain According to Early Weight Loss after Sleeve Gastrectomy. *Obesity Surgery* 2023; 33 (5): 1366–1372. <https://doi.org/10.1007/s11695-023-06527-0>.
19. Yarigholi F., Bahardoust M., Mosavari H., Tehrani F.M., Gholzadeh H., Shahmiri S.S. et al. Predictors of weight regain and insufficient weight loss according to different definitions after sleeve gastrectomy: a retrospective analytical study. *Obesity Surgery* 2022; 32 (12): 4040–4046. <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06322-3>.

Поступила в редакцию: 22.01.2024 г.

Сведения об авторах:

Ветошкин Вячеслав Андреевич — врач-хирург отделения хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории интервенционной пульмонологии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vetoshkinslava@gmail.com; ORCID 0000-0001-5346-9257;

Гладышев Дмитрий Владимирович — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, лит. Ж; доцент кафедры последипломного образования медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID 0000-0001-5318-2619;

Щербак Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; заведующий кафедрой последипломного образования медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID 0000-0001-5036-1259;

Сушенцева Наталья Николаевна — биолог научно-исследовательского отдела СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; 197706; e-mail: natalia@sushentseva.ru; ORCID 0000-0002-5100-5229;

Шиманский Валентин Сергеевич — биолог научно-исследовательского отдела СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; младший научный сотрудник медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: shimansky.valya@yandex.ru; ORCID 0000-0001-5662-8663;

Попов Олег Сергеевич — специалист научно-исследовательского отдела СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; младший научный сотрудник медицинского факультета ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: osporov@outlook.com; ORCID 0000-0003-1778-0165;

Апалько Светлана Вячеславовна — кандидат биологических наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией трансляционной биомедицины научно-исследовательского отдела инновационных и конверсионных программ СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; старший научный сотрудник медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: svetlana.apalko@gmail.com; ORCID 0000-0002-3853-4185;

Полковникова Ирина Андреевна — биолог научно-исследовательского отдела СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; младший научный сотрудник медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: Vazilla@mail.ru; ORCID 0000-0002-9178-8512;

Моисеев Михаил Евгеньевич — врач-хирург отделения хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; e-mail: dr.michail.moiseev@gmail.com; ORCID 0000-0002-6180-6695;

Гладышев Андрей Дмитриевич — клинический ординатор второй кафедры усовершенствования хирургов ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, лит. Ж; e-mail: agad1998ne@mail.ru; ORCID 0009-0006-6562-5871;

Коваленко Сергей Алексеевич — врач-хирург отделения хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9А; e-mail: kowalenko78@yandex.ru; ORCID 0000-0002-5850-0599;

Аскерханов Рашид Гамидович — кандидат медицинских наук, руководитель центра бариатрической хирургии Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы; 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 1, корп. 1; e-mail: r.askerkhanov@mknс.ru; ORCID 0000-0002-6266-5855;

Аветисян Мари Арменовна — студентка «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0009-0006-3099-2153.



ТЫ МОЖЕШЬ!

- 1 СТАТЬ УМНЕЕ**
У некурящих людей лучше работает мозг, развиты память и логическое мышление.
- 2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ**
Никотиновая зависимость – это добровольное рабство, которое забирает здоровье, деньги и будущее.
- 3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ**



Возможности хирургического лечения массивных, невосстанавливаемых повреждений вращательной манжеты плеча

А.С. Петросян¹, К.А. Егiazарян², А.О. Тутуров³, Г.А. Айрапетов^{4,5}, Д.С. Ершов²

¹Государственная клиническая больница № 17, Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³Государственная клиническая больница им. С.С. Юдина, Москва

⁴Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

⁵Санкт-Петербургский государственный университет

The possibilities for surgical treatment of massive, irreparable rotator cuff tears

A. Petrosyan¹, K. Egiazaryan², A. Tuturov³,
G. Airapetov^{4,5}, D. Ershov²

¹State Clinical Hospital N 17, Moscow

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

³State Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow

⁴St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

⁵St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Введение. Хирургическое восстановление повреждений вращательной манжеты плеча является одним из самых частых вмешательств на плечевом суставе. Несмотря на совершенствование хирургических методик, массивные и невосстановимые разрывы, а также повторные повреждения до сих пор представляют сложную задачу. Многие авторы говорят о необходимости применения суставсберегающих технологий, в том числе минимально инвазивных вмешательств с применением артроскопической техники. К таким методам можно отнести сухожильно-мышечную транспозицию, реконструкцию верхней капсулы, имплантацию трансплантатов-аугментов и субакромиального баллонного спейсера. **Цель исследования:** изучить и выявить наиболее перспективные методы

хирургического лечения массивных, невосстановимых повреждений вращательной манжеты плечевого сустава. **Материалы и методы.** Проанализированы и представлены основные исследования в области хирургии невосстанавливаемых разрывов вращательной манжеты плечевого сустава, опубликованные с 1993 по 2024 г., с целью оценки эффективности применяемых методик и их недостатков. Использовались материалы баз данных Google Scholar, PubMed, Science Direct, РИНЦ. Результаты анализа распределены по основным видам хирургических методик. **Результаты и выводы.** Анализ литературы показал, что сегодня нет «золотого стандарта» лечения таких пациентов. На наш взгляд, наиболее актуальной является интеграция известных методик, используемых для хирургии невосстанавливаемых разрывов вращательной манжеты плеча. Симультантное применение разных способов

позволит минимизировать недостатки. Особый акцент исследователи делают на применении субакромиального баллонного спейсера как демпфера при шве вращательной манжеты или сухожильно-мышечных транспозициях.

Ключевые слова: вращательная манжета, реконструкция, спейсер, невосстанавливаемый разрыв

Summary

Introduction. Surgical repair of rotator cuff injuries is one of the most common procedures performed on the shoulder joint. Reconstruction of massive and irreparable ruptures and re-damage is still a challenging task. Many authors talk about the need to use joint-saving technologies, including minimally invasive interventions using arthroscopic techniques. Tendon-muscular transposition, reconstruction of the superior capsule, implantation of graft-augments and

subacromial balloon spacer are discussed. **Purpose of the study.** We plan to study and identify the most promising methods of surgical treatment of massive, irreparable injuries of the rotator cuff. **Materials and methods.** Surgical outcomes for unreparable rotator cuff tears published from 1993 to 2023 were reviewed. Materials from the GoogleScholar, PubMed, ScienceDirect, RSCI databases were used. The results of the analysis are distributed according to the main types of surgical techniques. **Results.** In our opinion, the most relevant is the integration of known techniques in the surgery of irreparable rotator cuff tears. The combined use of different methods will eliminate the disadvantages. Researchers believe that the use of a subacromial balloon spacer is a damper for rotator cuff sutures or tendon-muscular transpositions.

Keywords: rotator cuff, reconstruction, spacer, irreparable tear

Введение

Хирургическое восстановление повреждений вращательной манжеты плеча (ВМП) является одним из самых частых вмешательств на плечевом суставе (ПС) [1]. Несмотря на совершенствование хирургических методик, массивные и невосстановимые разрывы ВМП, а также повторные повреждения до сих пор представляют сложную задачу. Сообщается, что частота неудач при шве задневерхней части ВМП колеблется от 21 до 91% [2–4]. При этом примерно 40% из них приходится на невосстановимые повреждения, которые определяют как разрывы на протяжении более 3 см со значительной ретракцией и развитием жировой инфильтрации сухожилий (Goutallier grade 3 и более), уменьшением акромиально-плечевого интервала более 6 мм, с вовлечением более двух сухожилий [5].

Причинами отсутствия положительного результата от операции являются пожилой возраст [5], большой размер разрыва, выраженная мышечная атрофия и жировая инфильтрация [6, 7], массивная ретракция сухожилия [7, 8], высокий критический угол плеча [9], снижение акромиально-плечевого интервала [9], высокое натяжение сухожилия после восстановления и неадекватная послеоперационная реабилитация [7].

При отсутствии своевременного хирургического лечения при невосстановимых разрывах ВМП наблюдается хронизация процесса, которая приводит к ретракции сухожилий, атрофии мышц плеча с последующим смещением головки плечевой кости относительно гленоида с формированием нестабильности, ухудшению биомеханики и, в конечном итоге, к артропатии сустава [2]. С целью снижения болевого синдрома и улучшения функции применяются различные консервативные и хи-

рургические методики, начиная от медикаментозной поддержки и артроскопического дебрідмента и заканчивая различными вариантами артропластики и эндопротезирования [10]. Малоподвижным пациентам с артропатией плеча из-за невосстанавливаемого разрыва ВМП показано реверсивное эндопротезирование ПС, что позволяет добиться приемлемого функционального результата за счет нормализации вектора движения головки плечевой кости (ГПК), активизации функции дельтовидной мышцы и снижения болевого синдрома. Однако осложнения после эндопротезирования, как сообщается, наблюдаются в 20–50% случаев [11]: имеются данные о малых сроках службы имплантов, высокой частоте ревизионных вмешательств (10–33%). Р. Voileau и соавт. сообщают, что риск осложнений увеличивается с каждой последующей операцией [12].

Таким образом, сегодня многие авторы говорят о необходимости применения суставсберегающих технологий, в том числе минимально инвазивных вмешательств с применением артроскопической техники. К таким методам можно отнести сухожильно-мышечную транспозицию, реконструкцию верхней капсулы, имплантацию трансплантатов-аугментов и субакромиального баллонного спейсера [13].

Артроскопический дебрідмент

Артроскопический дебрідмент является вариантом «паллиативной» помощи пациентам с невосстановимыми разрывами ВМП. Методика впервые была представлена С.А. Rockwood и соавт. [14] в 1995 г. При исследовании 50 пациентов с такой патологией у 83% наблюдалось уменьшение боли и расширение диапазона движений при среднем наблюдении 6,5 лет

после операции. В частности, средний объем активно-го сгибания плеча увеличился с 105° до операции до 140° после операции.

Этот вид хирургического вмешательства включает санацию сухожилия путем удаления рубцовых и нестабильных тканей, которые могут ущемляться между ГПК, гленоидом и акромионом во время движений. Как дополнительные опции по показаниям возможны субакромиальная бурсэктомия, акромиопластика, субакромиальная декомпрессия и тенотомия или тенодез сухожилия длинной головки бицепса. Также описана методика туберопластики, впервые предложенная посредством открытого вмешательства в 2002 г. J.M. Fenlin и соавт. [15]. Суть методики заключается в создании плавного, конгруэнтного перехода акромиально-плечевого сочленения путем удаления экзостозов на ГПК и изменения формы большого бугорка. Во время процедуры клювовидно-акромиальная связка сохраняется, а акромиопластика не проводится. Такие операции позволяют обеспечить снижение болевого синдрома, улучшить объем движений за счет устранения источников механического раздражения как причины воспаления пораженного ПС. Чаще всего этот вид вмешательства проводится пациентам с невосстанавливаемыми разрывами ВМП при неэффективности консервативного лечения, при II стадии омартроза и тяжелых сопутствующих заболеваниях, препятствующих адекватной послеоперационной реабилитации [16].

Частичное восстановление вращательной манжеты плеча

Более функционально выгодной процедурой при невосстанавливаемых разрывах ВМП представляется частичное восстановление манжеты, основанное на концепции «подвесной мост» (suspension bridge), описанной в 1993 г. S.S. Burkhart и соавт. [17]. Авторы высказали мнение, что анатомически ротаторная манжета имеет «тросовую» систему армирования, способную выдерживать нагрузку против вектора движения, и что разрывы в относительно защищенной от перегрузок области могут быть биомеханически стабильными и не оказывать влияния на кинематику движений (рис. 1). Эта концепция объясняет, почему не все пациенты с невосстанавливаемыми разрывами ВМП могут иметь жалобы. Концепция «подвесного моста» доказывает преимущества методики частичной реконструкции поврежденной ВМП за счет уравнивания сил тяги, а именно восстановление силового баланса переднего и заднего отделов ВМП [18]. Впервые эта операция была описана в 1994 г. той же группой исследователей. Этот метод включал восстановление как можно большей части ротаторной манжеты, а именно нижней части, путем рефиксации подостной и подлопаточной мышц к их анатомическим местам

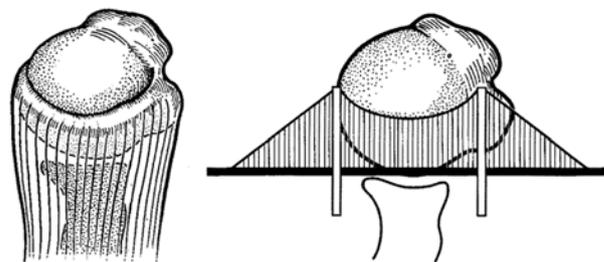


Рис. 1. Схематическое изображение концепции «подвесной мост» (suspension bridge) [18]

прикрепления, оставляя надостную мышцу интактной. Это увеличивает силу вектора тяги дельтовидной мышцы и невосстановленного сухожилия ВМП для обеспечения более эффективного отведения руки.

Это вмешательство обычно показано молодым пациентам с невосстанавливаемыми повреждениями надостной и потенциально реконструируемыми подостной и подлопаточной мышцами, у которых имеются минимальные проявления остеоартрита плечевого сустава [19, 20]. Результаты подобных вмешательств позволяют увеличить амплитуду отведения руки в среднем с $59,6^\circ$ до $150,4^\circ$.

M.S. Shon и соавт. отметили, что около половины пациентов в исследовании не были удовлетворены своими результатами, которые к тому же со временем ухудшались. Исследователи, проанализировав множество факторов, пришли к выводам, что предоперационная жировая инфильтрация малой грудной мышцы была единственным маркером, который коррелировал с плохими конечными результатами и неудовлетворенностью пациентов после артроскопического частичного восстановления ВМП [21].

Реконструкция верхней капсулы

Верхняя капсула ПС расположена на нижней поверхности сухожилий надостной и подостной мышц и в совокупности с ротаторной манжетой способствует проксимальной стабилизации сустава. При невосстановимых разрывах ВМП, как правило, страдает этот компонент тоже.

Реконструкция верхнего отдела суставной капсулы впервые описана T. Mihata и соавт. [22]. Оперативное вмешательство заключается в формировании препятствия для миграции ГПК проксимально. Это достигается ушиванием аутоотрансплантата широкой фасции толщиной 6–8 мм, сложенного на размер в 2–3 раза превышающий дефект, медиально к верхней части гленоида, латерально к большому бугорку плечевой кости с дополнительной фиксацией трансплантата к подостной мышце сзади и к подлопаточной спереди. Показания к этой методике включают неэффективность консервативного лечения, отсутствие тяжелых степеней

остеоартрита плечевого сустава, верхнее смещение ГПК и дисфункцию ПС [23].

В настоящий момент нет данных об отдаленных результатах применения аллотрансплантата или аутоотрансплантата для реконструкции верхней части капсулы сустава. Кроме того, спорным является вопрос о том, снижается ли нагрузка на ВМП за счет натяжения трансплантата или же от эффекта заполнения дефекта. Реконструкция верхней капсулы позволяет получить удовлетворительные клинические и рентгенологические результаты через 2 года после операции. Из-за небольшого количества доступных рандомизированных когортных исследований точные показания определить сложно, как и оценить соответствующую эффективность. По-видимому, лучшим показанием к применению этой методики является изолированный невосстановимый разрыв надостной мышцы в случаях неэффективности других методов лечения [24].

Имплантация трансплантатов-аугментов

В 1985 г. М. Post [25] описал хирургическое устранение дефекта при невосстанавливаемом разрыве ВМП путем аугментации поврежденного сухожилия с целью восстановления его контакта с нативным местом прикрепления из миниинвазивного доступа. В настоящее время такие операции выполняются полностью эндоскопически. За счет точного восстановления точки прикрепления скомпрометированного сухожилия появляется возможность дальнейшей методической активизации мышцы и получения приемлемого функционального результата. Применяют различные виды аугментов из синтетических материалов, аллотрансплантатов и ксенотрансплантатов: ахиллово сухожилие, напрягатель широкой фасции бедра, четырехглавая мышца бедра и собственная связка надколенника в качестве аллотрансплантатов, а сухожилие длинной головки бицепса и широкую фасцию используют в качестве аутоотрансплантатов. Разработаны и в настоящее время активно исследуются новые биоматериалы, такие как полиэстер (дакрон), Gore-Tex, тефлон и углеродные волокна [26]. Среди различных исследований ксенотрансплантат практически не используется из-за значительно более высокой частоты рецидивов и выраженной воспалительной реакции [27]. Показания для выполнения хирургического вмешательства те же, что и при представленных выше методиках.

Другим способом аугментации является ушивание в область дефекта сухожилия длинной головки бицепса. Впервые вмешательство было описано J.S. Neviaser и соавт. [28], которые сообщили о том, что в группе артроскопической аугментации успешное восстановление было подтверждено по магнитно-резонансной томографии в 64% случаев. В исследовании N.S. Cho и соавт. [29] не отмечено разницы при оценке по

The University of California — Los Angeles Shoulder Scale. Однако указано значительное улучшение сгибания, наружной ротации, силы внутренней ротации.

Подведя итоги, можно сказать, что если сухожилие длинной головки бицепса остается интактным при невосстановимом разрыве ВМП, то возможно его аугментацией предотвратить смещение кверху ГПК и обеспечить клиническое улучшение, хотя рецидив может наблюдаться в 35–40% случаев [30].

Сухожильно-мышечные транспозиции

Сухожильно-мышечные транспозиции являются вариантом радикального хирургического лечения невосстановимых разрывов ВМП, применяемых у молодых пациентов, без плечелопаточного остеоартроза, желающих продолжить занятия спортом. Наиболее часто используются трансферы широчайшей мышцы спины и нижней части трапециевидной мышцы.

Широчайшую мышцу спины можно использовать для воссоздания вектора сил подостной и малой круглой мышц. Во время выполнения операции осуществляют преобразование «внутреннего ротатора плеча в наружный». Это обеспечивает удовлетворительный результат в биомеханическом плане за счет нативной силы внутренней ротации и значительного силового дефицита наружной ротации после травмы. Однако следует отметить, что вектор тяги заднего отдела вращательной манжеты более горизонтальный, чем получаемый при трансфере широчайшей мышцы спины.

J.H. Oh и соавт. [31] провели исследование с целью оценки биомеханических показателей после трансфера широчайшей мышцы спины. Ими было высказано предположение о полноценном восстановлении ротационного диапазона движений и баланса плечевого сустава. Вместе с тем они отметили, что ограниченная экскурсия при 60° отведения может вызвать явление гиперкомпенсации и увеличение контактного давления, что усугубит нормальную биомеханику плеча и приведет к появлению болевого синдрома и в дальнейшем омартроза.

Другие исследовательские группы (M. Aoki и соавт. [32] и C. Gerber и соавт. [33]) также отметили, что перемещение широчайшей мышцы плеча улучшает функциональные показатели плеча, но в 30–40% случаев развивается остеоартрит с соответствующей болевой симптоматикой. Кроме того, была отмечена важность интактности подлопаточной и малой круглой мышц для сохранения баланса передней и задней силовых пар, отсутствие выраженной атрофии и повреждения дельтовидной мышцы, причем диапазон сгибания в ПС при этом должен быть не меньше 90° [34].

Интересен тот факт, что большинство исследователей оценивают состоятельность трансфера с помощью магнитно-резонансной томографии, что является недостаточно информативным. По этому поводу J. Kanu

и соавт. [35] опубликовали исследование, проведенное на 60 пациентах со средним послеоперационным периодом наблюдения 35,2 мес. Всем пациентам имплантированы три металлических маркера при трансфере широчайшей мышцы спины на расстоянии 2, 4 и 6 см от дистального края сухожилия, что позволяло легко диагностировать послеоперационную несостоятельность при помощи рентгенографии. Были выявлены 23 (38,6%) послеоперационных несостоятельности трансфера. В дальнейшем были сформулированы основные принципы этой операции [36], исполнение которых позволит снизить риски неудовлетворительного исхода. Так или иначе, основные критерии, обеспечивающие качество операции, — это проведение эндоскопии, соблюдение правильного вектора трансфера, большая латерализация фиксации для опущения ГПК, аугментация и жесткая фиксация сухожилия. C.S. Checchia и соавт. [37] наблюдали снижение рисков за счет выполнения деликатной поверхностной остеотомии кортикального слоя плечевой кости вместо простой тенотомии, что улучшило прочность дальнейшей фиксации.

Одним из популярных сегодня методов лечения является трансфер нижней части трапециевидной мышцы. Помимо того, что технически этот трансфер считается более простым, чем описанный выше, линия натяжения, как и сила волокон нижней части трапециевидной мышцы, более точно повторяет вектор силы подостной мышцы [38]. Кроме того, результаты перемещения трапециевидной мышцы биомеханически превосходят перемещение широчайшей: такой трансфер обеспечивает больше силы на наружную ротацию, однако дает меньшее сгибание в ПС и меньшую мобильность при достижении точки футпринта на большом бугорке ГПК [39]. Из-за этого трансфер нижней части трапециевидной мышцы требует применения аугментов для организации большей экскурсии. Несмотря на все это, на сегодняшний день нет клинических исследований, явно демонстрирующих превосходство одного варианта трансфера над другим.

Опубликовано очень мало исследований, посвященных изолированному трансферу большой круглой мышцы при невосстановимом разрыве ВМП. Все они выполнялись у пациентов с недостаточностью подостной мышцы. J.F. Henseler и соавт. [40] и P. Mansat и соавт. [41] получили приемлемые результаты, показывающие улучшение функций ПС, улучшение наружного лопаточного смещения, а также большей сопоставимости с вектором подостной мышцы, чего не наблюдалось при перемещении широчайшей мышцы спины.

Немногим чаще выполняется трансфер большой грудной мышцы, поскольку при невосстанавливаемом разрыве ВМП он имеет достаточно много противопоказаний [42]. H. Resch и соавт. [43] сообщили, что снижение болей и улучшение объема движений наблюдались в среднем через 28 мес после операции у 12 пациентов. Однако I. Gavriliadis и соавт. [44] не отметили увеличения

диапазона движений у 15 пациентов за 37 мес наблюдений, транспозированная большая грудная мышца была интактна у 70% из них и разорвана в 15%.

Субакромиальный баллонный спейсер

Во многом интегрирующей представленный метод является баллонная спейсерная артропластика — впервые описана Savarese и Romeo в 2012 г. Для предотвращения миграции кверху ГПК под артроскопическим контролем субакромиально размещается биоразлагаемый баллонный спейсер, изготовленный из сополимерного вещества L-lactide-co-ε-caprolactone [45]. В послеоперационном периоде пациент направляется на реабилитационное лечение, а баллон растворяется в течение 12–18 мес. Предполагается, что это восстанавливает биомеханику плеча за счет формирования рубцовой ткани и выстраивания нового внутрисуставного баланса. Благодаря этому обеспечивается плавное скольжение суставных поверхностей, а также функция дельтовидной мышцы. Предложенная методика позволяет исключить верхнюю миграцию ГПК, улучшить биомеханику плеча, а также проводить оперативную работу над другими компонентами ВМП.

Несмотря на перспективность методики, за прошедшее десятилетие не сформировалось единого мнения на пользу применения субакромиального баллонного спейсера, а также расширение его возможностей. Эта методика имеет огромный потенциал, который следует изучать под другим углом зрения [46]. Для этого запланировано крупное исследование и разработана методология адаптивного клинического испытания, мотивированного тестированием субакромиального баллонного спейсера при невосстановимом разрыве ВМП. Результаты этого исследования следует ожидать в ближайшие годы [47].

Обсуждение результатов

Как и все методы лечения, хирургическое восстановление невосстанавливаемых разрывов ВМП имеет свои преимущества и недостатки. Можно предположить, что оперативное лечение позволяет добиться снижения болевого синдрома, улучшения функциональности плеча, но часто является переходным вариантом к эндопротезированию ПС ввиду дальнейшего прогрессирования симптоматики. Таким образом, в хирургии ПС сложно выбрать подходящую хирургическую технику для пациентов с невосстановимым разрывом ВМП, которые слишком молоды для эндопротезирования ПС.

Перспективным является трансфер широчайшей мышцы спины. Его корректное применение обеспечивает удовлетворительные функциональные результаты и возможность успешного применения, в первую очередь, у относительно молодых пациентов.

Несмотря на это, методика имеет риски осложнений, самым частым из которых является дисфункция перенесенной мышцы из-за разрыва в месте фиксации или потери тонуса. Кроме того, сложно анализировать механизм будущего движения перенесенного сухожилия: важно его укрепление при помощи упражнений или за счет эффекта тенодеза, а также неясны причины неудачи. Нет до сих пор однозначных рекомендаций по выбору верной позиции и фиксации перенесенного сухожилия (передняя или задняя часть бугристой). Однако причиной плохих результатов во многих случаях, все вероятнее, является недостаточность адекватной фиксации. Электромиографические исследования подтверждают электрическую активность перенесенной широчайшей мышцы, но ее влияние на восстановление активной наружной ротации вариabельно и противоречиво. В основном результаты показывают, что перенесенное сухожилие компенсирует несостоятельность малой круглой мышцы. Кроме того, со временем происходит прогрессирование омартроза, а также верхняя миграция ГПК [48].

Таким образом, первостепенно важным для успешного проведения операции является корректный подбор метода хирургического лечения у конкретного пациента. Как было указано выше, кроме несостоятельности подлопаточной и дельтовидной мышц, причинами отсутствия положительного результата могут быть высокий критический угол плеча (угол между линией, соединяющей верхний и нижний костные края гленоида и самый латеральный край акромиона), снижение акромиально-плечевого интервала, угол инклинации гленоида (из 90° вычсть значение угла «В», образованного пересечением линии, проходящей через дно надостной и суставной ямок), высокое натяжение сухожилия после восстановления и неадекватная послеоперационная реабилитация. D. Suh и соавт. определили, что критический угол плеча >35° значительно изменяет совместную силу и приводит к повышенному риску верхней миграции ГПК [49]. В исследовании H. Li и соавт. [50] результаты также продемонстрировали 14-кратное увеличение риска разрывов сухожилий после шва при критическом угле плеча >38° и 15-кратное увеличение риска при инклинации гленоида >14°. Несмотря на то что эти исследования были посвящены профилактике рисков разрыва после артроскопического шва сухожилий ВМП, возможно, применение этих индексов при сухожильно-мышечных транспозициях имеет большое значение.

Выводы

Артропластика не является основным методом лечения массивных разрывов вращательной манжеты плечевого сустава у активных молодых пациентов без артропатии плечевого сустава. Для этих пациентов было разработано несколько хирургических методов, включая артроскопическую пластику вращательной манжеты с одно-/двухрядным швами, мостовидную аугментацию, реконструкцию верхней капсулы, туберопластику и перенос сухожилий. Полное анатомическое восстановление является идеальным вариантом, но атрофия и ретракция сухожилий, связанные с массивными разрывами, часто осложняют восстановление. Все хирургические методы лечения значительно улучшают функциональные результаты, о которых сообщают пациенты, через 1 год после вмешательства, при этом многие методы лечения демонстрируют улучшение среднесрочных и долгосрочных результатов [13, 47].

На наш взгляд, наиболее актуальной является интеграция известных методик при хирургии невосстанавливаемых разрывов ВМП. Совместное применение разных способов позволит исключить недостатки. Например, применение артроскопии при трансфере широчайшей мышцы позволяет обеспечить пациентам большее снижение болей в плече, увеличить силу и функции, а также снизить риски осложнений. В основном это связано с более тщательной и щадящей подготовкой сухожилия широчайшей мышцы спины к транспозиции, внутрисуставной работой по устранению рубцово-спаечного процесса (артроскопический дебридмент) и устранению частичных повреждений других компонентов ВМП (частичное восстановление мышц) [51, 52].

Таким же образом целесообразно применять субакромиальный баллонный спейсер. Некоторые хирурги стали использовать его в качестве внутреннего демпфера для защиты места пластики до полного заживления ВМП. Однако в настоящее время не существует стандартных протоколов для введения пациентов после применения субакромиального баллона, а также его возможностей в роли вспомогательной временной конструкции при сочетанном применении с другими методами. Кроме того, возможности эндопротезирования плечевого сустава выходят на качественно новый уровень, что позволяет сформировать предпосылки к применению этой методики в будущем даже у молодых активных пациентов.

Список литературы

1. Tashjian R.Z. Epidemiology, natural history, and indications for treatment of rotator cuff tears. *Clin. Sports Med.* 2012; 31 (04): 589–604. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2012.07.001>.
2. Тутуров А.О., Кузьмин П.Д., Пиманчев О.В. Хирургическая стабилизация плечевого сустава. Результаты пятилетнего

опыта. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова* 2021; 16 (1): 39–45 [Tuturov A.O., Kuzmin P.D., Pimanchev O.V. Surgical stabilization of the shoulder joint. Results of five years of experience. *Vestnik NMHC im. N.I. Pirogova* 2021; 16 (1): 39–45 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2021.48.23.007>.

3. Kim J., Ryu Y., Kim S.H. Surgical Options for Failed Rotator Cuff Repair, except Arthroplasty: Review of Current Methods. *Cli-*

- tics in Shoulder and Elbow. 2020; 23 (1): 48–58. <https://doi.org/10.5397/cise.2019.00416>.
4. Kim S.J., Kim S.H., Lee S.K., Seo J.W., Chun Y.M. Arthroscopic repair of massive contracted rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg. Am* 2013; 95 (16): 1482–1488. <https://doi.org/10.2106/jbjs.l.01193>.
 5. Virk M.S., Nicholson G.P., Romeo A.A. Irreparable rotator cuff tears without arthritis treated with reverse total shoulder arthroplasty. *Open Orthop J*. 2016; 10: 296–308. <https://doi.org/10.2174/1874325001610010296>.
 6. Liem D., Lichtenberg S., Magosch P., Habermeyer P. Magnetic resonance imaging of arthroscopic supraspinatus tendon repair. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2007; 89 (8): 1770–1776. <https://doi.org/10.2106/jbjs.f.00749>.
 7. Shin Y.K., Ryu K.N., Park J.S., Jin W., Park S.Y., Yoon Y.C. Predictive factors of retear in patients with repaired rotator cuff tear on shoulder MRI. *American Journal of Roentgenology* 2018; 210 (1): 134–141. <https://doi.org/10.2214/ajr.17.17915>.
 8. Meyer D.C., Wieser K., Farshad M., Gerber C. Retraction of supraspinatus muscle and tendon as predictors of success of rotator cuff repair. *Am. J. Sports Med.* 2012; 40 (10): 2242–2247. <https://doi.org/10.1177/0363546512457587>.
 9. Garcia G.H., Liu J.N., Degen R.M., Johnson C.C., Wong A., Dines D.M., Gulotta L.V., Dines J.S. Higher critical shoulder angle increases the risk of retear after rotator cuff repair. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2017; 26 (2): 241–245. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2016.07.009>.
 10. Drake G.N., O'Connor D.P., Edwards T.B. Indications for reverse total shoulder arthroplasty in rotator cuff disease. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2010; 468 (6): 1526–1533. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-1188-9>.
 11. Gerber C., Canonica S., Catanzaro S., Ernstbrunner L. Longitudinal observational study of reverse total shoulder arthroplasty for irreparable rotator cuff dysfunction: results after 15 years. *J Shoulder Elbow Surg.* 2018; 27 (5): 831–838. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2017.10.037>.
 12. Boileau P., Melis B., Duperron D., Moineau G., Rumian A.P., Han Y. Revision surgery of reverse shoulder arthroplasty. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2013; 22 (10): 1359–1370. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2013.02.004>.
 13. Campbell R.E., Lee D., Day L.M., Dixit A., Freedman K.B., Tjoumakaris F.P. Management of Massive Rotator Cuff Tears Without Arthropathy. *Orthopedics* 2023; 46 (1): e1–e12. <https://doi.org/10.3928/01477447-20220719-02>.
 14. Rockwood C.A. Jr., Williams G.R. Jr., Burkhead W.Z. Debridement of degenerative, irreparable lesions of the rotator cuff. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1995; 77 (6): 857–866. <https://doi.org/10.2106/00004623-199506000-00006>.
 15. Fenlin J.M. Jr., Chase J.M., Rushton S.A., Frieman B.G. Tuberoplasty: creation of an acromioclavicular articulation—a treatment option for massive, irreparable rotator cuff tears. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2002; 11 (2): 136–142. <https://doi.org/10.1067/mse.2002.121764>.
 16. Егиазарян К.А., Лазишвили Г.Д., Ратыев А.П., Данилов М.А., Ответчикова Д.И. Оперативное лечение поврежденных вращательной манжеты плечевого сустава. *Кафедра травматологии и ортопедии* 2017; 22 (2): 15–18 [Egiazyan K.A., Lazishvili G.D., Ratyev A.P., Danilov M.A., Otvetchikova D.I. Surgical treatment of rotator cuff injuries. *Department of Traumatology and Orthopedics* 2017; 22 (2): 15–18 (In Russ.)].
 17. Burkhart S.S., Esch J.C., Jolson R.S. The rotator crescent and rotator cable: an anatomic description of the shoulder's "suspension bridge". *Arthroscopy* 1993; 9 (6): 611–616. [https://doi.org/10.1016/s0749-8063\(05\)80496-7](https://doi.org/10.1016/s0749-8063(05)80496-7).
 18. Burkhart S.S. Partial repair of massive rotator cuff tears: the evolution of a concept. *Orthop Clin North Am.* 1997; 28 (1): 125–132. [https://doi.org/10.1016/s0030-5898\(05\)70270-4](https://doi.org/10.1016/s0030-5898(05)70270-4).
 19. Castricini R., Galasso O., Riccelli D.A., Familiari F., De Benedetto M., Orlando N., Gasparini G. Arthroscopic partial repair of irreparable, massive rotator cuff tears. *Arthrosc. Tech.* 2017; 6 (1): e143–e147. <https://doi.org/10.1016/j.eats.2016.09.020>.
 20. Cuff D.J., Pupello D.R., Santoni B.G. Partial rotator cuff repair and biceps tenotomy for the treatment of patients with massive cuff tears and retained overhead elevation: midterm outcomes with a minimum 5 years of follow-up. *J. Shoulder. Elbow Surg.* 2016; 25 (11): 1803–1809. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2016.04.001>.
 21. Shon M.S., Koh K.H., Lim T.K., Kim W.J., Kim K.C., Yoo J.C. Arthroscopic partial repair of irreparable rotator cuff tears: preoperative factors associated with outcome deterioration over 2 years. *Am. J. Sports Med.* 2015; 43 (8): 1965–1975. <https://doi.org/10.1177/0363546515585122>.
 22. Mihata T., McGarry M.H., Pirollo J.M., Kinoshita M., Lee T.Q. Superior capsule reconstruction to restore superior stability in irreparable rotator cuff tears: a biomechanical cadaveric study. *Am. J. Sports Med.* 2012; 40 (10): 2248–2255. <https://doi.org/10.1177/0363546512456195>.
 23. Mihata T., Lee T.Q., Watanabe C., Fukunishi K., Ohue M., Tsujimura T., Kinoshita M. Clinical results of arthroscopic superior capsule reconstruction for irreparable rotator cuff tears. *Arthroscopy.* 2013; 29 (3): 459–470. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2012.10.022>.
 24. Werthel J.D., Vigan M., Schoch B., Lädermann A., Nourissat G., Conso C. Superior capsular reconstruction — A systematic review and meta-analysis. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 2021; 107 (8): 103072. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2021.103072>.
 25. Post M. Rotator cuff repair with carbon filament: a preliminary report of five cases. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1985; (196): 154–158. <https://doi.org/10.1097/00003086-198506000-00021>.
 26. Neumann J.A., Zgonis M.H., Rickert K.D., Bradley K.E., Kremen T.J., Boggess B.R., Toth A.P. Interposition dermal matrix xenografts: a successful alternative to traditional treatment of massive rotator cuff tears. *Am. J. Sports Med.* 2017; 45 (6): 1261–1268. <https://doi.org/10.1177/0363546516683945>.
 27. Hohn E.A., Gillette B.P., Burns J.P. Outcomes of arthroscopic revision rotator cuff repair with acellular human dermal matrix allograft augmentation. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2018; 27: 816–823. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2017.09.026>.
 28. Ferguson D.P., Lewington M.R., Smith T.D., Wong I.H. Graft utilization in the augmentation of large-to-massive rotator cuff repairs: a systematic review. *Am. J. Sports Med.* 2016; 44: 2984–2992. <https://doi.org/10.1177/0363546515624463>.
 29. Neviasser J.S. Ruptures of the rotator cuff of the shoulder: new concepts in the diagnosis and operative treatment of chronic ruptures. *Arch. Surg.* 1971; 102 (5): 483–485. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1971.01350050049015>.
 30. Cho N.S., Yi J.W., Rhee Y.G. Arthroscopic biceps augmentation for avoiding undue tension in repair of massive rotator cuff tears. *Arthroscopy* 2009; 25 (2): 183–191. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2008.09.012>.
 31. Oh J.H., Park M.S., Rhee S.M. Treatment Strategy for Irreparable Rotator Cuff Tears. *Clinics in Orthopedic Surgery* 2018; 10 (2): 119–134. <https://doi.org/10.4055/cios.2018.10.2.119>.
 32. Oh J.H., Tilan J., Chen Y.J., Chung K.C., McGarry M.H., Lee T.Q. Biomechanical effect of latissimus dorsi tendon transfer for irreparable massive cuff tear. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2013; 22 (2): 150–157. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2012.01.022>.
 33. Aoki M., Okamura K., Fukushima S., Takahashi T., Ogino T. Transfer of latissimus dorsi for irreparable rotator-cuff tears. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1996; 78 (5): 761–766. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.78b5.0780761>.
 34. Gerber C. Latissimus dorsi transfer for the treatment of irreparable rotator cuff tears. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2006; 88 (1): 113. <https://doi.org/10.2106/jbjs.e.00282>.
 35. Gerber C., Rahm S.A., Cantanzaro S., Farshad M., Moor B.K. Latissimus Dorsi Tendon Transfer for Treatment of Irreparable Posterosuperior Rotator Cuff Tears. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2013; 95 (21): 1920–1926. <https://doi.org/10.2106/jbjs.m.00122>.
 36. Kany J., Grimberg J., Amaravathi R.S., Sekaran P., Scorpie D., Werthel J.D. Arthroscopically-Assisted Latissimus Dorsi Transfer for

- Irreparable Rotator Cuff Insufficiency: Modes of Failure and Clinical Correlation. *Arthroscopy* 2018; 34 (04): 1139–1150. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2017.10.052>.
37. *Checchia C.S., da Silva L.A., do Val Sella G., Fregoneze M., Miyazaki A.N.* Current Options in Tendon Transfers for Irreparable Posterosuperior Rotator Cuff Tears. *Rev. Bras. Ortop.* 2021; 56 (3): 281–290. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709988>.
 38. *Tauber M., Moursy M., Forstner R., Koller H., Resch H.* Latissimus Dorsi Tendon Transfer for Irreparable Rotator Cuff Tears: A Modified Technique to Improve Tendon Transfer Integrity. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2010; 92: 226–239. <https://doi.org/10.2106/jbjs.j.00224>.
 39. *Reddy A., Gulotta L.V., Chen X., Castagna A., Dines D.M., Warren R.F., Kontaxis A.* Biomechanics of lower trapezius and latissimus dorsi transfers in rotator cuff-deficient shoulders. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2019; 28 (07): 1257–1264. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2018.11.066>.
 40. *Henseler J.F., Kolk A., Zondag B., Nagels J., de Groot J.H., Nelissen R.G.H.H.* Three-dimensional shoulder motion after teres major or latissimus dorsi tendon transfer for posterosuperior rotator cuff tears. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2017; 26 (11): 1955–1963. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2017.03.023>.
 41. *Mansat P., Dotz A., Bellumore Y., Mansat M.* Teres major flap: surgical anatomy, technique of harvesting, methods of fixation, postoperative management. In: Tendon transfer for irreparable cuff tear. Tendon transfer for irreparable cuff tear. Book Chapter 2011; 49–64. https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0049-3_5.
 42. *Thompson K., Kwon Y., Flatow E., Jazrawi L., Strauss E., Alaia M.* Everything pectoralis major: from repair to transfer. *Phys. Sportsmed.* 2020; 48 (1): 33–45. <https://doi.org/10.1080/00913847.2019.1637301>.
 43. *Resch H., Povacz P., Ritter E., Matschi W.* Transfer of the pectoralis major muscle for the treatment of irreparable rupture of the subscapularis tendon. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2000; 82 (3): 372–382. <https://doi.org/10.2106/00004623-200003000-00008>.
 44. *Gavriilidis I., Kircher J., Magosch P., Lichtenberg S., Habermeyer P.* Pectoralis major transfer for the treatment of irreparable anterosuperior rotator cuff tears. *Int. Orthop.* 2010; 34 (5): 689–694. <https://doi.org/10.1007/s00264-009-0799-9>.
 45. *Senekovic V., Poberaj B., Kovacic L., Mikek M., Adar E., Dekel A.* Prospective clinical study of a novel biodegradable sub-acromial spacer in treatment of massive irreparable rotator cuff tears. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2013; 23 (3): 311–316. <https://doi.org/10.1007/s00590-012-0981-4>.
 46. *Viswanath A., Drew S.* Subacromial balloon spacer — Where are we now? *J. Clin. Orthop. Trauma* 2021; 17: 223–232. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.03.017>.
 47. *Загородний Н.В., Беляк Е.А., Лазко Ф.Л., Кубашев А.А., Призов А.П., Лазко М.Ф., Григорьев И.В., Скипенко Т.О., Закурова А.П.* Опыт применения субакромиального баллона при комбинированном лечении пациентов с разрывом вращательной манжеты плеча. *Гений ортопедии* 2019; 25 (3): 272–276 [Zagorodni N.V., Belyak E.A., Lazko F.L., Kubashev A.A., Prizov A.P., Lazko M.F., Grigoryev I.V., Skipenko T.O., Zakirova A.A. Experience of using subacromial balloon in combined treatment of patients with rupture of the rotator cuff. *Genij Oropedii* 2019; 25 (3): 272–276 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-3-272-276>.
 48. *Parsons N., Stallard N., Parsons H., Wells P., Underwood M., Mason J., Metcalfe A.* An adaptive two-arm clinical trial using early endpoints to inform decision making: design for a study of sub-acromial spacers for repair of rotator cuff tendon tears. *Trials* 2019; 20 (1). <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3708-6>.
 49. *Suh D., Ji J.H., Tankshali K., Kim E.S.* Mid-term Clinical and Radiological Outcomes of Latissimus Dorsi Tendon Transfer in Massive Rotator Cuff Tears. *Clinics in Shoulder and Elbow* 2019; 22 (4): 220–226. <https://doi.org/10.5397/cise.2019.22.4.220>.
 50. *Li H., Chen Y., Chen J., Hua Y., Chen S.* Large Critical Shoulder Angle Has Higher Risk of Tendon Retear After Arthroscopic Rotator Cuff Repair. *The American Journal of Sports Medicine* 2018; 46 (8): 1892–1900. <https://doi.org/10.1177/0363546518767634>.
 51. *Memon M., Kay J., Quick E., Simunovic N., Duong A., Henry P., Ayeni O.R.* Arthroscopic-Assisted Latissimus Dorsi Tendon Transfer for Massive Rotator Cuff Tears: A Systematic Review. *Orthop. J. Sports Med.* 2018; 11; 6 (6): 2325967118777735. <https://doi.org/10.1177/2325967118777735>.
 52. *Chevalier Y., Pietschmann M.F., Thorwächter C., Chechik O., Adar E., Dekel A., Müller P.E.* Biodegradable spacer reduces the subacromial pressure: A biomechanical cadaver study. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)* 2018; 52: 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2017.12.008>.

Поступила в редакцию 22.01.2024 г.

Сведения об авторах:

Петросян Армен Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением ортопедии ГБУЗ «Государственная клиническая больница № 17» Департамента здравоохранения г. Москвы; 119620, Москва, Волынская ул., д. 7; e-mail: armenak.p@gmail.com; ORCID 0000-0001-8837-0265;

Егязарян Карен Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный изобретатель Российской Федерации; директор университетской клиники травматологии и ортопедии, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: egkar@mail.ru; ORCID 0000-0002-6680-9334; SPIN 5488-5307; *Тутуров Александр Олегович* — врач травматолог-ортопед отделения хирургии кисти и реконструктивной микрохирургии ГБУЗ «Государственная клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы; 115446, г. Москва, Коломенский проезд, д. 4; e-mail: atneuro@yandex.ru; ORCID 0000-0003-4136-644X;

Айрапетов Георгий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; руководитель научно-исследовательской лаборатории реконструктивной ортопедии и травматологии взрослых ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Минздрава России; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: airapetovga@yandex.ru; ORCID 0000-0001-7507-7772;

Ершов Дмитрий Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий учебной частью кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: ershov0808@gmail.com; ORCID 0000-0001-7005-2752; SPIN 9839-1206.

Легочно-сердечная гемодинамика у больных бронхиальной астмой по данным эходоплеркардиографии

О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, А.Л. Александров, В.Е. Перлей, А.Ю. Гичкин

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Pulmonary cardiac hemodynamics in patients with bronchial asthma according to echo-doppler cardiography

O. Titova, N. Kuzubova, A. Aleksandrov, V. Perley, A. Gichkin

Research Institute of Pulmonology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Цель. Выявление нарушений функционального состояния легочно-сердечной гемодинамики у больных бронхиальной астмой (БА) с различной степенью тяжести течения заболевания, на основе эходоплеркардиографии. **Материалы и методы.** У 56 больных БА с помощью ультразвуковых методов исследования оценивали функциональное состояние легочно-сердечной гемодинамики. Все обследуемые были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести течения заболевания. **Результаты.** С увеличением тяжести течения БА прогрессирует нарушение диастолической функции миокарда правого желудочка с развитием его дисфункции, которая играет в дальнейшем основную роль в формировании хронической сердечной недостаточности. По мере нарастания расстройств диастолической функции правого желудочка (ПЖ) у больных БА отмечался рост сократительной активности правого предсердия (ПП) одновременно с понижением отношения Е/А. У больных БА с тяжелым течением отмечено некоторое снижение фракции изгнания левого желудочка (ФИ ЛЖ), расстройства диастолической функции ЛЖ и увеличение размеров левого предсердия (ЛП). **Заключение.** У больных БА нарушения диастолической функции правых отделов сердца

зачастую предшествуют расстройствам систолической функции, что проявляется в изменении соотношения различных фаз наполнения ПЖ. В условиях нарушения диастолической функции ПЖ происходит относительное усиление сократительной способности правого предсердия. Отмеченные нарушения левожелудочковой функции могут объясняться проявлением фактора межжелудочкового взаимодействия.

Ключевые слова: бронхиальная астма, эхокардиография, доплеркардиография, легочная гипертензия, правожелудочковая недостаточность, функция левого желудочка, диастолическая функция

Summary

Introduction. Determination of the functional state of the pulmonary-cardiac hemodynamics in patients with bronchial asthma (BA) with varying degrees of severity according to Doppler echocardiography. **Materials and methods.** In 56 patients with BA, the functional state of pulmonary-cardiac hemodynamics was assessed using ultrasound methods. All subjects were divided into 3 groups depending on the severity of the disease. **Results.** With an increase in the severity of the BA course, the diastolic function of the right ventricular myocardium

regresses up to the development of its dysfunction, which later plays a major role in the formation of chronic heart failure. As the right ventricular (RV) diastolic function disorders increased, BA patients showed an increase in right atrial (RA) contractile activity simultaneously with a decrease in the E/A ratio. In patients with severe asthma, there was a slight decrease in left ventricular ejection fraction (LV EF), disorders of LV diastolic function and an increase in the size of the left atrium (LA). **Conclusions.** In patients with BA, disorders of the diastolic function of the right heart often precede disorders of systolic

function, which manifests itself in a change in the ratio of various phases of filling of the RV. In conditions of impaired diastolic function of the RV, there is a relative increase in the contractility of the right atrium. The noted disturbances in the left ventricular function may be explained by the manifestation of the interventricular interaction factor.

Key words: bronchial asthma, echocardiography, doppler cardiography, pulmonary hypertension, right ventricular failure, left ventricle, diastolic function

Актуальность

Проблема развития легочно-сердечной недостаточности и формирования «легочного сердца» у больных бронхиальной астмой (БА) до настоящего времени является актуальной проблемой для пульмонологов. За прошедшие десятилетия заболеваемость БА не только не снижается, но даже ежегодно возрастает, составляя в разных популяциях от 1 до 18%. В РФ, по данным проведенных эпидемиологических исследований, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [1]. Нарушениям гемодинамики малого и большого кругов кровообращения традиционно отводится основная роль в развитии сердечной недостаточности пациентов БА и, следовательно, своевременная и максимально корректная неинвазивная оценка функционального состояния системы кровообращения во многом определяет тактику коррекции выявленных нарушений.

Некоторые авторы полагают, что характер нарушений гемодинамики у пациентов БА может не во всем совпадать с аналогичными изменениями при других заболеваниях, сопровождающихся бронхиальной обструкцией. Возможно, что эти отличия обусловлены особенностями обмена биологически активных веществ, обладающих вазоактивным действием, и высокой лабильностью вегетативной нервной системы в данной группе больных [2]. Определенно важным является и то, что для БА легкого и средней тяжести течения, в отличие от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), нехарактерно развитие эмфиземы легких и связанных с ней необратимых изменений легочной капиллярной сети [3, 4].

Микрокапиллярное русло легких при тяжелом, постоянно рецидивирующем течении БА и высокой активности аутоиммунных реакций в значительной степени изменяется [5]. Так, пациенты, умершие во время астматического статуса, имели переполненные кровью мелкие сосуды, расположенные вблизи бронхов, расширенные артериовенозные шунты, диапедезные

кровоизлияния в плевре. Как считают R. Rossi и соавт. (2019), такое структурное перестроение сосудистого русла легких у больных БА тяжелой степени течения заболевания, несомненно связано с аллергическим васкулитом [6].

В качестве одной из основных причин развития недостаточности правого желудочка (ПЖ) у больных БА многие авторы называют легочную гипертензию (ЛГ), приводящую к перегрузке правых отделов сердца, однако возможные конкретные механизмы декомпенсации ПЖ остаются дискуссионными, особенно в тех случаях, когда давление в легочной артерии (ЛА) остается незначительно повышенным [7].

Следует заметить, что диагностика недостаточности кровообращения у больных с патологией легких является непростой задачей, особенно на ранних этапах заболевания, так как зачастую гемодинамические нарушения маскируются сопутствующей дыхательной недостаточностью. Наиболее перспективными методами исследования легочно-сердечной гемодинамики у данных больных представляются ультразвуковые — эхокардиография (ЭхоКГ) и доплеркардиография (ДКГ), предоставляющие уникальную возможность прижизненного определения размеров полостей сердца, сократительной способности и толщины миокарда, анализа внутрисердечного кровотока.

Цель исследования

Изучение функционального состояния легочно-сердечной гемодинамики у больных БА на основе эхо-доплеркардиографического исследования.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 56 пациентов с бронхиальной астмой, госпитализированных для обследования и лечения в НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова за период с 2019 по 2021 г. Среди них были выделены следующие нозологические

формы БА: аллергическая — 21, неаллергическая — 7 и смешанная — 28 человек.

Распределение по полу было следующим — 26 мужчин (средний возраст $43 \pm 4,5$ года) и 30 женщин (средний возраст $44 \pm 5,1$ года), соотношение 1:1,15.

По течению БА обследованные больные распределились так: легкое эпизодическое течение — 12 человек, легкое персистирующее — 10, среднетяжелое — 21 и тяжелое у 13 человек.

Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц, из них 13 мужчин и 3 женщины.

Эходопплеркардиографическое (ЭхоДКГ) исследование легочно-сердечной гемодинамики проводили в положении лежа на левом боку при спонтанном дыхании из парастернального, апикального и субкостального акустических доступов на ультразвуковой диагностической системе VIVID 7 Dimension (GE, США) с использованием матричного датчика, несущая частота 4 МГц.

По ЭхоКГ в одно- и двухмерном режимах рассчитывали следующие показатели, характеризующие функциональное состояние правых отделов сердца: конечно-систолический и конечно-диастолический размеры ПЖ (КСР и КДР ПЖ), толщину миокарда передней стенки ПЖ в систолу и диастолу (ТМ ПСПЖс и ТМ ПСПЖд), скорости сокращения и расслабления миокарда ПЖ (ССМ ПЖ и СРМ ПЖ), фракцию систолического утолщения миокарда ПСПЖ (ФСУт ПСПЖ), фракцию систолического уменьшения площади правого предсердия (ФСУ ПП), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) по градиенту трикуспидальной регургитации. Для определения систолической функции ПЖ рассчитывали амплитуду движения кольца трикуспидального клапана (АТК). При оценке диастолической функции ПЖ по спектрограммам транстрикуспидального кровотока рассчитывали следующие ДКГ-показатели: максимальную скорость кровотока в фазу раннего диастолического наполнения ПЖ (Е), максимальную скорость кровотока в фазу позднего диастолического наполнения ПЖ (А), отношение максимальных скоростей (Е/А), время замедления (Тзам.) кровотока в раннюю диастолу. Использование тканевой доплерографии позволяло рассчитать соответствующие скорости движения кольца трикуспидального клапана (e'/a'), а также соотношение Е/е' ПЖ.

Функциональное состояние левых отделов сердца оценивали по следующим показателям: ударному объему ЛЖ (УО ЛЖ), сердечному индексу (СИ), конечно-диастолическому размеру ЛЖ (КДР ЛЖ), фракции изгнания ЛЖ (ФИ ЛЖ), максимальной скорости кровотока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), максимальной скорости кровотока в фазу позднего диастолического наполнения ЛЖ (А), соотношению максимальных скоростей (Е/А), индексу объема ЛП (ИО ЛП).

Все больные были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести течения БА: группу 1 составили 22 больных с легким эпизодическим и персистирующим течением БА; в группу 2 вошел 21 больной со среднетяжелым течением БА; группа 3 насчитывала 13 больных с тяжелым течением.

Контрольную группу составили 16 (13 мужчин и 3 женщины) практически здоровых лиц.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета Statistica for Windows 6.0.

Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA). Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего (М) и его среднеквадратичного отклонения ($\pm\sigma$). Для оценки различий количественных показателей двух выборок рассчитывали достоверность различий с 95% доверительным интервалом (ДИ). При сравнении результатов количественных показателей с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования

В таблице представлены ЭхоКГ- и ДКГ-показатели легочно-сердечной гемодинамики у больных БА с различной степенью тяжести течения и в контрольной группе. Как видно, у больных БА с легким течением (группа 1) не было выявлено изменений со стороны всех определявшихся показателей гемодинамики сравнительно с контрольной группой.

У больных БА средней тяжести (группа 2) по сравнению с контрольной группой было отмечено только небольшое статистически достоверное снижение показателей, характеризующих диастолическую функцию миокарда ПЖ (Е/А ПЖ) и Тзам. ($p < 0,01$), а также статистически недостоверную тенденцию к некоторому увеличению СДЛА, КДР ПЖ, которые, однако, не превышали нормальных значений у здоровых лиц.

Начальные изменения систолической и диастолической функции ПЖ выявили у больных БА с тяжелым течением (группа 3), где были зарегистрированы статистически достоверные отличия изучавшихся гемодинамических показателей от контрольных значений.

Так, в группе 3 больных БА отмечалась статистически достоверная начальная дилатация правых отделов сердца: КДР ПЖ в группе 3 был незначительно увеличен до $3,09 \pm 0,11$ см по сравнению с $2,57 \pm 0,09$ см в группе контроля ($p < 0,01$). Расчетное СДЛА оказалось близко к верхней границе нормы, составив $33,3 \pm 1,62$ мм рт.ст. против $23,1 \pm 1,01$ мм рт.ст. в контрольной группе ($p < 0,01$). У больных в группе 3 также была выявлена начальная гипертрофия миокарда ПЖ — до $0,42 \pm 0,04$ см. У больных БА с тяжелым

Ультразвуковые показатели легочно-сердечной гемодинамики у больных бронхиальной астмой с различной степенью тяжести течения и у здоровых лиц (M±m)

Показатели гемодинамики	Группа контроля (n=8)	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=21)	Группа 3 (n=13)
СДЛА, мм рт.ст.	23,1±1,01	25,3±0,88	27,1±1,66	33,3±1,62**
КДР ПЖ, см	2,57±0,09	2,79±0,09	2,92±0,07	3,09±0,11*
ТМ ПСПЖд, см	0,29±0,01	0,32±0,01	0,38±0,03*	0,42±0,04**
ФСУт ПСПЖ	0,41±0,02	0,40±0,02	0,39±0,05	0,35±0,03
АТК, см	2,2±0,11	2,0±0,09	1,9±0,10	1,8±0,12
Е/А ПЖ	1,25±0,07	1,22±0,05	1,02±0,07*	0,94±0,08**
Е/е' ПЖ	4,5±1,02	4,7±1,13	5,0±1,11	6,1±1,18#
Тзам., мсек	139±9	135±6	129±8*	115±8**
ФСУ ПП	0,22±0,06	0,27±0,04	0,31±0,03	0,33±0,05
КДР ЛЖ, см	4,88±0,147	4,92±0,163	5,15±0,107	5,21±0,153
УО, мл	74,1±5,69	76,4±6,68	72,2±3,07	78,1±7,02
СИ, л/мин/кв.м	3,15±0,289	2,74±0,213	2,70±0,171	3,11±0,206
Е/А ЛЖ	1,89±0,124	1,95±0,135	1,23±0,099**	0,92±0,091**
ФИ ЛЖ, %	59±2,7	57±1,2	55±1,3	51±1,7*
ИО ЛП, мл/кв.м	21±4,3	23±4,9	27±3,9	30±4,5**

* p < 0,01 с контрольной группой; # p < 0,01 между группами больных.

Примечания: СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ТМ ПСПЖд — толщина миокарда передней стенки правого желудочка в диастолу; ФСУт ПСПЖ — фракция систолического утолщения миокарда передней стенки правого желудочка; КДР — конечно-диастолический размер; ПЖ — правый желудочек; АТК — амплитуда движения кольца трикуспидального клапана; ФСУ ПП — фракция систолического уменьшения площади правого предсердия; УО — ударный объем; СИ — сердечный индекс; ЛЖ — левый желудочек; ФИ — фракция изгнания; ИО ЛП — индекс объема левого предсердия.

течением не было выявлено достоверного снижения показателей сократимости миокарда ПЖ, отмечено лишь статистически недостоверное уменьшение ФСУт ПСПЖ и АТК — против контрольных значений.

Нарушение диастолической функции правого желудочка у больных БА с тяжелым течением прежде всего характеризуется нерезким снижением отношения пиковых скоростей в фазу диастолического наполнения ПЖ (Е/А) и увеличением соотношения Е/е' ПЖ. Так, отношение Е/А в группе 3 было уменьшено до 0,94±0,08 по сравнению с 1,25±0,07 в контроле (p < 0,01), а Е/е' ПЖ увеличено до 6,1±1,18 против контрольных значений 4,5±1,02 (p < 0,01). У больных БА в группе 3 также нарушались и временные характеристики раннего диастолического наполнения ПЖ. Например, было выявлено достоверное снижение Тзам. у больных БА в группе 3 до 115±8 мс, как по отношению к контрольной группе, так и сравнительно со 2-й группой больных БА (p < 0,01). Показатель ФСУ ПП у больных БА с тяжелым течением достоверно возрастал до 0,33±0,05 относительно 0,22±0,06 в контрольной группе (p < 0,01).

Что касается показателей функции левых отделов сердца, то у больных БА средней тяжести течения заболевания (группа 2), по сравнению с группой контроля, было отмечено только некоторое снижение показате-

лей диастолической функции миокарда ЛЖ (Е/А ЛЖ), а также статистически недостоверная тенденция к увеличению ИО ЛП, которые, в тоже время, не выходили за границы нормальных значений у группы контроля.

У больных БА с тяжелым течением заболевания (группа 3) были зарегистрированы статистически достоверные отличия от контрольных величин показателей, характеризующих как систолическую (ФИ ЛЖ), так и диастолическую (Е/А ЛЖ) функцию ЛЖ, а также увеличение размеров ЛП (ИО ЛП).

Так, в группе 3 больных БА отмечалось статистически достоверное снижение ФИ ЛЖ почти до нижней границы нормальных значений: ФИ ЛЖ в группе 3 составила 51±1,7% по сравнению с 59±2,7% в группе контроля (p < 0,01). Нарушение диастолической функции левого желудочка у больных БА с тяжелым течением заболевания в первую очередь характеризуется нерезким снижением отношения пиковых скоростей в фазу диастолического наполнения ЛЖ (Е/А). Об этом свидетельствует уменьшение отношения Е/А ЛЖ в группе 3 до 0,92±0,091 по сравнению с 1,89±0,124 в группе контроля (p < 0,01). У больных БА в группе 3 также определено хоть и незначительное, но статистически достоверное нарастание ИО ЛП до 30±4,5 мл/м², свидетельствующее об увеличении размеров ЛП, как

по отношению к этим показателям в контрольной группе, так и сравнительно с группой 1 больных БА ($p < 0,01$).

Обсуждение результатов

Полученные результаты позволяют согласиться с мнением о сравнительно большей уязвимости процесса расслабления миокарда к неблагоприятным воздействиям по сравнению с систолой желудочков [8, 9]. Об этом свидетельствуют выявленные нарушения со стороны показателей диастолической функции ПЖ у больных БА средней тяжести (группа 2). Следует подчеркнуть, что по сравнению с группой контроля у обследованных больных БА (за исключением группы с легким течением БА) отмечались более низкие соотношения линейных скоростей пассивного и активного наполнения ПЖ, причем различия нарастали по мере нарастания тяжести течения заболевания. Снижение скорости замедления кровотока в раннюю диастолу у больных БА групп 2 и 3 может быть напрямую связано с нарушением расслабления миокарда и, соответственно, с замедлением снижения давления в ПЖ.

Изменение соотношения амплитуд пиковых скоростей диастолического наполнения Е/А отражает состояние жесткости и растяжимости миокарда, влияющее преимущественно на процесс пассивного наполнения желудочка. В свою очередь, изменение временных показателей в фазу раннего диастолического наполнения желудочка характеризует процесс активного расслабления, когда часть притока крови осуществляется за счет присасывающего действия миокарда [10]. В качестве возможных причин нарушения релаксации, увеличения жесткости стенок желудочка можно назвать неблагоприятное воздействие на миокард бронхи-

альной обструкции и сопутствующей ей хронической гипоксемией у больных БА [11–13].

Нормальной компенсаторной реакцией на возрастание постнагрузки на ПЖ являлась тенденция к увеличению некоторых фракционных и скоростных показателей миокарда, сохранности АТК.

Результаты проведенного исследования показывают, что развитие гипертрофии и дилатации ПЖ может наблюдаться при относительно невысоких величинах давления в ЛА, когда СДЛА не превышает 40 мм рт.ст.

На основании полученных данных можно предположить, что ПП до какой-то степени способно компенсировать нарушения функции ПЖ. По мере нарастания расстройств диастолической функции ПЖ у больных БА отмечался рост сократительной активности ПП одновременно с понижением отношения Е/А.

Выявленные нерезкие изменения систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ в группе 3 с тяжелым течением БА могут быть связаны не столько с непосредственным отрицательным воздействием основного заболевания на миокард ЛЖ, сколько с проявлением механизма межжелудочкового взаимодействия. В условиях увеличения нагрузки на правые камеры наблюдается механическое нарушение функции левого желудочка за счет смещения межжелудочковой перегородки, которая может при этом становиться функционально как бы частью правого желудочка, что, в свою очередь, может снижать фракцию выброса ЛЖ, нарушать диастолическую функцию миокарда ЛЖ, приводить к увеличению конечно-диастолического давления в ЛЖ и, соответственно, к увеличению размеров ЛП [14].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциальных и явных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare no hazards and no obvious considerations.

Список литературы

1. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of COPD* 2014; 9: 963–974.
2. Rossi R.C., Anonni R., Ferreira D.S., da Silva L.F.F., Mauad T. Structural alterations and markers of endothelial activation in pulmonary and bronchial arteries in fatal asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019 Aug 28; 15: 50. doi: 10.1186/s13223-019-0363-0.
3. Mincewicz G., Siergiejko G., Piepiorka M., Świdnicka-Siergiejko A., Siergiejko Z., Krzykowski G. Functional assessment of the right ventricle in patients with bronchial asthma of various severity. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2021 Feb; 38 (2): 52–56. doi: 10.5114/ada.2021.104278.
4. Bagnato G.F., Mileto A., Gulli S., Piscioneri S., Romano C., Giacobbe O., De Pasquale R., Schiava A., Gangemi S., Forestieri A., Purello D'Ambrosio F. Non invasive assessment of cardiac function in patients with bronchial asthma (BA) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Allergol Immunopathol (Madr).* 1999 Jan-Feb; 27 (1): 5–10.
5. Harkness L.M., Kanabar V., Sharma H.S., Westergren-Thorsson G., Larsson-Callerfelt A.K. Pulmonary vascular changes in asthma and COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014 Dec; 29 (2): 144–155. doi: 10.1016/j.pupt.2014.09.003.
6. Rossi R., Anonni R., Ferreira D.S., Ferraz da Silva L.F.F., Mauad T. Structural alterations and markers of endothelial activation in pulmonary and bronchial arteries in fatal asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019 Aug 28; 15: 50. doi: 10.1186/s13223-019-0363-0.
7. Соловьева И.А., Собко Е.А., Рязанова Н.Г., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Демко И.В. Взаимосвязь нарушения функции внешнего дыхания и ремоделирования правых отделов сердца у больных атопической бронхиальной астмой. *Клин. мед.* 2015; 93 (10): 24–30 [Solov'eva I.A., Sobko E.A., Ryazanova N.G., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Demko I.V. The relationship between dysfunction of external respiration and remodeling of the right heart in patients with atopic bronchial asthma. *Klin. med.* 2015; 93 (10): 24–30 (In Russ.)].
8. Wan S.H., Vogel M.W., Chen H.H.J. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 Feb 11; 63 (5): 407–416. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.063.

9. Carasso S., Williams L.K., Hazanov Y., Halhla Y., Ghanim D., Amir O. Comparison of echocardiographic parameters between pre-clinical and clinical advanced diastolic dysfunction patients. *Int. J. Cardiol.* 2016 Dec 1; 224: 165–169. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.023.
10. Фатенков В.Н., Фатенков О.В. Новое в биомеханике сердца. *Казанский мед. журн.* 2003; 84 (5): 330–336 [Fatenkov V.N., Fatenkov O.V. New in cardiac biomechanics. *Kazanskij med. zhurn.* 2003; 84 (5): 330–336 (In Russ.)].
11. Karasu B.B., Aydincaak H.T. Right ventricular-pulmonary arterial uncoupling in mild-to-moderate asthma. *J. Asthma* 2022 May 12: 1–10. doi: 10.1080/02770903.2022.2073548.
12. Mergoni M., Rossi A. Physiopathology of acute respiratory failure in COPD and asthma. *Minerva Anestesiol.* 2001 Apr; 67 (4): 198–205.
13. Соловьева И.А., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Рязанова Н.Г., Демко И.В. Структурно-функциональное состояние миокарда правого желудочка у больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения. *Сибирское медицинское обозрение* 2014; 2: 42–47 [Solov'eva I.A., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Ryazanova N.G., Demko I.V. Structural and functional state of the right ventricular myocardium in patients with moderate and severe bronchial asthma. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2014; 2: 42–47 (In Russ.)].
14. Caplan M., Hamzaoui O. Cardio-respiratory interactions in acute asthma. *Front Physiol.* 2023 Sep 15; (14): 01–08. doi: 10.3389/fphys.2023.1232345.eCollection 2023.

Поступила в редакцию 23.01.2024 г.

Сведения об авторах:

Титова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: titova-on@mail.ru; ORCID 0000-0003-4678-3904;

Кузубова Наталия Анатольевна — доктор медицинских наук, заместитель директора Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: kuzubova@mail.ru; ORCID 0000-0002-1166-9717;

Александров Альберт Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: dissovspbpmu02@mail.ru; ORCID 0000-0002-9246-5256;

Перлей Виталий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: viper1956@mail.ru; ORCID 0000-0001-6292-3888;

Гичкин Алексей Юрьевич — кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики НИИ хирургии Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: gich59@mail.ru; ORCID 0000-0003-1127-0041.

Клинический случай эндоваскулярного лечения критической ишемии нижней конечности у пожилой пациентки с сахарным диабетом после лигирования подколенной артерии

О.И. Кудрявцев^{1,2}, Н.В. Сусанин^{1,2}, Н.Н. Яковлев^{1,2},
В.В. Завацкий¹, В.Л. Магафуров¹, К.Л. Козлов^{2,3,4}, А.В. Церах³

¹Городская Александровская больница, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

⁴Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Clinical case of endovascular treatment of critical lower limb ischemia in an elderly patient with diabetes with ligated popliteal artery

O. Kudryavtsev^{1,2}, N. Susanin^{1,2}, N. Yakovlev^{1,2}, V. Zavatsky¹,
V. Magafurov¹, K. Kozlov^{2,3,4}, A. Tserakh³

¹City Alexandrovskaya Hospital, St. Petersburg

²St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

³S.M. Kirov Military Medical Academy, St Petersburg

⁴St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

В статье представлен клинический случай успешного эндоваскулярного лечения критической ишемии нижней конечности у пожилой пациентки с последующим успешным заживлением трофических нарушений. Показаны современные возможности эндоваскулярной хирургии при перевязанных магистральных сосудах, сделаны выводы о тактике лечения при данной патологии.

Ключевые слова: критическая ишемия, лигированная артерия, баллонная ангиопластика, повторные вмешательства, стентирование, сахарный диабет

Summary

The article presents a clinical case of successful endovascular treatment of critical ischemia of the lower limb in an elderly patient with subsequent successful healing of trophic disorders. The modern possibilities of endovascular surgery for ligated great vessels are shown, and conclusions are drawn about treatment tactics for this pathology.

Keywords: critical ischemia, ligated artery, balloon angioplasty, stenting, repeated interventions, diabetes

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой ведущую причину смертности в западных странах, особенно среди возрастных пациентов [1]. Одним из наиболее важных факторов риска, широко признанным как независимый предиктор неблагоприятного исхода, является сахарный диабет [2]. Сахарный диабет поражает практически все сосуды, особенно периферические артерии нижних конечностей. Метаболические нарушения, сопровождающие диабет, ускоряют прогрессирование атеросклероза, из-за чего более 50% пациентов, страдающих диабетом, умирают в результате сердечно-сосудистых событий [3].

Хроническая ишемия нижних конечностей, одно из основных проявлений атеросклероза, представляет собой широко распространенное заболевание среди пациентов с сахарным диабетом и проявляется снижением дистанции безболевого ходьбы и высокой частотой развития сердечно-сосудистых событий в будущем [4].

Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности, — терминальная стадия заболевания периферических артерий, определяется такими клиническими симптомами, как боль в покое и/или трофические нарушения, и характеризуется высокими рисками потери конечности: согласно общенациональным данным по Германии ежегодная частота крупных ампутаций у пациентов с трофическими нарушениями (5 и 6 степень по Rutherford) составляет 10%, частота малых ампутаций — 15,5% в год [5]. Пациенты с данной патологией и сопутствующим сахарным диабетом представляют подгруппу с особенно высоким риском неблагоприятного исхода [6]. Коморбидность диабета особенно связана с медиасклерозом, который проявляется в артериях ниже колена [7]. Эти зачастую сложные и сильно кальцинированные поражения артерий труднодоступны как для открытых, так и для малоинвазивных хирургических вмешательств, что связано с достаточно плохими отдаленными результатами и высоким риском неблагоприятного исхода [8]. В связи с неудовлетворительными отдаленными результатами лечения данной когорты пациентов возрастает число повторных хирургических вмешательств и, как следствие, недостаточной эффективности реинтервенции [9]. При анализе данных русскоязычной и англоязычной литературы мы не нашли упоминаний об успешном эндоваскулярном лечении у пациентов с лигированной артерией.

Цель

Цель описания данного клинического случая — представить возможности эндоваскулярной хирургии при повторном хирургическом лечении пациентов пожилого возраста, страдающих хронической ишемией,

угрожающей потерей конечности, после неоднократных реконструкций артерий нижних конечностей и лигирования подколенной артерии.

Клинический случай

Пациентка 79 лет поступила в отделение сосудистой хирургии Александровской больницы г. Санкт-Петербурга в июне 2023 г. с жалобами на трофические нарушения I пальца правой стопы и послеоперационной раны голени в нижней трети, боли покоя правой нижней конечности. Из анамнеза: длительное время (более 20 лет) страдает сахарным диабетом 2-го типа. С августа 2021 г. отмечалось появление болей в нижних конечностях при ходьбе, в декабре 2022 г. ухудшение состояния — резкое появление болевого синдрома в покое. Пациентка госпитализирована в один из хирургических стационаров г. Санкт-Петербурга с диагнозом: «Тромбоз бедренно-подколенного артериального сегмента. Острая ишемия правой нижней конечности I степени». В январе 2023 г. предпринята попытка тромбэктомии с последующим аутовенозным шунтированием ниже щели коленного сустава. С клиническим улучшением пациентка выписана из стационара, в выписном эпикризе детальное описание хирургического вмешательства отсутствовало. С марта 2023 г. — ухудшение клинического состояния, появление трофических нарушений в области I пальца, а также в области послеоперационной раны голени правой нижней конечности. При повторной госпитализации в отделение сосудистой хирургии предпринята попытка эндоваскулярного вмешательства — реканализация, ангиопластика со стентированием бедренно-подколенного артериального сегмента, которая не увенчалась успехом. Ввиду пожилого возраста пациентки, наличия сопутствующих заболеваний и высокого риска летального исхода при повторном вмешательстве от открытого хирургического лечения было решено отказаться. Пациентка выписана из стационара с рекомендациями об ампутации правой нижней конечности на уровне верхней трети голени.

В августе 2023 г. пациентка госпитализирована в отделение сосудистой хирургии Александровской больницы с диагнозом: «облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Тромботическая окклюзия бедренно-подколенного сегмента. Попытка тромбэктомии из подколенной артерии, аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование справа от января 2023 г., попытка реканализации подколенной артерии от апреля 2023 г. Трофическая язва I пальца, медиальной поверхности головки I плюсневой кости правой стопы, области послеоперационной раны голени. W2I2F11». Из сопутствующих заболеваний внимание на себя обращает сахарный диабет

2-го типа, осложненный диабетической полинейропатией конечностей, нефропатией — хроническая болезнь почек С3а (скорость клубочковой фильтрации 50 мл/мин/1,73 м²); а также ишемическая болезнь сердца. Острый инфаркт миокарда от 2013, 2016, 2018 гг.

При поступлении предъявляет жалобы на боли покоя в правой нижней конечности, не купирующиеся приемом анальгетиков, трофические дефекты в области медиальной поверхности головки I плюсневой кости и послеоперационной раны правой голени.

При осмотре в условиях перевязочного кабинета обращает на себя внимание вальгусная деформация стопы, трофический дефект на I пальце правой стопы размерами 5×5 мм с ровными краями. По медиальной поверхности головки I плюсневой кости визуализируется трофический дефект округлой формы с ровными краями размерами 15×10 мм. По внутренней поверхности голени в дистальной трети отмечается послеоперационный трофический дефект с неровными краями размерами 50×20 мм (рис. 1, 2).



a



б

Рис. 1. Трофические нарушения при поступлении (*a, б*)



Рис. 2. Рентгенограмма стопы

При дообследовании пациентки по результатам лабораторных данных выявлена анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 96 г/л), признаки воспалительных изменений (количество лейкоцитов $10,5 \times 10^9/\text{л}$, содержание С-реактивного белка — 64 мг/л).

По данным инструментальных исследований:

ЭКГ: фибрилляция предсердий, нормосистолическая форма с частотой желудочковых сокращений 82 в минуту. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки гипертрофии левого желудочка.

ЭхоКГ: фракция выброса по Симпсон 44%, снижение глобальной сократимости за счет акинеза всех сегментов нижней стенки, базального и срединного сегментов боковой стенки левого желудочка. Дилатация левого предсердия 54 мм и правого предсердия 49 мм. Митральная недостаточность 2 степени, трикуспидальная недостаточность 2 степени.

Рентгенография правой стопы: вальгусная деформация стопы (рис. 2).

Данные КТ-ангиографии: tandemная окклюзия правой подколенной артерии, окклюзия артерий голени (рис. 3).

По результатам исследований мультидисциплинарным консилиумом в составе сосудистого хирурга,

рентгенэндоваскулярного хирурга, кардиолога принято решение о повторной попытке эндоваскулярного лечения.

Ход операции: под местной анестезией выполнена ретроградная пункция общей бедренной артерии. Проведена селективная ангиография, по данным которой визуализируется культя бедренно-подколенного шунта, tandemная окклюзия подколенной артерии выше щели и ниже щели коленного сустава, коллатеральное заполнение передней и задней большеберцовых артерий, замкнутая артериальная дуга стопы (рис. 4).

Первым этапом была предпринята попытка реканализации подколенной артерии, однако проведение проводника сквозь окклюзированный участок не увенчалось успехом из-за невозможности из-за непреодолимого препятствия на уровне сегмента P3 подколенной артерии. Принято решение о выполнении ретроградного доступа при помощи пункции передней большеберцовой артерии проводником, которая также не принесла результата (рис. 5).

После многочисленных попыток ante- и ретроградной реканализации выполнено проведение проводника в истинный просвет. Далее заведен баллонный катетер и выполнена преддилатация пораженного участка, при флюороскопии отмечалось неполное раскрытие баллонного катетера по типу «песочных часов» (рис. 6).

Данная ангиографическая картина характерна для «лигированной» подколенной артерии, что довольно редко встречается в клинической практике. При увеличении давления в шприце манометре до 26 атм. удалось полностью расправить подколенную артерию. При контрольной ангиографии — многочисленные диссекции подколенной артерии, не лимитирующие кровотока, быстрое антеградное заполнение передней большеберцовой артерии (рис. 7).

Клинически пациентка отмечала исчезновение болевого синдрома в покое. В раннем послеоперационном периоде пациентка получала двойную антиагрегантную терапию (аспирин 100 мг 1 раз в сутки, клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки) и антикоагулянтную терапию (гепарин 5000 ЕД 4 раза в сутки). Все препараты пациентка получала до хирургического вмешательства.

Однако, несмотря на удовлетворительный ангиографический результат и оптимальную терапию, спустя 12 ч после вмешательства пациентка отметила возобновление болей покоя. При выполнении ультразвукового исследования артерий выявлены реокклюзия подколенной артерии и отсутствие кровотока в передней большеберцовой артерии. Принято решение о выполнении экстренной ангиографии и определении дальнейшей тактики.

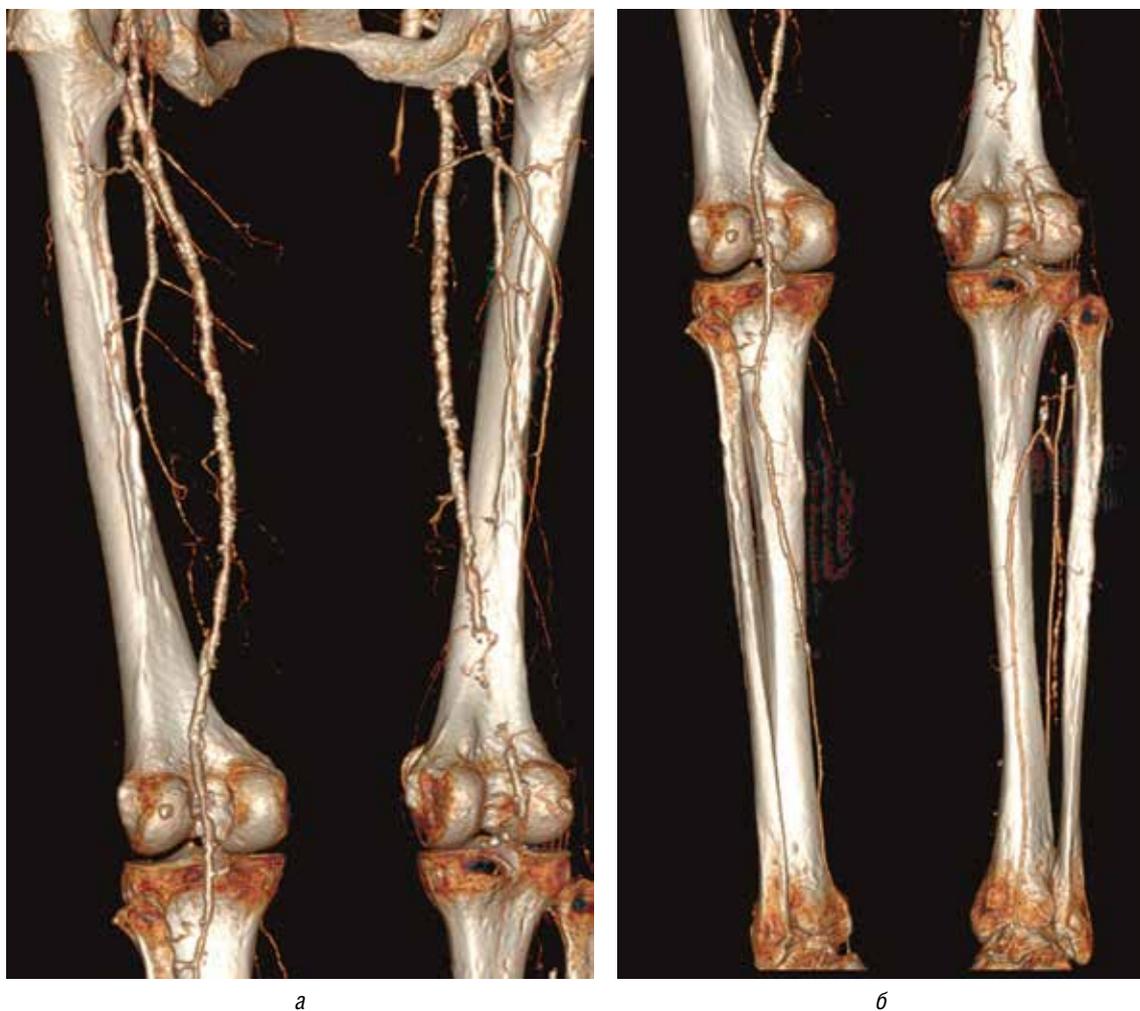


Рис. 3. МСКТ-ангиограмма в рамках предоперационного обследования (а, б)

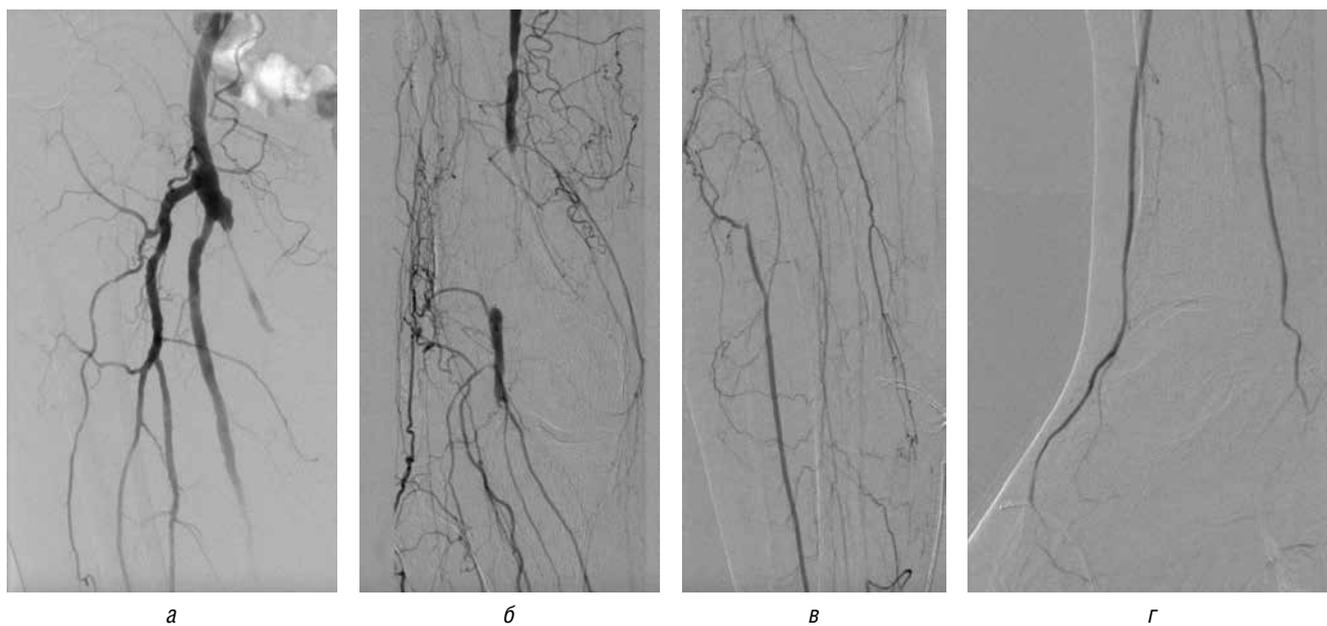


Рис. 4. Данные интраоперационной ангиографии (а–г)



Рис. 5. Данные ангиографии во время реканализации (а, б)



Рис. 6. Выполнение баллонной ангиопластики



Рис. 7. Состояние после баллонной ангиопластики

По данным интраоперационной ангиографии: окклюзия зоны реконструкции, коллатеральное заполнение передней большеберцовой артерии (рис. 8).

Принято решение о повторной баллонной ангиопластике и последующем стентировании подколенной артерии. Этапы операции и итоговая ангиограмма представлены на рис. 9.

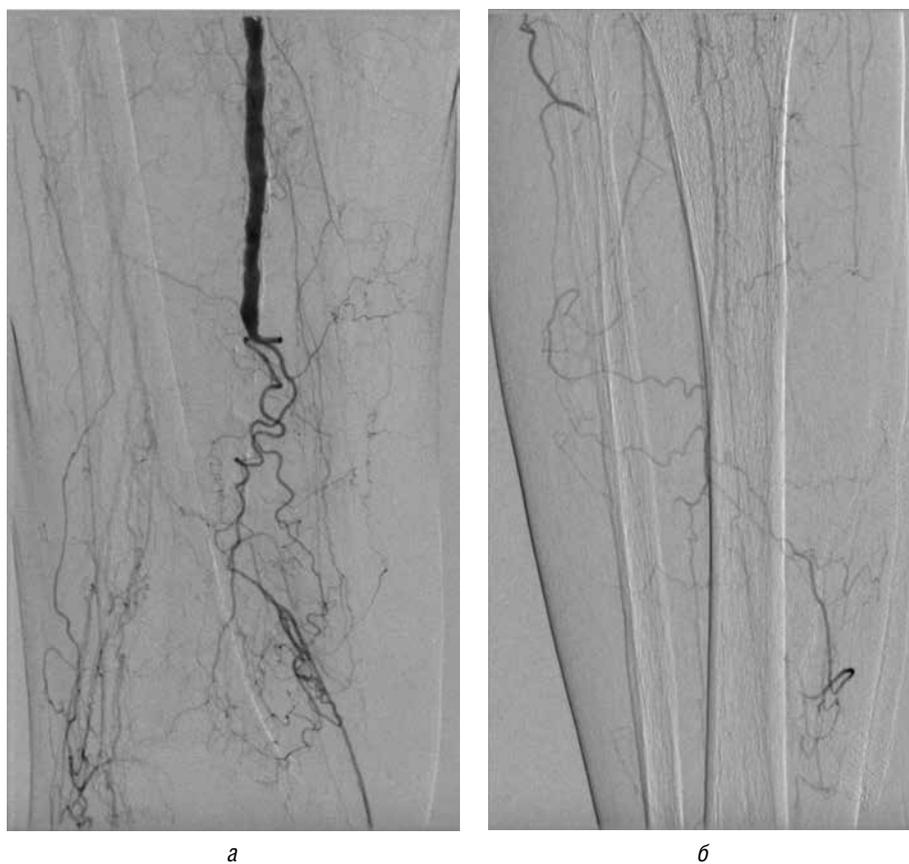


Рис. 8. Реокклюзия зоны реконструкции (а, б)

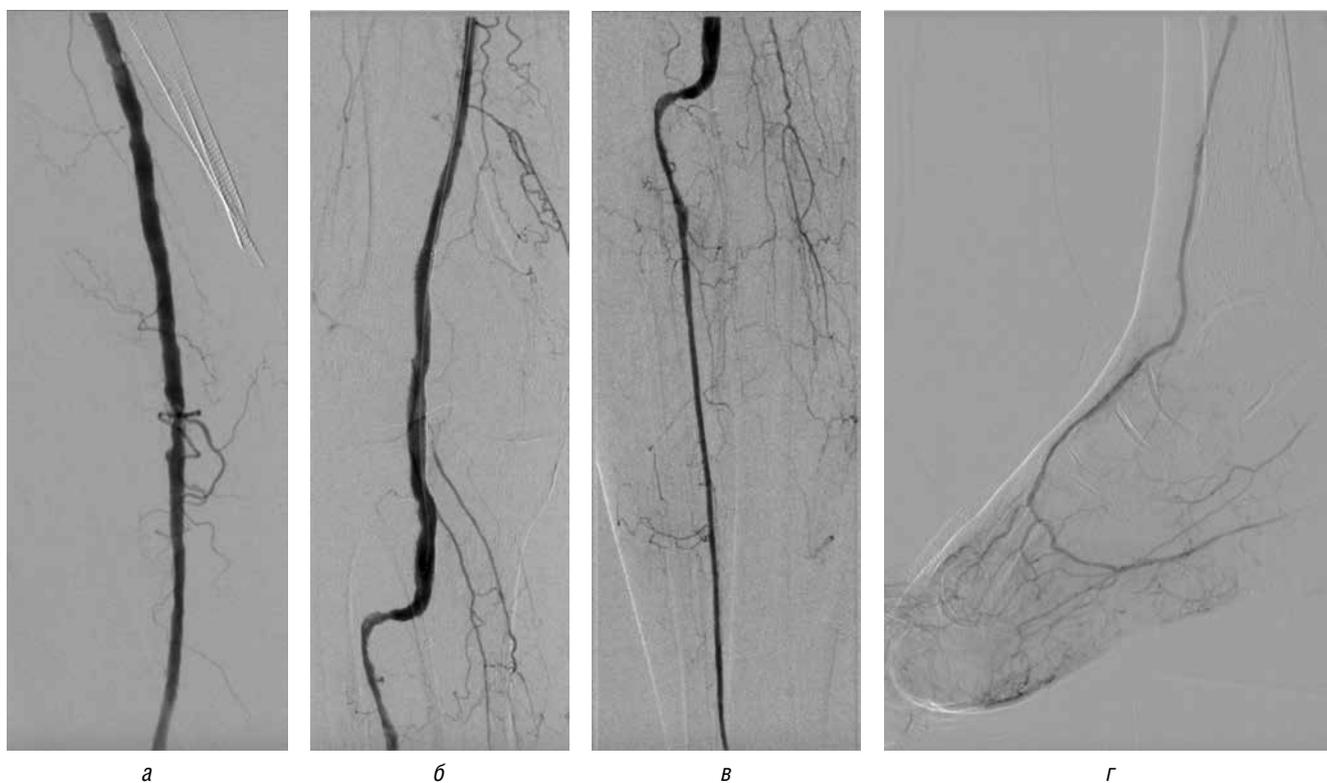


Рис. 9. Этапы операции (а–в); итоговая ангиограмма (г)



Рис. 10. Открытый этап операции (а, б)



Рис. 11. Итоговый результат (а, б)

Важно отметить, что при попытке аспирации тромботических масс они не были получены, что говорит о экстравазальной компрессии подколенной артерии лигатурами и отсутствии тромбоза зоны реконструкции. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. По данным контрольного ультразвукового исследования — магистральный кровоток по подколенной артерии, передней большеберцовой артерии, коллатеральный кровоток по задней большеберцовой артерии.

На следующем этапе лечения выполнено иссечение язвы I плюснефалангового сустава с краевой резекцией головки I плюсневой кости и ведение раны открытым путем (рис. 10).

В дальнейшем пациентке выполнялись установки системы вакуумного дренирования с постепенной дерматензией и сведением краев раны, в ходе чего удалось ушить рану полностью и добиться заживления раны и трофических нарушений (рис. 11).

Пациентка выписана из стационара на 35-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

По данным мировой литературы аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование ниже щели коленного сустава является достаточно эффективным методом лечения хронической ишемии, угрожающей потерей конечности, с частотой окклюзии кондукта в течение 5 лет после операции от 50 до 90% [10]. Во время вмешательства различные технические трудности вынуждают операционную бригаду применять такие методики, как лигирование поверхностной бедренной/подколенной артерии. При анализе как отечественной, так и зарубежной литературы нами

не было найдено каких-либо сообщений об успешном эндоваскулярном лечении окклюзии магистральных артерий после лигирования. Несмотря на то что такая техника встречается достаточно часто, в большинстве случаев она приводит к невозможности восстановления нативного русла при повторных вмешательствах. Учитывая современные возможности по лечению ишемии, угрожающей потерей конечности, сохранение артерий во время открытых вмешательств является важной составляющей лечения пациентов с артериальной патологией и оставляет возможность полноценного восстановления кровотока. Однако если лигирование артерий по каким-либо причинам необходимо, важно использовать рассасывающийся шовный материал. Описанный клинический случай показывает возможности современной эндоваскулярной хирургии при лечении пациентов с перевязанной подколенной артерией.

Важно знать, что при эндоваскулярном лечении в такой ситуации необходимо выполнение превентивного стентирования зоны перевязки артерии даже при отсутствии гемодинамически значимых диссекций/рестенозов. Также нельзя не упомянуть о важности преемственности при составлении медицинской документации и подробного описания хирургического лечения.

Выводы

Современные возможности эндоваскулярной хирургии позволяют выполнять повторные вмешательства даже при перевязанных магистральных сосудах и добиваться отличного результата у пожилых пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности и тяжелой сопутствующей патологией.

Список литературы

1. Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P., Ameriso S.F., Dalby A.J., Fish M.P., Fox K.A., Lipka L.J., Liu X., Nicolau J.C. et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.* 2012, 366: 1404–1413. doi: 10.1056/NEJMoa1200933.
2. Perrino C., Scudiero L., Petretta M.P., Schiattarella G.G., De Laurentis M., Icardi F., Magliulo F., Carotenuto G., Esposito G. Total occlusion of the abdominal aorta in a patient with renal failure and refractory hypertension: a case report. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace / Fondazione clinica del lavoro, IRCCS [and] Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio, Università di Napoli, Secondo ateneo* 2011, 76: 43–46.
3. Marciano C., Galderisi M., Gargiulo P., Acampa W., D'Amore C., Esposito R., Capasso E., Savarese G., Casaretti L., Lo Iudice F. et al. Effects of type 2 diabetes mellitus on coronary microvascular function and myocardial perfusion in patients without obstructive coronary artery disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2012, 39: 1199–1206. doi: 10.1007/s00259-012-2117-9.
4. Schiano V., Sirico G., Giugliano G., Laurenzano E., Brevetti L., Perrino C., Brevetti G., Esposito G. Femoral plaque echogenicity and cardiovascular risk in claudicants. *JACC Cardiovascular imaging* 2012; 5: 348–357. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.01.011.
5. Malyar N., Fürstenberg T., Wellmann J., Meyborg M., Lüders F., Gebauer K., Bunzemeier H., Roeder N., Reinecke H. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (34): 2706–2714. doi: 10.1093/eurheartj/eh288.
6. Marso S.P., Hiatt W.R. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (5): 921–929. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.065.
7. Rocha-Singh K.J., Zeller T., Jaff M.R. Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014; 83 (6): E212–E220. doi: 10.1002/ccd.25387.

8. Reinecke H., Unrath M., Freisinger E., Bunzemeier H., Meyborg M., Lüders F., Gebauer K., Roeder N., Berger K., Malyar N.M. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (15): 932–938. doi: 10.1093/eurheartj/ehv006.
9. Хохлов К.А., Козлов К.Л., Лебедево Е.О., Полякова В.О., Сараев Г.Б. Артериальный рестеноз: прошлое, настоящее, будущее. Кардиология: новости, мнения, обучение 2023; 11 (1; 32): 34–41 [Hohlov K.A., Kozlov K.L., Lebedenko E.O., Poljakova V.O., Saraev G.B. Arterial restenosis: past, present, future. *Kardiologija: novosti, mnenija, obuchenie* 2023; 11 (1; 32): 34–41 (In Russ.)].
10. Milasinovic D.Z., Sekulic D.B., Nikolic D.D. et al. Virtual ABI: A computationally derived ABI index for noninvasive assessment of femoro-popliteal bypass surgery outcome. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2021; 208: 106242. doi: 10.1016/j.cmpb.2021.106.

Поступила в редакцию 16.01.2024 г.

Сведения об авторах:

Кудрявцев Олег Игоревич — кандидат медицинских наук, врач-хирург рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Александровская больница»; 193312, Санкт-Петербург, пр. Солидарности, д. 4; e-mail: olegkudriavcev47@gmail.com; ORCID 0000-0003-1030-5337; SPIN 2189-5152;

Сусанин Николай Викторович — врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии СПб ГБУЗ «Александровская больница»; 193312, Санкт-Петербург, пр. Солидарности, д. 4; e-mail: nikolay1994.flash@gmail.com; ORCID 0000-0002-8374-1503; SPIN 3198-9837;

Яковлев Николай Николаевич — кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии СПб ГБУЗ «Александровская больница»; 193312, Санкт-Петербург, пр. Солидарности, д. 4; e-mail: yacovlevnn@mail.ru; ORCID 0000-0003-0980-4657; SPIN 9667-8347;

Завацкий Вячеслав Владимирович — врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением сосудистой хирургии СПб ГБУЗ «Александровская больница»; 193312, Санкт-Петербург, пр. Солидарности, д. 4; e-mail: v.v.zav@mail.ru; ORCID 0000-0002-9970-0415; SPIN 9538-1160;

Магафуров Владик Лирикович — врач сердечно-сосудистый хирург СПб ГБУЗ «Александровская больница»; 193312, Санкт-Петербург, пр. Солидарности, д. 4; e-mail: magafurov1997@list.ru; ORCID 000-0003-0036-0527;

Козлов Кирилл Ленарович — доктор медицинских наук, профессор первой кафедры и клиники усовершенствования врачей № 1 им. П.А. Куприянова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; руководитель отдела клинической патофизиологии — ведущий научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; 190961, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: kozlov_kl@mail.ru; ORCID 0000-0001-7257-5768; SPIN 4652-6062;

Церах Алексей Витальевич — ординатор первой кафедры и клиники усовершенствования врачей № 1 им. П.А. Куприянова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: cerah_leha@mail.ru; ORCID 0009-0000-7956-1115.

Новый подход к анализу результатов ПЭТ с ^{18}F -ДОФА в дифференциальной диагностике форм врожденного гиперинсулинизма

Л.Р. Климшина¹, К.Е. Санарова², А.А. Сухоцкая¹, И.Л. Никитина¹,
Л.Б. Митрофанова¹, В.Г. Баиров¹, И.А. Кельмансон¹, А.С. Красичков²,
Д.В. Рыжкова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)

A new approach to analyzing the results of PET with ^{18}F -DOPA for distinguishing congenital hyperinsulinism forms

L. Klimshina¹, K. Sanarova², A. Sukhotskaya¹, I. Nikitina¹, L. Mitrofanova¹,
V. Bairov¹, I. Kelmanson¹, A. Krasichkov², D. Ryzhkova¹

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg

²St. Petersburg Electrotechnical University

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Обоснование исследования. Определение формы врожденного гиперинсулинизма (ВГИ) является ключевым этапом ведения пациентов с этим жизнеугрожающим заболеванием. Существующие в настоящее время методы интерпретации результатов ПЭТ с ^{18}F -ДОФА в ряде случаев не являются достаточно информативными, что определяет поиск новых количественных характеристик ПЭТ-изображений для дифференциальной диагностики форм ВГИ. **Цель:** создание нового метода дифференциальной диагностики форм ВГИ с применением технологии искусственного интеллекта и внедрение его в клиническую практику. **Материалы и методы исследования.** В исследование включено 63 пациента, имеющих как результаты ПЭТ с ^{18}F -ДОФА, так и результаты гистологической верификации формы ВГИ. Все ПЭТ-изображения были обработаны с помощью программного модуля на основе искусственного интеллекта. Полученные новые количественные

характеристики ПЭТ изображений были сопоставлены с результатами традиционного анализа ПЭТ-изображений и с результатами гистологического исследования методом ROC-анализа. **Результаты исследования.** В ходе программной обработки ПЭТ-изображений был получен ряд новых количественных характеристик, среди которых наибольшими показателями чувствительности и специфичности обладал панкреатический цветовой коэффициент (ПЦК). Отрезным значением ПЦК, имеющим наилучшие характеристики, является значение 0,093 ($p < 0,001$; AUC 0,996; индекс Юдена 0,964; чувствительность 96,43%; специфичность 100%). При значении ПЦК менее 0,093 диагностируется диффузная форма ВГИ, значение ПЦК более 0,093 соответствует фокальной и атипичной форме ВГИ. **Заключение.** С применением нового программного модуля обработки ПЭТ-изображений был создан инструмент для дифференциальной диагностики форм ВГИ, основанный на определении нового количественного

индикатора, получившего название ПЦК. Значение ПЦК менее 0,093 свидетельствует о диффузной форме ВГИ, с высокой степенью чувствительности и специфичности позволяет дифференцировать диффузную форму ВГИ от фокальной и атипичной. Информативность нового количественного показателя ПЦК превосходит таковую традиционного панкреатического индекса (ПИ) в отношении дифференциальной диагностики форм ВГИ.

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм; гипогликемия; ПЭТ; ^{18}F -ДОФА; искусственный интеллект

Summary

Background. Determining the form of congenital hyperinsulinism (CHI) is a crucial step in managing patients with this life-threatening condition. Current methods for interpreting PET results with ^{18}F -DOPA are often insufficiently informative, prompting the search for new quantitative characteristics of PET images to aid in the differential diagnosis of CHI forms. **Aim.** Developing a novel method for distinguishing between forms of CHI using artificial intelligence technology and implementing it into clinical practice. **Methods.** The study included 63 patients who had both ^{18}F -DOPA PET results and histological verification of

CHI form. All PET-scans were processed using an artificial intelligence-based software module. The newly obtained quantitative PET-scan characteristics were compared with the results of traditional PET-scan analysis and histological examination findings using ROC analysis. **Results.** The software processing of PET images provided a series of new quantitative characteristics, among which the pancreatic color coefficient (PCC) exhibited the highest sensitivity and specificity indices. The optimal cut-off value for PCC is 0.093 ($p < 0.001$; AUC 0.996; Youden's Index 0.964; sensitivity 96.43%; specificity 100%). A PCC value less than 0.093 indicates diffuse form of CHI, while a PCC value more than 0.093 corresponds to focal and atypical CHI subtype. **Conclusion.** A new method for the differential diagnosis of CHI forms has been developed, based on artificial intelligence technology. A value of PCC less than 0.093 indicates a diffuse form of CHI, with a high degree of sensitivity and specificity enabling the differentiation of diffuse from focal and atypical forms. The informativeness of the new quantitative parameter surpasses that of the traditional pancreatic index in the differential diagnosis of CHI forms.

Keywords: congenital hyperinsulinism; hypoglycemia; PET-CT; ^{18}F -DOPA; artificial intelligence

Обоснование исследования

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) представляет собой тяжелое генетическое заболевание, характеризующееся персистирующей гипогликемией у детей раннего возраста. В основе ВГИ лежит неадекватная гиперсекреция инсулина бета-клетками поджелудочной железы вследствие различных генетических дефектов, реализующаяся клинически тяжелой гипокетотической гипогликемией [1]. В отличие от опухоли инсулиномы ВГИ морфологически проявляется ультраструктурной перестройкой и гиперплазией бета-клеток. Выделяют три морфологические формы ВГИ: фокальную, диффузную и атипичную. От формы зависит выбор метода лечения ВГИ: пациентам с фокальной формой показано проведение хирургического лечения, в результате которого пациенты имеют шанс на полное выздоровление. Пациентам с диффузной формой показана консервативная терапия, в случае фармакорезистентного течения заболевания — хирургическое лечение в объеме тотальной панкреатэктомии. В отношении атипичной формы тактика лечения может варьироваться [2]. Таким образом, определение формы ВГИ является важным этапом алгоритма ведения пациентов с данным заболеванием. Классические методы визуализации, такие как ультразвуковое ис-

следование, рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, в том числе с контрастным усилением, не позволяют определить форму ВГИ на предоперационном этапе ввиду отсутствия макроструктурных изменений поджелудочной железы. Начало XXI в. было ознаменовано революционным событием — внедрением в протокол ведения пациентов с ВГИ методов функциональной радионуклидной визуализации, что значительно преобразило исходы заболевания, считавшегося ранее безнадежным и неминуемо приводившим к инвалидизации детей с утратой интеллектуального потенциала [3].

В настоящее время общепринятым способом определения формы ВГИ является проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -дигидрокси-фенилаланином (^{18}F -ДОФА) с визуальной оценкой распределения радиофармпрепарата в поджелудочной железе, подкрепленной количественным анализом — расчетом панкреатического индекса (ПИ). ПИ рассчитывается как отношение максимального стандартизированного уровня накопления радиофармпрепарата (SUV_{max}) к следующему меньшему по значению стандартизированному уровню накопления радиофармпрепарата. Выбор наиболее информативных отрезных значений ПИ, позволяющих дифференцировать формы ВГИ, все еще остается предметом

обсуждения. Значение ПИ более 1,5 позволяет диагностировать фокальную форму ВГИ, значения менее 1,3 соответствуют диффузной форме ВГИ, значения от 1,3 до 1,5 являются неопределенными [4–6]. Группой ученых из Дании были предложены в качестве отрезной точки для диагностики фокальной формы ВГИ значения ПИ выше 1,44 [7]. Отечественными учеными в качестве отрезной точки в диагностике фокальной формы ВГИ ПИ было определено значения ПИ выше 1,31 [8]. По результатам исследования, проведенного группой авторов из США, было установлено, что визуальный анализ ПЭТ-изображения опытным радиологом является более достоверным способом оценки результатов ПЭТ с ^{18}F -ДОФА, чем существующий количественный анализ ПЭТ-изображений [9]. Таким образом, существующая в настоящее время система количественной оценки результатов ПЭТ с ^{18}F -ДОФА не является однозначной, что в ряде случаев приводит к удлинению диагностического этапа и даже установлению некорректного диагноза. В то же время визуальная оценка ПЭТ-изображений является субъективным методом и не позволяет использовать данный метод в качестве полноценного диагностического инструмента. Существующие сложности в дифференциальной диагностике форм ВГИ определили поиск новых количественных способов интерпретации результатов ПЭТ с ^{18}F -ДОФА.

Искусственный интеллект — это революционная технология, которая предполагает использование компьютеризированных алгоритмов для анализа сложных данных. Одним из наиболее перспективных клинических применений технологий искусственного интеллекта является область диагностической визуализации. Исследования по изучению применения технологий искусственного интеллекта в различных областях медицинской визуализации активно проводятся по всему миру, результаты внедрения данных технологий в клиническую практику многообещающи,

они демонстрируют высокую точность подобного анализа [10–12].

С учетом сохраняющихся проблем интерпретации результатов радиоизотопной дифференциальной диагностики форм ВГИ возможность применения технологий искусственного интеллекта представляется крайне перспективным инструментом ее оптимизации.

Цель исследования

Создание нового метода дифференциальной диагностики форм ВГИ с помощью ПЭТ с ^{18}F -ДОФА с применением технологии искусственного интеллекта для обработки изображения.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в дизайне наблюдательного сплошного нерандомизированного ретро- и проспективного исследования на базе клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова».

В исследование включено 63 пациента с подтвержденным диагнозом ВГИ. Критерии включения: наличие результата ПЭТ с ^{18}F -ДОФА, наличие морфологической верификации формы ВГИ, известный клинический исход заболевания по результатам динамического наблюдения в течение 6 мес после хирургического лечения.

Перед проведением ПЭТ с ^{18}F -ДОФА инсулиноstaticкая терапия отменялась как минимум за 3 сут до исследования. Процедура ПЭТ с ^{18}F -ДОФА сопровождалась анестезиологическим пособием. ПЭТ с ^{18}F -ДОФА проводилась в соответствии с международным стандартом, вводимая активность радиофармпрепарата определялась из расчета 4 МБк на 1 кг массы тела ребенка. Сбор данных ПЭТ осуществляли в статическом режиме по общепринятому протоколу: 1-й кадр длительностью 10 мин, который выполняли через 10 мин

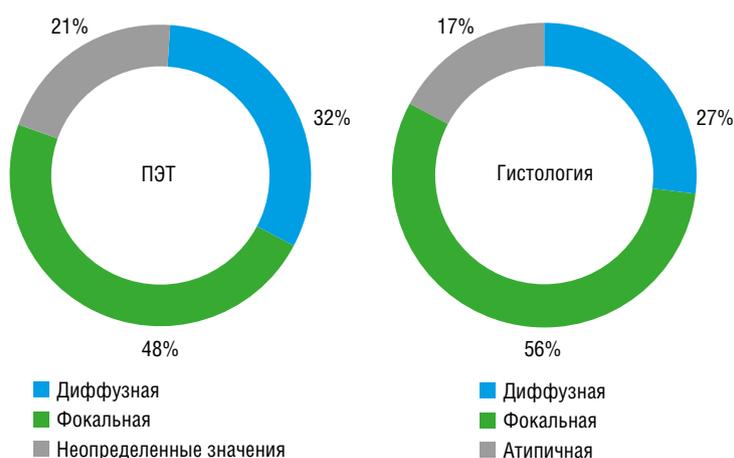


Рис. 1. Распределение пациентов по форме врожденного гиперинсулинизма по результатам позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ДОФА в зависимости от результатов гистологического исследования

после введения ^{18}F -ДОФА, 2-й кадр длительностью 10 мин, который выполняли через 30 мин после введения ^{18}F -ДОФА, 3-й кадр длительностью 10 мин, который выполняли через 40 мин после введения ^{18}F -ДОФА, и 4-й кадр длительностью 10 мин, который выполняли через 50 мин после введения ^{18}F -ДОФА. С целью снижения лучевой нагрузки на пациента КТ проводили в низкодозовом режиме для последующего выполнения коррекции ПЭТ-изображения на ослабление фотонной энергии излучения. Заключение по результатам ПЭТ с ^{18}F -ДОФА проводилось стандартным методом: с помощью расчета ПИ и визуальной оценкой изображения врачом-радиологом. Пациентам, у которых была диагностирована фокальная форма ВГИ, а также пациентам с фармакорезистентными нефокальными формами ВГИ было показано хирургическое лечение. В ходе операции проводилась экспресс-биопсия, после операции выполнялась гистологическая верификация формы заболевания.

По результатам ПЭТ с ^{18}F -ДОФА значения ПИ более 1,5 (соответствующие фокальной форме) имели 30 пациентов; значения ПИ менее 1,3 (соответствующие диффузной форме) имели 20 пациентов; неопределенные значения ПИ в диапазоне от 1,3 до 1,5 обнаружены у 13 пациентов. По результатам гистологического исследования фокальная форма диагностирована у 35 пациентов, диффузная — у 17, атипичная — у 11 (рис. 1).

При сопоставлении результатов ПЭТ с ^{18}F -ДОФА с результатами гистологического исследования и клинического исхода через 6 мес и более после проведенного хирургического лечения установлено, что в ряде случаев данные ПЭТ с ^{18}F -ДОФА расходились с данными гистологического исследования и клинического исхода, результаты представлены в табл. 1.

Для реализации поставленной цели исследования был разработан программный модуль для анализа ПЭТ-изображений на основе искусственного интеллекта, зарегистрированный в Госреестре программ для ЭВМ 06.12.2022, Свидетельство № 2022683630. В основе работы программного модуля лежит сегментация загруженного ПЭТ-изображения по параметрам яркости и цвета, отражающим степень накопления радиофармпрепарата. Изображение представляет собой двумерную матрицу, в которой каждый элемент является пикселем с заданной интенсивностью, яркостью и цветом. Задача сегментации заключается в поиске групп пикселей, характеризующих определенный тип объекта (поджелудочная железа, ее части, очаг накопления радиофармпрепарата, почки, печень и др.), для их разграничения и вычленения интересующего объекта. Процесс сегментации изображен на рис. 2.

Для программной обработки проводилась подготовка ПЭТ-изображений в цветовой шкале Rainbow, в проекции максимальной интенсивности изображения извлекались из компьютера специалиста и загружались в программный модуль. Для описания свойств анализируемого изображения на основании яркости и цвета изображения использовались такие количественные характеристики, как математическое ожидание (средний уровень яркости); дисперсия (разброс распределения значений яркости изображения вокруг среднего значения); контраст изображения (отношение разности к сумме максимального и минимального значения яркости).

На основе полученных значений строился трехмерный график, отражающий расположение максимума цветового тона. Для фокальной формы ВГИ характерен пик оранжевого или красного цвета, диффузная

Таблица 1

Пациенты с несоответствием результатов позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ДОФА результатам гистологического исследования и клинического исхода

Пациент	Панкреатический индекс	Гистологическое заключение	Генетика	Клинический исход через 6 и более месяцев после лечения
1	1,03	Фокальная форма	Не обнаружено	Выздоровление
2	1,22	Фокальная форма	Гетерозиготный вариант в гене <i>ABCC8</i>	Выздоровление
3	1,2	Фокальная форма	Не обнаружено	Выздоровление
4	1,84	Атипичная форма	Гетерозиготный вариант в гене <i>ABCC8</i>	Выздоровление
5	2,06	Атипичная форма	Не делали	Выздоровление
6	2,07	Атипичная форма	Не делали	Выздоровление
7	1,87	Атипичная форма	Гетерозиготный вариант в гене <i>ABCC8</i>	Выздоровление
8	2,97	Атипичная форма	Гетерозиготный вариант в гене <i>ABCC8</i>	Выздоровление
9	1,57	Атипичная форма	Гетерозиготный вариант в гене <i>ABCC8</i>	Выздоровление
10	1,87	Диффузная	Гомозиготный вариант в гене <i>KCNJ11</i> . Гетерозиготный вариант в гене <i>HNF4A</i>	Сахарный диабет

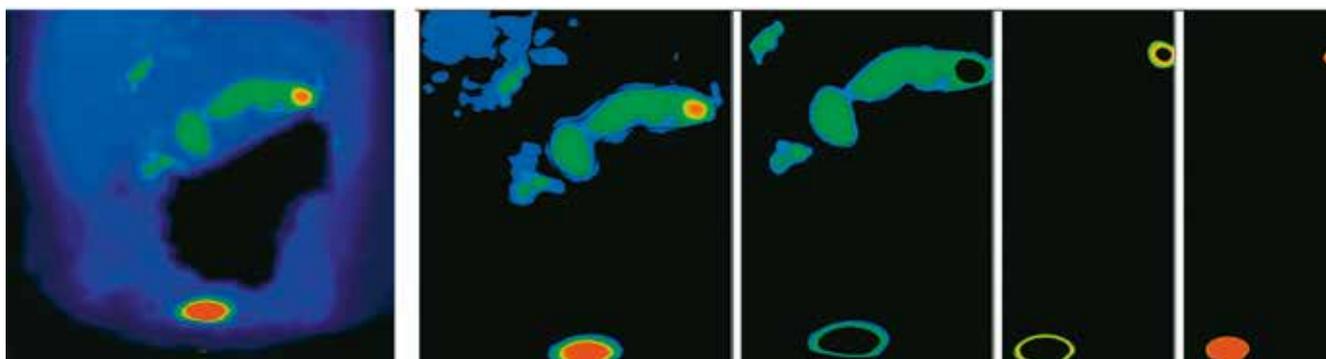


Рис. 2. Процесс сегментации ПЭТ-изображения (фокальная форма врожденного гиперинсулинизма)

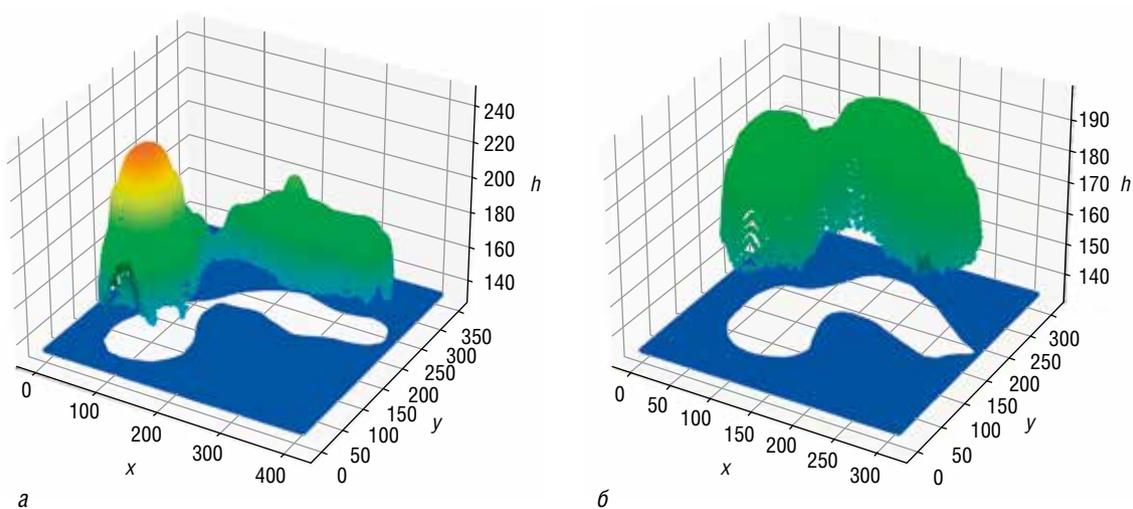


Рис. 3. Построение 3D-моделей: а — фокальная форма; б — диффузная форма врожденного гиперинсулинизма

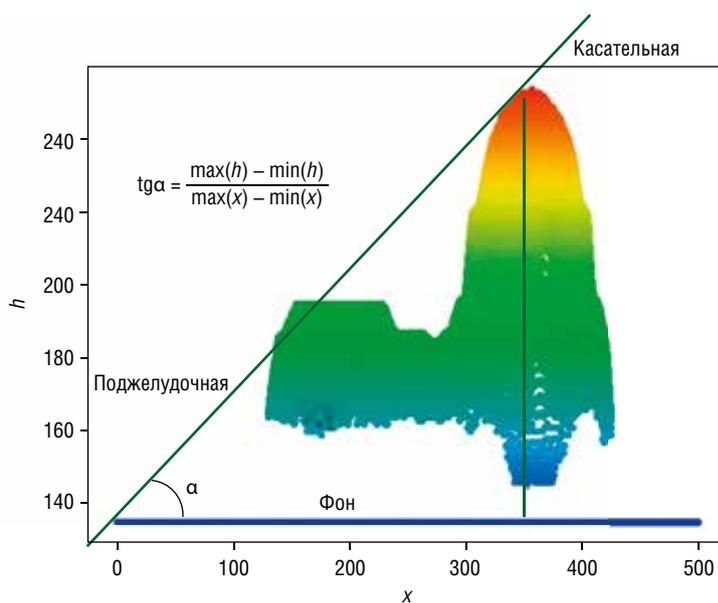


Рис. 4. Определение тангенса угла наклона (панкреатического цветового коэффициента)

форма ярко выраженного пика не имеет, результаты представлены на рис. 3.

После определения значения максимума цветового тона производится расчет еще одного количественного параметра ПЭТ-изображения — тангенса угла наклона к оси абсцисс:

$$\text{tg}(\alpha) = \frac{\max(h) - \min(h)}{\max(x_h) - \min(x)}$$

Тангенс, или панкреатический цветовой коэффициент (ПЦК), представляет собой отношение значения максимума цветового тона к расстоянию от начала координат до положения максимума цветового тона. Схематичное изображение этого параметра представлено на рис. 4.

Полученные новые количественные характеристики изображений статистически обработаны с применением программного обеспечения Jamovi. Методом статистической валидации полученных параметров избран ROC-анализ для определения наиболее информативных показателей в отношении дифференциальной диагностики формы ВГИ. Референсным исследованием в отношении установления морфологической формы ВГИ и окончательного диагноза являлось гистологическое заключение, подтвержденное оценкой клинического исхода заболевания при наблюдении за пациентами в течение более 6 мес.

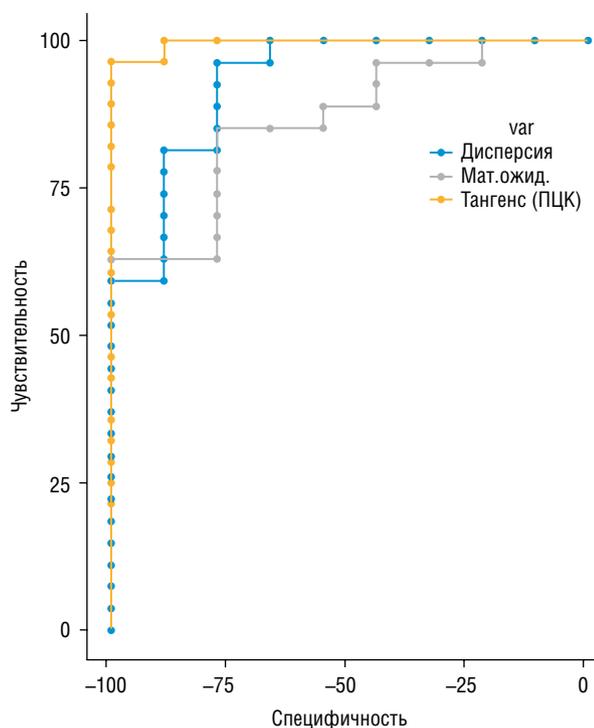


Рис. 5. Комбинированный ROC-анализ новых математических характеристик ПЭТ-изображений при сравнении диффузной и фокальной формы врожденного гиперинсулинизма

Результаты и их обсуждение

Для каждого нового количественного индекса, полученного в результате программной обработки ПЭТ-изображений, были построены ROC-кривые с расчетом площади под ROC-кривой — AUC (Area under the ROC-curve) и определением чувствительности и специфичности для каждого из параметров. Сравнение информативности количественных характеристик производилось в трех группах пациентов с различными морфологическими вариантами ВГИ (между фокальной и диффузной; между диффузной и атипичной; между фокальной и атипичной). По результатам анализа установлено, что наиболее информативным параметром является ПЦК, при этом отрезным значением тангенса, имеющим наилучшие характеристики, является значение 0,093 ($p < 0,001$; AUC 0,996; индекс Юдена 0,964; чувствительность 96,43%; специфичность 100%). Такие показатели, как математическое ожидание, дисперсия, максимальное значение яркости, при дифференциальной диагностике фокальной и диффузной форм уступали по информативности (рис. 5).

Следующим этапом проведен сравнительный ROC-анализ наиболее информативного среди новых количественных параметров — ПЦК с традиционным количественным методом определения формы ВГИ — ПИ. Значения ПЦК в отношении дифференциальной

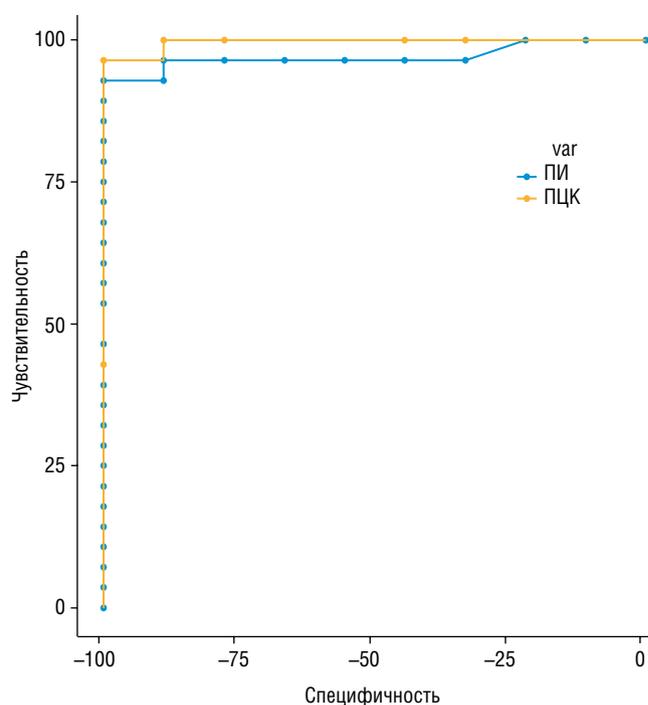


Рис. 6. Сравнительный ROC-анализ показателей панкреатического цветового коэффициента и панкреатического индекса при диффузной и фокальной форме врожденного гиперинсулинизма

Таблица 2

Таблица сопряженности, приложение к ROC-анализу показателей панкреатического цветового коэффициента (тангенс) — сравнение диффузной и фокальной форм

Показатель	Морфологически диффузная	Морфологически фокальная
Панкреатический цветовой коэффициент менее 0,093 (диффузная форма)	9 (истинно отрицательные)	0 (ложноположительные)
Панкреатический цветовой коэффициент более 0,093 (фокальная форма)	1 (ложноотрицательные)	27 (истинно положительные)

диагностики фокальной и диффузной формы достоверно ($p < 0,001$) демонстрировали высокие значения чувствительности и специфичности (AUC 0,996; индекс Юдена 0,964; чувствительность 96,43%; специфичность 100%), в то время как традиционный количественный индикатор — ПИ — имел следующие характеристики ($p < 0,001$; AUC 0,970; индекс Юдена 0,929; чувствительность 92,86%; специфичность 100%). Таким образом, тангенс в сравнении с панкреатическим индексом продемонстрировал более высокую чувствительность

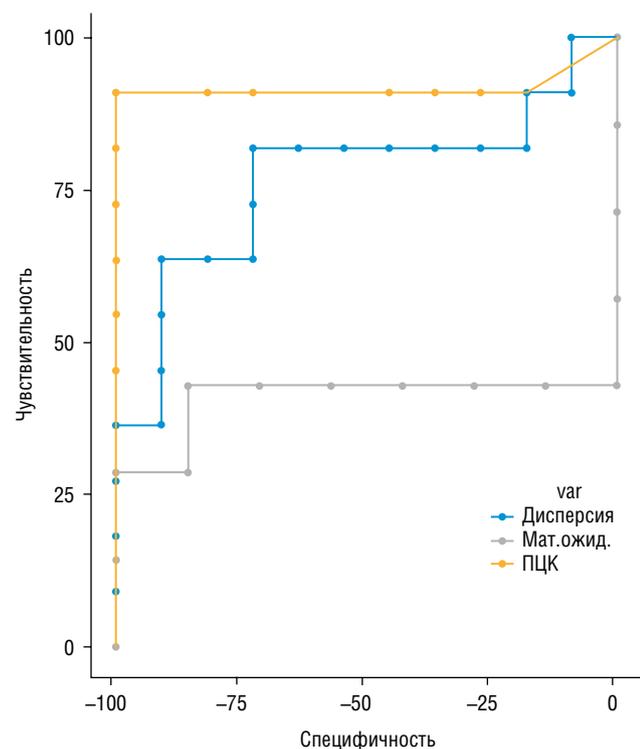


Рис. 7. Комбинированный ROC-анализ новых математических характеристик ПЭТ-изображений при сравнении диффузной и атипичной формы панкреатического цветового коэффициента

при сопоставимой специфичности в отношении дифференциальной диагностики фокальной и диффузной формы ВГИ. Данные представлены на рис. 6 и в табл. 2. Установлено, что значение ПЦК $\geq 0,093$ свидетельствует о фокальной форме ВГИ, в то время как более низкие значения индекса были определены у пациентов, имеющих диффузную форму ($p < 0,001$; AUC 0,996; индекс Юдена 0,964; чувствительность 96,43%; специфичность 100%).

Следующим этапом проведен анализ в группе атипичной формы ВГИ в сопоставлении с диффузной формой. Величина ПЦК оказалась более информативной и в дифференциальной диагностике атипичной и диффузной форм ВГИ, при этом значение наиболее показательной отрезной точки совпало с таковым при дифференциальном анализе фокальной формы с диффузной и составило 0,093 ($p < 0,001$; AUC 0,917; индекс Юдена 0,909; чувствительность 90,91%; специфичность 100%). Результаты сравнительного анализа новых количественных характеристик изображения представлены на рис. 7.

При проведении сравнительного ROC-анализа показателей ПЦК и ПИ при атипичной и диффузной форме было установлено, что величина ПЦК в значении 0,093 несколько превосходит по информативности ПИ ($p < 0,001$; AUC 0,917; индекс Юдена 0,909; чувствительность 90,91%; специфичность 100%) — рис. 8.

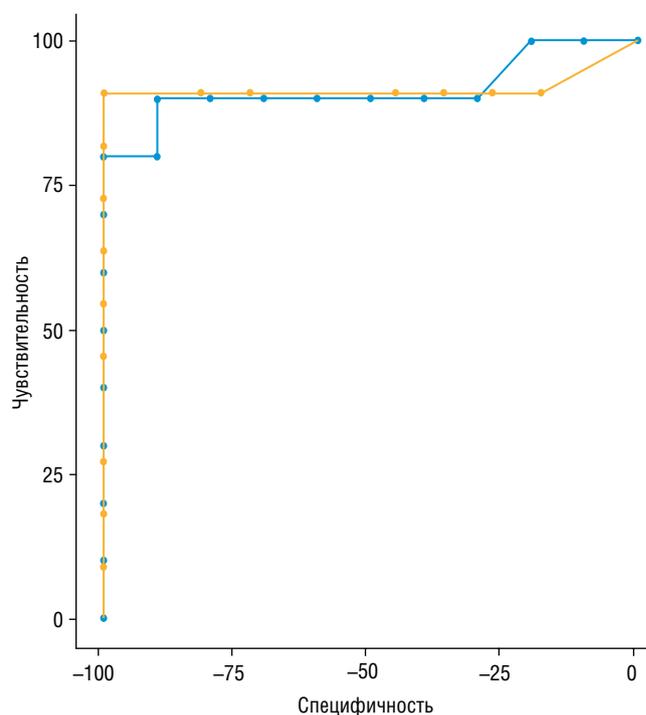


Рис. 8. Сравнительный ROC-анализ показателей панкреатического цветового коэффициента и панкреатического индекса при диффузной и атипичной форме врожденного гиперинсулинизма

Аналогичный анализ был проведен в отношении дифференциальной диагностики фокальной и атипичной форм ВГИ. По результатам статистической обработки данных было установлено, что количественные характеристики ПЭТ-изображений при фокальной и атипичной формах достоверных различий не имеют ($p=0,249$). Таким образом, установлено, что отрезной точкой ПЦК для диагностики диффузной формы ВГИ является значение ПЦК менее 0,093; применение этого индикатора с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет дифференцировать диффузную форму ВГИ от фокальной и атипичной. В отношении атипичной формы ВГИ, ранее считавшейся по своим характеристикам более близкой к диффузной и объединявшейся с диффузной формой в группу «нефокальных» форм, более оправдан подход, сходный с подходом к фокальной форме, что подтверждается результатами клинического исхода — 73% пациентов с атипичной формой ВГИ имели выздоровление в исходе хирургического лечения. Для определения наиболее информативного временного интервала сканирования были проанализированы количественные характеристики ПЭТ-изображения на всех минутах исследования. Методом анализа повторных измерений ANOVA было установлено статистически достоверное различие в значении показателей панкреатического цветового коэффициента на

10-й минуте (1-й кадр) в сравнении с изображениями, полученными на 30-й минуте (2-й кадр), на 40-й минуте (3-й кадр) и на 50-й минуте (4-й кадр) ($p < 0,001$). Полученный результат представлен на рис. 9.

Таким образом, наиболее информативным и показательным для определения формы ВГИ является анализ ПЭТ-изображения, полученной на 10-й минуте

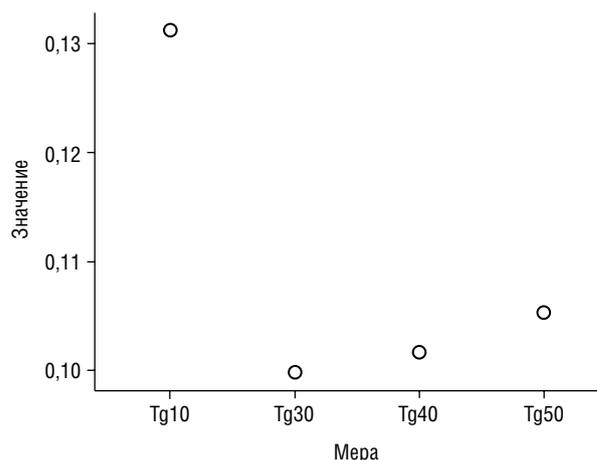


Рис. 9. Медиана значений панкреатического цветового коэффициента (тангенса) на различных минутах сканирования.

Примечание: Tg10 — ПЦК на 10-й минуте; Tg30 — ПЦК на 30-й минуте; Tg40 — ПЦК на 40-й минуте; Tg50 — ПЦК на 50-й минуте сканирования

Таблица 3

Результаты применения нового метода интерпретации ПЭТ-изображений в неоднозначных случаях

Пациент	Генетика	Панкреатический индекс	Панкреатический цветовой коэффициент	Морфология	Исход
1	Нет данных	1,31	0,119	Фокальная	Выздоровление
2	Патологических вариантов не обнаружено	1,01	0,107	Фокальная	Выздоровление
3	Патологических вариантов не обнаружено	1,03	0,105	Фокальная	Выздоровление
4	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии, унаследованный от отца	1,42	0,095	Фокальная	Выздоровление
5	Нет данных	1,2	0,094	Фокальная	Выздоровление
6	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии, унаследованный от отца	1,49	0,093	Фокальная	Выздоровление
7	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии, унаследованный от отца	1,43	0,107	Фокальная	Выздоровление
8	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии, унаследованный от отца	1,45	0,101	Фокальная	Выздоровление
9	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии, унаследованный от отца	1,4	0,095	Фокальная	Выздоровление
10	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии	1,36	0,172	Фокальная	Выздоровление
11	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии	1,36	0,153	Фокальная	Выздоровление
12	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии	1,41	0,106	Фокальная	Выздоровление
13	Патогенный вариант в гене <i>ABCC8</i> в гетерозиготном состоянии	1,32	0,103	Фокальная	Выздоровление

Примечание: цветом выделены пациенты, у которых применение новой технологии позволило корректно установить форму ВГИ проспективно.

сканирования; параметры ПЭТ-изображения на данном временном промежутке статистически достоверно отличаются от таковых, определенных на более поздних минутах сканирования. Новая технология интерпретации результатов ПЭТ с ^{18}F -ДОФА была применена в ретроспективном и проспективном определении формы ВГИ. В ряде спорных случаев с помощью нового метода диагностики была корректно установлена форма ВГИ, что было подтверждено по результатам гистологического исследования и по клиническому исходу заболевания. Результаты применения новой технологии программной обработки ПЭТ изображений с расчетом ПЦК представлены в табл. 3.

Заключение

Определение формы ВГИ на предоперационном этапе в настоящее время все еще представляет диагностическую сложность. Неоднозначность существующих методов интерпретации результатов радиоизотопного исследования в некоторых случаях приводит к удлинению диагностического этапа ведения пациентов с ВГИ, увеличивая риск развития тяжелых гипогликемий у детей раннего возраста. Это определяет важность

исследований, направленных на совершенствование подходов к дифференциальной диагностике морфологических форм ВГИ, в том числе с помощью внедрения интеллектуальных систем диагностики, что позволит сократить влияние человеческого фактора, увеличить скорость и эффективность обработки ПЭТ-изображений и в конечном итоге обеспечит оптимизацию ведения пациентов с этой жизнеугрожающей патологией. По результатам проведенного исследования установлено, что определение ПЦК на 10-й минуте сканирования является точным диагностическим критерием, позволяющим дифференцировать формы ВГИ, в частности, дифференцировать диффузную форму от фокальной и атипичной. Значение ПЦК $\geq 0,093$ соответствует фокальной или атипичной форме ВГИ, при значении ПЦК $\geq 0,093$ диагностируют диффузную форму ВГИ.

На основании полученных результатов был разработан новый алгоритм интерпретации результатов ПЭТ с ^{18}F -ДОФА с применением программного модуля на основе искусственного интеллекта, который может быть внедрен в клиническую практику для определения формы врожденного гиперинсулинизма, при этом наиболее информативным является анализ ПЭТ-изображения, полученной на 10-й минуте исследования.

Список литературы

- Güemes M., Rahman S.A., Kapoor R.R., Flanagan S., Houghton J.A.L., Misra S., Oliver N., Dattani M.T., Shah P. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020 Dec; 21 (4): 577–597. doi: 10.1007/s11154-020-09548-7; PMID: 32185602; PMCID: PMC7560934.
- Giri D., Hawton K., Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2021 Sep 21; 35 (3): 279–296. doi: 10.1515/jpem-2021-0369. PMID: 34547194.
- Thornton P.S., Stanley C.A., De Leon D.D. Congenital Hyperinsulinism: An Historical Perspective. *Horm Res Paediatr* 2022; 95 (6): 631–637. doi: 10.1159/000526442. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36446321.
- States L.J., Saade-Lemus S., De Leon D.D. 18-F-L 3,4-Dihydroxyphenylalanine PET/Computed Tomography in the Management of Congenital Hyperinsulinism. *PET Clin.* 2020 Jul; 15 (3): 349–359. doi: 10.1016/j.cpet.2020.03.004. PMID: 32498990.
- States L.J., Davis J.C., Hamel S.M., Becker S.A., Zhuang H. ^{18}F -Fluoro-L-Dopa PET/CT Imaging of Congenital Hyperinsulinism. *J. Nucl. Med.* 2021 Jul; 62 (Suppl. 2): 51S–56S. doi: 10.2967/jnumed.120.246033. PMID: 34230074.
- Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение: дис. ... д-ра мед. наук. 2019: 311 [Melikjan M.A. Congenital hyperinsulinism: molecular basis, clinical features and personalized treatment. Dissertacija doktora medicinskih nauk. 2019: 311 (In Russ.)].
- Christiansen C.D., Petersen H., Nielsen A.L., Detlefsen S., Brusgaard K., Rasmussen L., Melikyan M., Ekström K., Globa E., Rasmussen A.H., Hovendal C., Christesen H.T. ^{18}F -DOPA PET/CT and ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018 Feb; 45 (2): 250–261. doi: 10.1007/s00259-017-3867-1. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29116340; PMCID: PMC5745571.
- Губаева Д.Н. Фокальная форма врожденного гиперинсулинизма: клиническая, молекулярно-генетическая, радиоизотопная (ПЭТ с ^{18}F -ДОФА) и гистологическая диагностика: дис. ... канд. мед. наук. 2020: 118 [Gubaeva D.N. Focal form of congenital hyperinsulinism: clinical, molecular genetic, radioisotope (PET with ^{18}F -DOPA) and histological diagnosis. Dissertacija kandidata medicinskih nauk. 2020: 118 (In Russ.)].
- Garg P.K., Putegnat B., Truong L., Reynolds C., Sanchez I., Nedrelow J.K., Uffman J., Lokitz S.J., Nazih R., Garg S., Thornton P.S. Visual interpretation, not SUV ratios, is the ideal method to interpret 18F-DOPA PET scans to aid in the cure of patients with focal congenital hyperinsulinism. *PLoS One* 2020 Oct 27; 15 (10): e0241243. doi: 10.1371/journal.pone.0241243. PMID: 33108363; PMCID: PMC7591017.
- Sitek A., Ahn S., Asma E., Chandler A., Ihsani A., Prevrhal S., Rahmim A., Saboury B., Thielemans K. Artificial Intelligence in PET: An Industry Perspective. *PET Clin.* 2021 Oct; 16 (4): 483–492. doi: 10.1016/j.cpet.2021.06.006. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34353746.
- Wei L., El Naqa I. Artificial Intelligence for Response Evaluation With PET/CT // *Semin. Nucl. Med.* 2021 Mar; 51 (2): 157–169. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2020.10.003. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33509372; PMCID: PMC8099153.
- Veziroglu E.M., Farhadi F., Hasani N., Nikpanah M., Roschewski M., Summers R.M., Saboury B. Role of Artificial Intelligence in PET/CT Imaging for Management of Lymphoma. *Semin. Nucl. Med.* 2023 May; 53 (3): 426–448. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2022.11.003. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36870800.

Поступила в редакцию 28.01.2024 г.

Сведения об авторах:

Климшина Лейла Рамзановна — ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета, врач — детский эндокринолог ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: sarale723@gmail.com; ORCID 0000-0002-2752-861X; SPIN 5536-4623;

Санарова Ксения Евгеньевна — магистр по направлению «Инфокоммуникационные технологии и системы связи» кафедры радиотехнических систем ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет “ЛЭТИ” им. В.И. Ульянова (Ленина)»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5, лит. Ф; лаборант-исследователь ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: kse.sanarova@gmail.com; ORCID 0000-0002-2311-7338; SPIN 5186-6212;

Сухоцкая Анна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая отделением детской хирургии пороков развития для новорожденных и детей раннего возраста ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID 0000-0002-8734-2227; e-mail: dxirurgia@mail.ru;

Никитина Ирина Леоровна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой Института медицинского образования, заведующая НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: nikitina0901@gmail.com; ORCID 0000-0003-4013-0785; SPIN 7707-4939;

Митрофанова Любовь Борисовна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ патоморфологии ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: lubamitr@yandex.ru; ORCID 0000-0003-0735-7822; SPIN 9552-8248;

Баиров Владимир Гиреевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии с клиникой, руководитель и главный научный сотрудник НИЛ хирургии врожденной и наследственной патологии ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: vbairov@gmail.com; ORCID 0000-0002-8446-830X;

Кельмансон Игорь Александрович — профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: iakelmanson@hotmail.com; ORCID 0000-0002-4449-2786; SPIN 4694-7664;

Красичков Александр Сергеевич — доктор технических наук, профессор кафедры радиотехнических систем ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет “ЛЭТИ” им. В. И. Ульянова (Ленина)»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5, лит. Ф; e-mail: krass33@mail.ru; ORCID 0000-0002-8120-329; SPIN 5778-3332;

Рыжкова Дарья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий Института медицинского образования, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики Института онкологии и гематологии ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: d_ryjkova@mail.ru; ORCID 0000-0002-7086-9153; SPIN 7567-6920.

Взаимосвязь локализации эндометриоидных очагов при МРТ и возникновения рецидива синдрома тазовых болей у пациенток с наружным генитальным эндометриозом

К.Д. Марченко, А.Г. Граматикова, О.В. Лукина, Е.В. Бубнова, В.Ф. Беженарь

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Correlation between MR-semiotics and relapse of pelvic pain syndrome in patients with external genital endometriosis

K. Marchenko, A. Gramatikova, O. Lukina, E. Bubnova, V. Bezhenar

Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Введение. Эндометриоз — патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию вне полости матки. Эндометриоз проявляется изнурительными болезненными симптомами. Несмотря на лечение, сохранение и рецидивирование симптомов эндометриоза достаточно распространено. Для планирования лечения необходима диагностическая визуализация. **Цель:** определить наличие взаимосвязи локализации очагов наружного генитального эндометриоза и возникновения рецидива синдрома тазовых болей. **Материалы и методы.** Проведен ретро- и проспективный анализ МР-исследований органов малого таза у 80 пациенток с синдромом тазовых болей, возраст от 24 до 39 лет. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В исследовании принимали участие пациентки с различными локализациями наружного генитального эндометриоза: эндометриоз яичников, стенок тазовой брюшины, широких связок матки, заднего компартмента таза, прямой кишки с признаками глубокой и поверхностной инвазии последней.

Результаты. Не была выявлена статистически значимая взаимосвязь между эндометриозом яичников и рецидивом синдрома тазовых болей через 6 мес ($p=0,574$). Получена статистически значимая взаимосвязь между наличием у пациентов эндометриоидных имплантов в позадиматочном пространстве и рецидивом синдрома тазовых болей ($p < 0,001$). Получена статистически значимая взаимосвязь между глубиной инвазии стенки прямой кишки при эндометриозе позадиматочного пространства между рецидивом синдрома тазовых болей ($p < 0,001$). Выявлена статистически значимая взаимосвязь между рецидивом синдрома тазовых болей и эндометриозом тазовой брюшины ($p=0,018$) и эндометриозом широкой связки матки ($p=0,03$). **Заключение.** По данным нашего исследования наиболее склонными к рецидивированию синдрома тазовых болей локализациями эндометриоза по данным МРТ являлись: эндометриоз позадиматочного пространства, эндометриоз тазовой брюшины, широкой связки матки, эндометриоз стенки прямой кишки. Кроме того, выявлена статистически значимая взаимосвязь между глубиной инвазии кишки и рецидивом синдрома тазовых болей.

Ключевые слова: эндометриоз, наружный генитальный эндометриоз, МРТ органов малого таза, синдром тазовых болей

Summary

Introduction. Endometriosis is a pathological process when tissue similar by morphological and functional properties to the endometrium located outside the uterine cavity. Endometriosis presents with debilitating painful symptoms. Despite treatment, persistence and recurrence of symptoms of endometriosis is common. Diagnostic imaging is essential for treatment planning. **Clinical manifestation.** To determine the relationship between the localization of foci of external genital endometriosis and relapse of pelvic pain syndrome. **Materials and methods.** A retro- and prospective analysis of MRI examinations of the pelvic organs in 80 patients with pelvic pain syndrome, aged from 24 to 39 years. The intensity of the pain syndrome was assessed using a visual analogue scale (VAS). The study involved patients with various localizations of external genital endometriosis: ovarian endometriosis, pelvic peritoneum endometriosis, broad ligaments, posterior pelvic compartment vis, rectum with deep and

superficial invasion. **Results.** No statistically significant relationship between ovarian endometriosis and pelvic pain syndrome recurrence at 6 months ($p=0.574$). A statistically significant relationship was obtained between the endometrial implants in the retrouterine space and the recurrence of pelvic pain syndrome ($p < 0.001$). A statistically significant relationship was obtained between the depth rectal wall invasion in endometriosis of the retrouterine space between the recurrence of pelvic pain syndrome ($p < 0.001$). A statistically significant relationship was found between recurrence of pelvic pain syndrome and endometriosis of the peritoneum ($p=0.018$) and endometriosis of the broad ligament ($p=0.03$). **Conclusion.** According to our study, the most recurrent pelvic pain syndrome localizations of endometriosis according to MRI were: endometriosis of the retrouterine space, endometriosis of the peritoneum, round ligament of the uterus, endometriosis of the rectal wall. Statistically significant relationship was found between the depth of intestinal invasion and the recurrence of pelvic pain syndrome.

Keywords: endometriosis, external genital endometriosis, pelvic MRI, pelvic pain syndrome

Введение

Эндометриоз — патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию вне полости матки [1]. Термин «эндометриоз» был предложен в 1892 г. Blair Bell. Ph. Koninckx в 1994 г. предложил называть термином «эндометриоз» только анатомический субстрат, а заболевание, связанное с этим субстратом и проявляющееся определенными симптомами, — «эндометриозной болезнью». Согласно данным литературы эндометриозом страдают около 176 млн женщин репродуктивного возраста во всем мире и около 5 млн женщин в России. Несмотря на достижения лучевой диагностики, небольшой процент из них диагностируется и получает соответствующее лечение [2].

Этиология данного заболевания неизвестна, патогенез сложный, многофакторный и до сих пор обсуждается. Патоморфологически заболевание характеризуется разрастанием желез эндометрия вне полости матки [3].

Наружный генитальный эндометриоз включает три основных проявления:

- эндометриоз яичников;
- поверхностные эндометриозные импланты;
- глубокий инфильтративный эндометриоз тазовых органов [4].

Основными локализациями эндометриозных гетеротопий являются:

- яичники;
- круглые связки матки;
- мочевого пузыря;
- мочеточники;
- ретроцервикальная область и маточно-крестцовые связки;
- ректосигмоидные отделы толстой кишки;
- влагалище.

Также встречаются редкие локализации эндометриозных имплантов, такие как:

- грудная полость;
- седалищный нерв [4].

Окончательный диагноз ставится на основании лапароскопии или хирургического вмешательства с гистологической верификацией эндометриальных желез и/или стромы, но для планирования лечения необходима диагностическая визуализация [5, 6].

В отечественной практике для наружного генитального эндометриоза общепризнаны следующие морфологические классификации.

Классификация эндометриозных кист яичников:

- стадия I — мелкие точечные эндометриозные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без образования кистозных полостей;
- стадия II — эндометриозная киста одного яичника размером не более 5–6 см с мелкими

эндометриоидными включениями на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника;

- стадия III — эндометриоидные кисты обоих яичников (диаметр кисты одного яичника более 5–6 см и небольшая эндометриома другого). Эндометриоидные гетеротопии небольшого размера на париетальной брюшине малого таза. Выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника;
- стадия IV — двусторонние эндометриоидные кисты яичников больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы — мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку. Распространенный спаечный процесс [7].

Классификация эндометриоза ретроцервикальной локализации:

- стадия I — эндометриоидные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки;
- стадия II — прорастание эндометриоидной ткани в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист и в серозный покров ректосигмоидного отдела и прямой кишки;
- стадия III — распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки, серозный и мышечный покров прямой кишки;
- стадия IV — вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки с распространением процесса на брюшину прямокишечно-маточного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки, а также распространение процесса в сторону параметрия, вовлекая дистальные отделы мочевыделительной системы (мочеточники и мочевой пузырь) [8].

Последние зарубежные исследования, опубликованные в 2023 г., предлагают новую комплексную систему классификации эндометриоза, сочетающую полное стадирование глубокого инфильтративного эндометриоза с оценкой перитонеальной/яичниковой/трубной локализации и наличием аденомиоза, применяя классификацию Enzian 2021 г., в первую очередь основанную на хирургических данных, для МРТ-оценки эндометриоза. В целом существует значительное соответствие между характеристиками МРТ и критериями классификации Enzian [9].

По данной классификации выделяют:

- 1) поражение брюшины (P-Peritoneum);
- 2) поражение яичников (O-Ovarian);
- 3) тубоовариальное состояние (T-Tubo-ovarial condition);
- 4) глубокий инфильтративный эндометриоз, который подразделяется на три компартмента:

- компартмент А: ректовагинальное пространство, влагалище, ретроцервикальная область;
- компартмент В: маточно-крестцовые связки, широкие связки, боковая стенка таза;
- компартмент С: прямая кишка;

5) аденомиоз и другие локализации эндометриоза:

- аденомиоз (FA);
- кишечник (FI);
- мочеточник (FU);
- другие локализации — брюшная стенка, легкие, диафрагма, седалищный нерв (F) [10].

Принцип применения данной классификации описан на рис. 1.

Авторы считают, что, помимо тубоовариального состояния, большая часть классификации Enzian напрямую применима к заключениям МРТ. Структура заключения МРТ, основанная на классификации Enzian, позволяет использовать общий язык для радиологов и хирургов/гинекологов [9].

МРТ является методом второй линии диагностики после УЗИ. Тем не менее МРТ все чаще выполняется в качестве дополнительного исследования в сложных случаях и для хирургического планирования [11].

У многих пациенток эндометриоз проявляется изнурительными болезненными симптомами. Несмотря на лечение, сохранение и рецидивирование симптомов эндометриоза достаточно распространено [12].

В мировой литературе вопрос связи интенсивности синдрома тазовых болей и возникновения рецидивов между локализацией и объемом поражения тазовых органов до сих пор остается дискуссионным. Некоторые авторы выявляют четкую корреляцию между локализацией, интенсивностью и характером болей. Другие же, напротив, утверждают, что подобные корреляции не прослеживаются [13].

Обогащенная сенсорная иннервация эндометриоидных поражений может играть ключевую роль в гипералгезии и генерации боли. При глубоких инфильтрирующих поражениях плотность нервных волокон выше, чем у перитонеальных локализаций и эндометриозе яичников; в частности, глубокие проникающие поражения кишечника являются наиболее плотно иннервированными из всех типов поражений, что коррелирует с высокой частотой боли, о которой сообщают пациенты [14].

Цель исследования

Определить наличие взаимосвязи локализации очагов наружного генитального эндометриоза и возникновения рецидива синдрома тазовых болей.

Материалы и методы исследования

Проведен ретро- и проспективный анализ МР-исследований органов малого таза у 80 пациенток

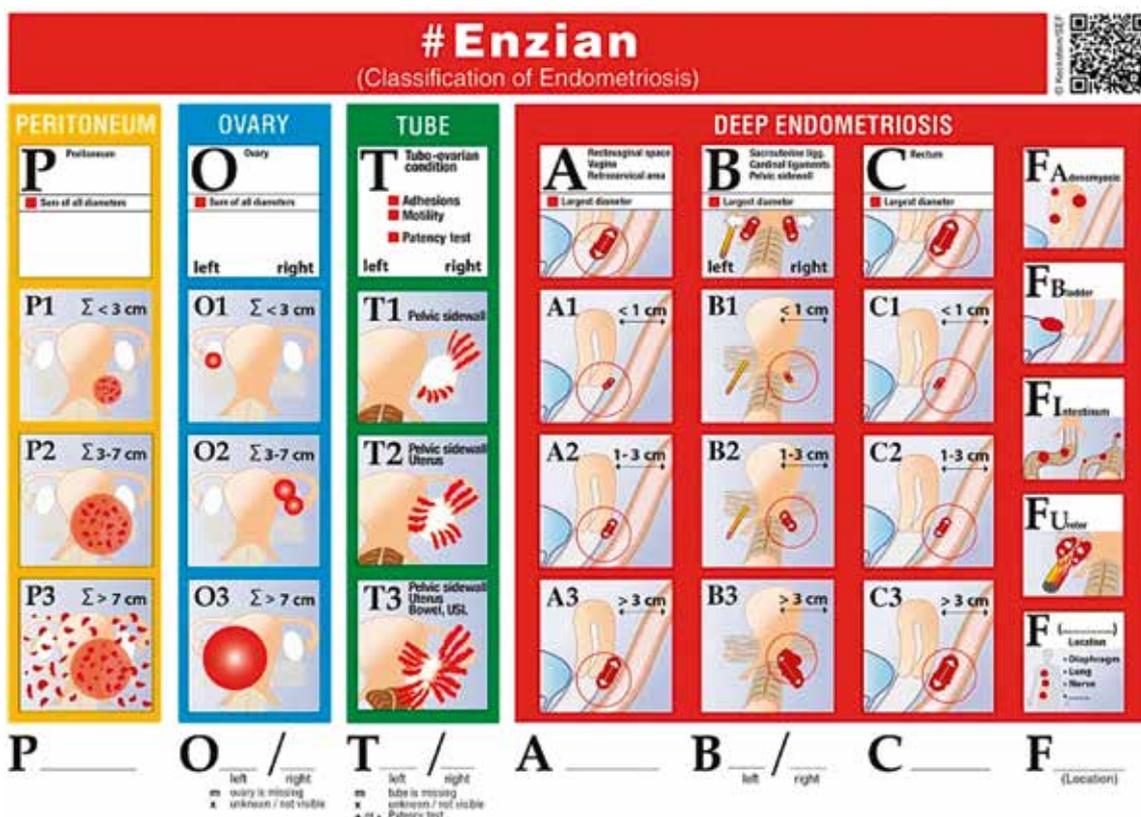


Рис. 1. Принципы применения классификации ENZIAN (2021)

с синдромом тазовых болей, возраст от 24 до 39 лет. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В исследовании принимали участие пациентки с различными локализациями наружного генитального эндометриоза: эндометриоз яичников, стенок тазовой брюшины, широких связок матки, заднего компартмента таза, прямой кишки с признаками глубокой и поверхностной инвазии последней. Также в исследовании принимали участие единичные пациентки с эндометриозом мочевого пузыря, мочеточника, поражением седалищного нерва.

Оценивалась интенсивность болевого синдрома с момента первого обследования МРТ органов малого таза, и через полгода после комбинированного лечения.

К синдрому тазовых болей относится боль в области таза, брюшной стенки ниже пупка, в крестце, прямой кишке, влагалище, сохраняющаяся 6 мес и более, не связанная с менструальным циклом.

Исследование проводилось на МР-томографах фирмы GE Signa 1,5 Тл.

Критериями включения в исследование являлись: наличие у пациентки синдрома тазовых болей, МР-признаки наружного генитального эндометриоза.

Критерии исключения: беременность; тяжелые дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, требующие оперативного лечения; остеоартроз

тазобедренных суставов III–IV степени; повреждение капсульно-связочного аппарата тазобедренных суставов; наличие кардиостимулятора; металлические инородные тела в организме; имплант среднего уха; наличие инсулиновой помпы.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Протокол МР-исследования представлял собой стандартный протокол обследования, рекомендованный ESUR (Европейское общество урогенитальной радиологии) от 2017 г. и включал: T2-взвешенные изображения в корональной и сагиттальной плоскостях и косой аксиальной плоскости, ориентированной параллельно короткой оси матки, T1-взвешенные изображения в аксиальной плоскости, DWI и ADC в аксиальной плоскости (толщина среза 4 мм), T1 lava 3d в сагиттальной и аксиальной плоскостях (толщина среза 3 мм) — рис. 2–6. Протокол был дополнен внутривенным струйным контрастированием.

Результаты и их обсуждение

После проведения статистического анализа с помощью критерия χ^2 Пирсона и построения таблиц сопряженности нами были получены следующие данные.

Таблица 1

Contingency Tables

ovarian (1/0)	relapse pelvic pain syndrome (after 6 month) 1\0		Total
	0	1	
0	2	9	11
1	18	51	69
Total	20	60	80

χ^2 Teast			
	Value	df	p
χ^2	0.316	1	0.574
Fisher's exact test			0.722
N	80		

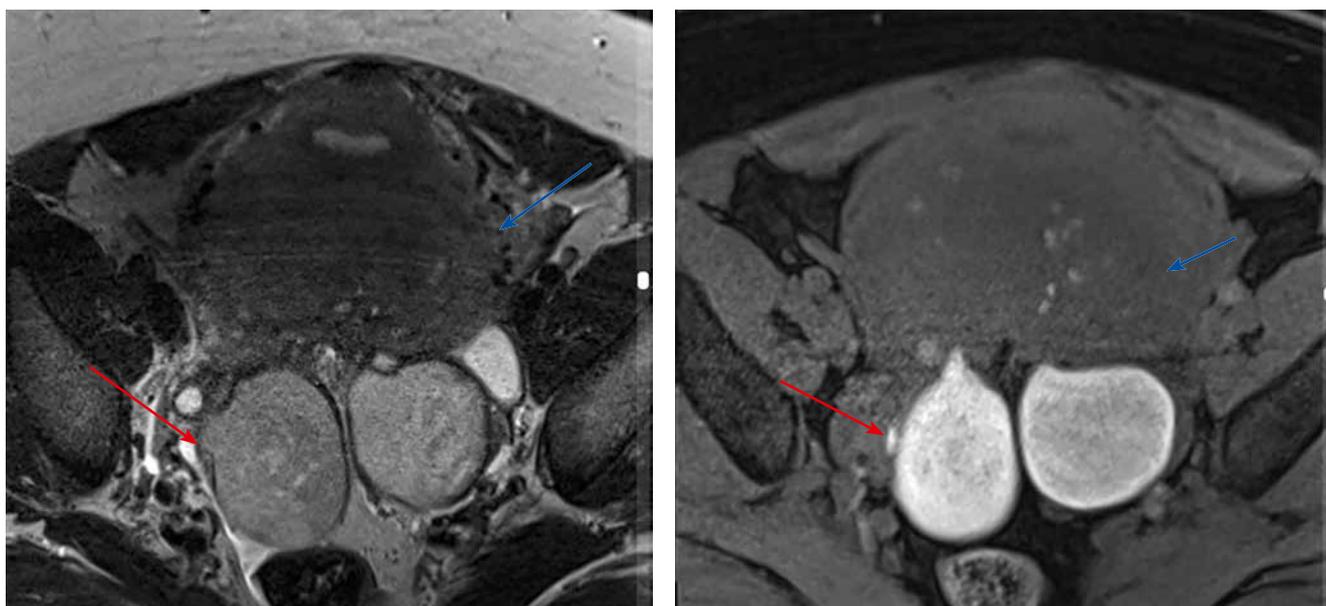


Рис. 2. Пациентка А., болевой синдром при первичном обследовании 7–8 по шкале ВАШ, при контрольном обследовании через 6 мес — 4–5 по шкале ВАШ. На представленных МР-томограммах Т2-ВИ и Т1-ВИ с жироподавлением визуализируются эндометриодные кисты яичников, спаянные между собой (синдром «целующихся» яичников) — красная стрелка. А также МР-признаки аденомиоза по задней стенке тела матки — синяя стрелка

Таблица 2

Contingency Tables

retrocervical implant (1/0)	relapse pelvic pain syndrome (after 6 month) 1\0		Total
	0	1	
0	16	19	35
1	4	41	45
Total	20	60	80

χ^2 Teast			
	Value	df	p
χ^2	14.2	1	<.001
Fisher's exact test			<.001
N	80		

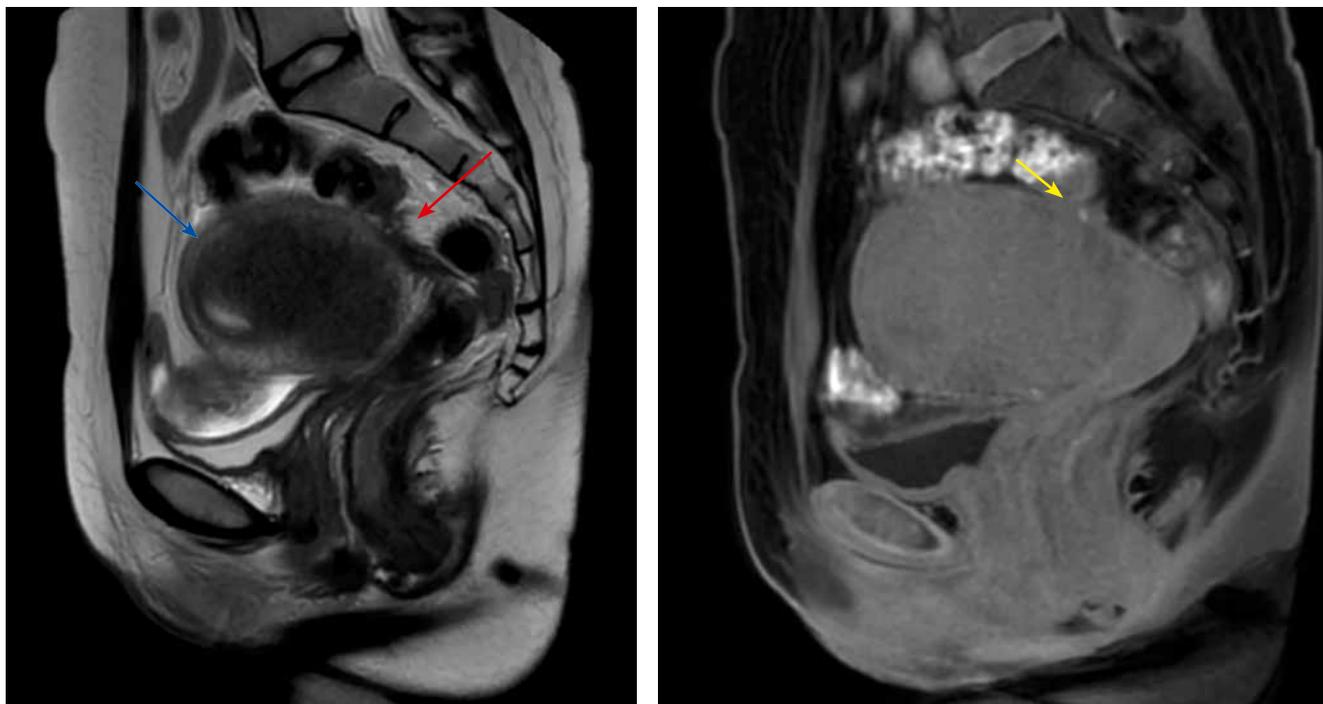


Рис. 3. Пациентка Б., болевой синдром 8–9 баллов по шкале ВАШ, при контрольном обследовании через 6 мес 5–6 баллов по шкале ВАШ. На представленных МР-томограммах Т2-ВИ и Т1-ВИ с жироподавлением в позадиматочном пространстве визуализируется эндометриоидный имплант (красная стрелка) с наличием в его структуре мелких геморрагических включений на Т1-FS-ВИ (желтая стрелка). Отмечаются МР-признаки диффузного аденомиоза матки (синяя стрелка)

Не была получена статистически значимая взаимосвязь между эндометриозом яичников и рецидивом синдрома тазовых болей через 6 мес ($p=0,574$) — табл. 1.

Получена статистически значимая взаимосвязь между наличием у пациентов эндометриоидных имплантов в позадиматочном пространстве и рецидивом синдрома тазовых болей ($p < 0,001$) — табл. 2.

Также была выявлена статистически значимая взаимосвязь между глубиной инвазии стенки

прямой кишки при эндометриозе позадиматочного пространства и рецидивом синдрома тазовых болей.

Признаки инвазии оценивались по морфологическим МР-признакам, где 1 — поверхностная инвазия стенки прямой кишки без внутрипросветного компонента, 2 — глубокая инвазия прямой кишки с внутрипросветным компонентом ($p < 0,001$) — табл. 3.

Таблица 3

Contingency Tables

retrocervical implant 0-no invasion of colon 1-small invasion 2-deep invasion	relapse pelvic pain syndrome (after 6 month) 1\0		Total
	0	1	
0	19	29	48
1	1	16	17
2	0	15	15
Total	20	60	80

χ^2 Teast			
	Value	df	p
χ^2	13.8	2	<.001
Fisher's exact test			<.001
N	80		

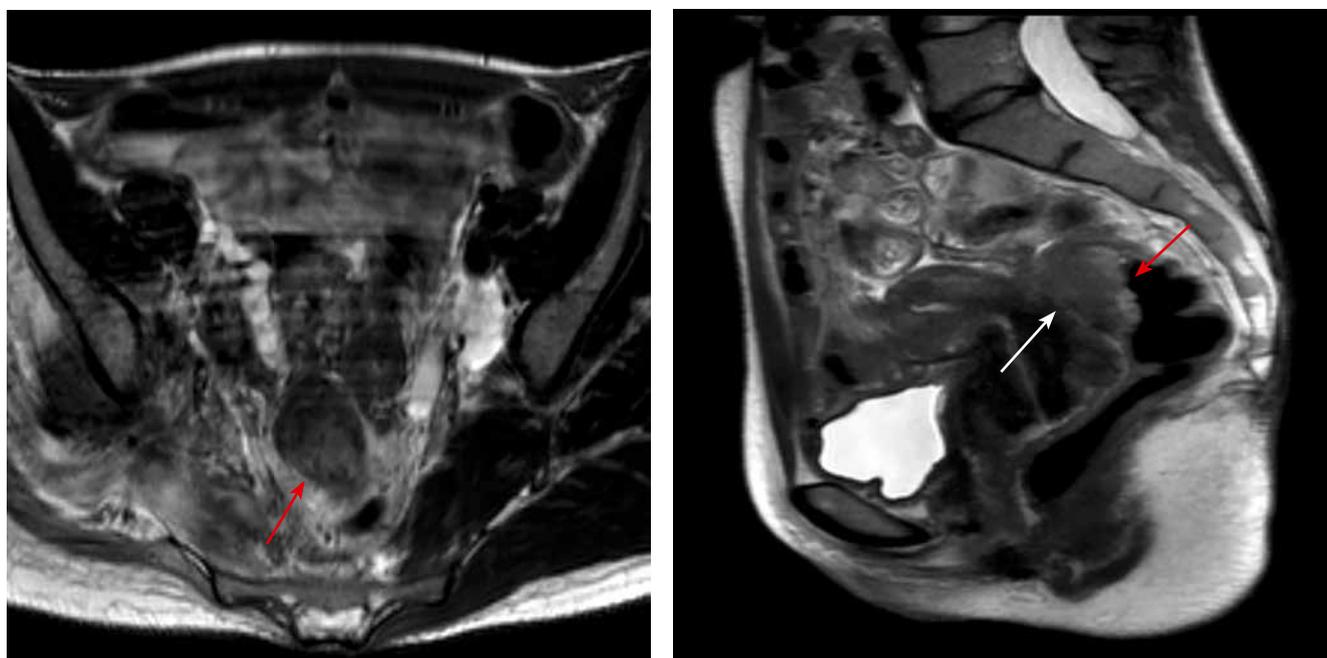


Рис. 4. Пациентка В., болевой синдром 10 по шкале ВАШ, при контрольном обследовании 7 по шкале ВАШ. На представленных МР-томограммах Т2-ВИ визуализируется эндометриоз прямой кишки (белая стрелка) с признаками глубокой инвазии стенки с наличием внутрипросветного компонента (красная стрелка)

Таблица 4

Contingency Tables

endometriosis of peritoneum (1/0)	relapse pelvic pain syndrome (after 6 month) 1\0		Total
	0	1	
0	18	37	55
1	2	23	25
Total	20	60	80

χ^2 Teast			
	Value	df	p
χ^2	5.60	1	0.018
Fisher's exact test			0.024
N	80		

Таблица 5

Contingency Tables

round liganent (1/0)	relapse pelvic pain syndrome (after 6 month) 1\0		Total
	0	1	
0	19	43	62
1	1	17	18
Total	20	60	80

χ^2 Teast			
	Value	df	p
χ^2	4.68	1	0.030
Fisher's exact test			0.033
N	80		

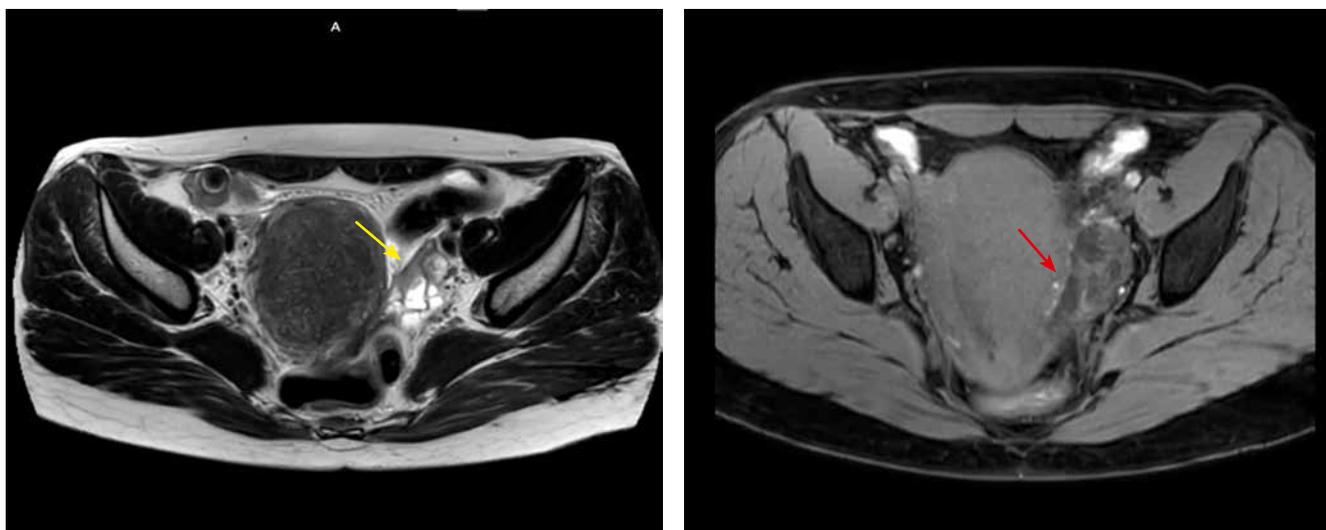


Рис. 5. Пациентка С., болевой синдром 7 по шкале ВАШ, при контрольном осмотре 4 по шкале ВАШ. На представленных МР-томограммах T2-ВИ и T1-FS-ВИ визуализируются МР-признаки эндометриоза широкой связки матки слева (желтая стрелка) с наличием в его структуре геморрагических включений на T1-FS-ВИ (красная стрелка)

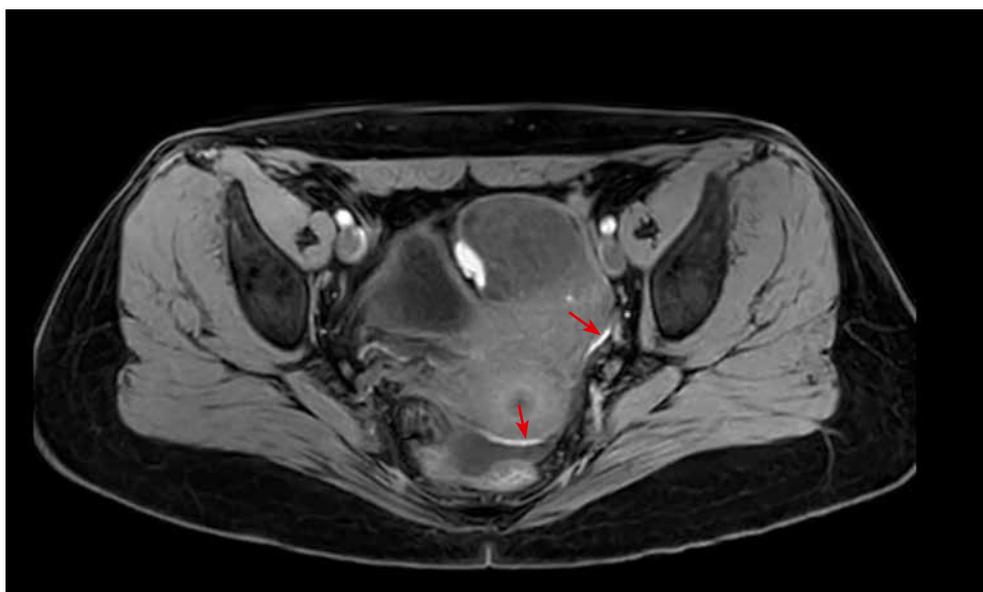


Рис. 6. Пациентка Д., болевой синдром 7 по шкале ВАШ, при контрольном осмотре 3 по шкале ВАШ. На представленных МР-томограммах T1-FS-ВИ визуализируются МР-признаки эндометриоза стенок тазовой брюшины, МР-сигнал от них повышен на T1-FS-ВИ за счет геморрагических включений (красные стрелки)

Выявлена статистически значимая взаимосвязь между рецидивом синдрома тазовых болей и эндометриозом тазовой брюшины ($p=0,018$) — табл. 4.

Выявлена статистически значимая взаимосвязь между рецидивом синдрома тазовых болей и эндометриозом широкой связки матки ($p=0,03$) — табл. 5.

Заключение

У пациенток с наружным генитальным эндометриозом довольно часто выявляют рецидив синдрома тазовых болей даже после проведенного лечения. По данным

нашего исследования наиболее склонными к рецидивированию синдрома тазовых болей локализациями эндометриоза по данным МРТ являлись: эндометриоз позадматочного пространства, эндометриоз тазовой брюшины, широкой связки матки, эндометриоз стенки прямой кишки. Кроме того, выявлена статистически значимая взаимосвязь между глубиной инвазии кишки и рецидивом синдрома тазовых болей, что может подтвердить гипотезу об обогащенной сенсорной иннервации глубоких инфильтрирующих эндометриоидных поражений. Исходя из полученных данных, заключения МРТ пациенток с наружным генитальным эндометриозом

должны содержать полную информацию о локализации эндометриодных имплантов не только для грамотного предоперационного планирования, но и для предварительного прогнозирования исхода лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Эндометриоз» 2020: 10–11 [Klinicheskie rekomendacii «Jendometrioz» 2020: 10–11 (In Russ.)].
2. Adamson G.D., Kennedy S., Hummelshoj L. Creating Solutions in Endometriosis: Global Collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *Journal of Endometriosis* 2010; 2 (1): 3–6. doi: 10.1177/228402651000200102.
3. Chapron C., Marcellin I., Borghese B. et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; Sep 5. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0245-z>.
4. Сандакова Е.А., Чистякова Д.М., Ваганова А.Ф., Ракитина Ю.В. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста. *Пермский медицинский журнал* 2020; 36 (5): 21–22 [Sandakova E.A., Chistyakova D.M., Vaganova A.F., Rakitina U.V. Sandakova E.A., Chistyakova D.M., Vaganova A.F., Rakitina Yu.V. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of genital endometriosis in women of reproductive age. *Permskij medicinskij zhurnal* 2020; 36 (5): 21–22; <https://doi.org/10.17816/pmj36521%26> (In Russ.)].
5. Kania L.M., Guglielmo F., Mitchell D. Interpreting body MRI cases: classic findings in pelvic MRI. Springer Science Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02615-2>.
6. Woodward P.J., Sohaey R., Mezzetti T.P. Endometriosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2001. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.1.g01ja14193>.
7. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. М.: Медицина, 2006 [Adamjan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriosis. Moscow: Medicina, 2006 (In Russ.)].
8. Адамьян Л.В., Азнавурова Я.Б. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза. *Проблемы репродукции* 2015; 2: 66. doi: 10.17116/repro201521266-77 [Adamjan L.V., Aznavurova Ya.B. Molecular aspects of the pathogenesis of endometriosis. *Problemy reprodukcii* 2015; 2: 66. doi: 10.17116/repro201521266-77 (In Russ.)].
9. Maciel C., Ferreira H., Djokovic D. et al. MRI of endometriosis in correlation with the #Enzian classification: applicability and structured report. *Insights Imaging* 2023; 14, 120. <https://doi.org/10.1186/s13244-023-01466-x>.
10. Keckstein J., Saridogan E., Ulrich U.A., Sillem M., Oppelt P., Schweppe K.W. et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2021. doi: 10.1111/aogs.14099.
11. Berger J.P., Rhemrev J., Smeets M., Henneman O., English J., Jansen F.W. Limited Added Value of Magnetic Resonance Imaging After Dynamic Transvaginal Ultrasound for Preoperative Staging of Endometriosis in Daily Practice. *Journal of ultrasound in medicine* 2018. <https://doi.org/10.1002%2Fjum.14783>.
12. Horne A.W., Missmer S.A. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis, *BMJ* 2022; 379. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070750>.
13. Valerio P., Farina F., Palmucci S., Vizzini I.A.A., Libertini N., Coronella M., Spadola S., Caltabiano R., Iraci M., Basile A., Milone P., Cianci A., Carlo G. Etorre Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation. *Insights into Imaging* 2017. <https://doi.org/10.1007/s13244-017-0591-0>.
14. Guerriero S., Alcázar J.L., Pascual M.A., Ajossa S., Perniciano M., Piras A. et al. Deep Infiltrating Endometriosis: Comparison Between 2-Dimensional Ultrasonography (US), 3-Dimensional US, and Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2017; 37 (6): 1511–1521. doi: 10.1002/jum.14496.

Поступила в редакцию 23.09.2023 г.

Сведения об авторах:

Марченко Ксения Дмитриевна — врач-рентгенолог, аспирант кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: md.ksenya.marchenko93@gmail.com; ORCID 0000-0002-8384-6063;

Граматикина Ана Гурамовна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, врач-гинеколог ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: frau.gramatikova@yandex.ru; ORCID 0000-0001-7463-1831;

Лукина Ольга Васильевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: griluk@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0882-2936;

Бубнова Евгения Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: bubnovajane@mail.ru; ORCID 0000-0002-8193-0116;

Беженарь Виталий Федорович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: bez-vitaly@yandex.ru; ORCID 0000-0002-7807-4929.

Анторекс, новый антагонист рецепторов орексина, снижает компульсивное переедание у крыс, вызванное отлучением от матери в раннем онтогенезе

А.А. Лебедев^{1,3,4}, С.С. Пюрвеев^{1,2}, Н.Д. Надбитова¹, Е.Р. Бычков¹,
В.В. Лукашкова¹, Н.Р. Евдокимова¹, В.А. Лебедев^{1,3,4}, Н.С. Деданишвили²,
М.С. Некрасов², А. С. Некрасова², П.Д. Шабанов¹

¹Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

³Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы

⁴Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики

Antorex, a new antagonist of orexin receptors, reduces binge eating in rats caused by weaning from mother in early ontogenesis

A. Lebedev^{1,3,4}, S. Purveev^{1,2}, N. Nadbitova¹, E. Bychkov¹, V. Lukashkova¹,
N. Evdokimova¹, V. Lebedev^{1,3,4}, N. Dedanishvili²,
M. Nekrasov², A. Nekrasova², P. Shabanov¹

¹Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg

²St. Petersburg State Pediatric Medical University

³St. Petersburg State Institute of Psychology and Social Work

⁴St. Petersburg University of Management Technologies and Economics

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Актуальность. Ожирение и расстройства пищевого поведения характеризуются компульсивным потреблением пищи, аналогичным компульсивному употреблению наркотиков при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ. Считается, что переедание с целью снятия негативного эмоционального состояния вызвано двумя процессами: снижением чувствительности к вознаграждению и возникновением негативного аффекта. **Цель.** Изучение действия нового антагониста OX1 рецепторов анторекса на компульсивное переедание у животных, переживших

материнскую депривацию в раннем возрасте. **Материалы и методы.** Половозрелые крысы самцы, которых после рождения со 2-го по 12-й день на 3 ч отлучали от матери, получали каждый третий день 1 ч диету с высоким содержанием углеводов в течение 45 дней. При этом высококалорийную пищу за 15 мин до кормления помещали в 5 см досягаемости при визуальном контакте. Анторекс, антагонист рецепторов орексина, вводили интраназально 7 дней в дозе 1 мкг/мл, 20 мкл. **Результаты.** Прерывистое потребление продуктов высококалорийной пищи вызывало компульсивное переедание у крыс. Половозрелые животные,

пережившие депривацию от матери в раннем онтогенезе, проявляли повышение признаков компульсивного переедания высокоуглеводной пищи в нашей модели относительно контроля ($p < 0,001$). При этом потребление стандартного брикетированного корма не изменялось. Интраназальное введение антагониста OX1 рецепторов анторекса снижало проявления компульсивного переедания у крыс после отлучения от матери в условиях прерывистого потребления высококалорийной пищи по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Потребление стандартного корма не отличалось относительно контрольной группы как до курса введения анторекса и после его введения. **Заключение.** Таким образом, данные, полученные в ходе работы, предполагают новые пути изучения и синтеза средств пептидной природы на основе орексина и его антагонистов для коррекции компульсивного переедания, вызванной хроническими стрессами в онтогенезе.

Ключевые слова: компульсивное переедание, материнское пренебрежение, анторекс, орексин

Summary

Background. Obesity and eating disorders are characterized by compulsive food consumption, similar to compulsive drug use in substance use disorders. It is believed that overeating in order to relieve a negative emotional state is caused by two processes: a decrease in sensitivity to reward and the emergence of negative affect. **Aim.** To study the effect of a new OX1 receptor

antagonist «Antorex» on compulsive overeating in animals that experienced maternal deprivation at an early age. **Materials and methods.** Mature male rats, who were weaned from their mother for 3 hours after birth from day 2 to 12, received a high-carbohydrate diet for 45 days every third day for 1 hour. At the same time, high-calorie food was placed within 5 cm of visual contact 15 minutes before feeding. Antorex, an orexin receptor antagonist, was administered intranasally for 7 days at a dose of 1 mcg/ml, 20 μ l. **Results.** Intermittent consumption of high-calorie foods caused compulsive overeating in rats. Sexually mature animals that experienced deprivation from their mother in early ontogenesis showed increased signs of compulsive overeating of high-carbohydrate foods in our model relative to the control ($p < 0.001$). At the same time, the consumption of standard briquetted feed did not change. Intranasal administration of the OX1 receptor antagonist «Antorex» reduced the manifestations of compulsive overeating in rats after weaning in conditions of intermittent consumption of high-calorie food compared with the control group ($p < 0.05$). The consumption of standard feed did not differ relative to the control group both before and after the course of antorex administration. **Conclusion.** Thus, the data obtained in the course of the work suggest new ways to study and synthesize peptide-based drugs based on orexin and its antagonists for the correction of compulsive overeating caused by chronic stress in ontogenesis.

Keywords: binge eating, maternal neglect, antorex, orexin

Актуальность

Ожирение и расстройства пищевого поведения характеризуются компульсивным потреблением пищи, аналогичным компульсивному употреблению наркотиков при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ [1]. Компульсивное пищевое поведение сложно и многогранно: переедание с целью снятия негативного эмоционального состояния считается ключевым элементом компульсивного питания [1], что подтверждается данными как доклинических, так и клинических исследований [2, 3]. Считается, что переедание с целью снятия негативного эмоционального состояния вызвано двумя процессами: снижением чувствительности к вознаграждению и возникновением негативного аффекта [4].

Предполагается, что, подобно употреблению наркотиков, потребление вкусной пищи приводит к повторной стимуляции и в конечном итоге к десенситизации рецепторов мезолимбической дофаминовой

(ДА) системы, основного субстрата вознаграждения и подкрепления [5–7]. Следовательно, продолжающееся переедание может отражать необходимость реактивации гипофункциональной схемы вознаграждения. При этом механизмом компульсивного переедания является изменение обмена ряда нейромедиаторных систем, в частности, дофамина, серотонина, норадреналина, опиоидов и также гормонов стресса [9]. В моделях ожирения и переедания на животных наблюдались пониженная передача сигналов ДА, более низкий оборот ДА и сниженная активность транспортера дофамина (DAT), который регулирует синаптические концентрации ДА посредством обратного захвата [8].

Гипоталамические нейропептиды орексина А и В участвуют в регуляции цикла сон–бодрствование, пищевом поведении и механизмах вознаграждения. Орексины синтезируются в латеральном гипоталамусе и взаимодействуют с нейронами через G-протеин ассоциированные орексиновые рецепторы 1-го и 2-го типов [10]. OX1R участвует в реакциях эмоционального

поведения и реакций избегания, тогда как OX2R регулирует циркадный суточный ритм [4, 5]. Экспериментальные и клинические исследования показали вовлечение системы орексина в ответ на стрессорные воздействия [6, 12]. Мишенями действия орексина в головном мозге являются гипоталамус, ядро ложа конечной полоски, миндалина, префронтальная кора, гиппокамп, голубое пятно [11].

Действие хронических и острых стрессов в онтогенезе приводит к значительным постстрессорным расстройствам [13]. Социальная депривация, материнское пренебрежение, физическое и сексуальное насилие в детстве связаны с отдаленными расстройствами эмоционального поведения и нарушением мотивации [14]. В результате наблюдаются депрессии, повышение уровня тревожности и злоупотребление алкоголем и наркотиков [15]. Отлучение от матери (MS) в раннем онтогенезе вызывает у животных стойкие нарушения эмоциональных реакций и формирования зависимости от психоактивных средств [16].

В настоящее время ощущается явный недостаток научных работ, посвященных участию системы орексина в пищевой зависимости, не изучены и механизмы влияния рецепторов орексина на системы подкрепления и эмоционального поведения при стрессорных воздействиях среды. Анторекс — рекомбинантный пептидный аналог орексина с молекулярной массой 6,5 кДа, разработан в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Анторекс представляет собой инновационное соединение, созданное на основе генно-инженерного белка — антагониста орексина А. Анторекс направлен на блокаду рецепторов OXR1 на дофаминергических терминалях и снижение поведенческих проявлений зависимости и сопутствующие элементы эмоциональной дисфории [17].

Цель исследования

Изучение действия нового антагониста OX1 рецепторов анторекса на компульсивное переедание у животных, переживших материнскую депривацию в раннем возрасте.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 29 самцах и 4 самках Wistar массой 200–250 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8:00–20:00 при температуре 22 ± 2 °C. В ходе опыта были соблюдены принципы гуманного отношения к лабораторным крысам в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ от 2003 г. № 267).

Животные после поступления из питомника проходили 2-недельный период карантина в соответствующем блоке вивария. Самок крыс линии Wistar содержали в пластиковых клетках (40×50×20 см) по 5 особей с доступом к воде и пище *ad libitum*. В каждую клетку подсаживали по одному самцу, на следующий день у самок производили забор вагинальных мазков с целью обнаружения сперматозоидов и методом световой микроскопии фиксировали наступление беременности, это считали нулевым днем. После наступления беременности животных помещали в индивидуальную клетку. Беременность протекала 20 ± 2 дня. Животные были разделены на группы: группу 1 составили нестрессированные животные, получающие доступ к шоколадной диете 3 раза в неделю; группу 2 MS — животные после материнской депривации, получающие доступ к шоколадной диете 3 раза в неделю.

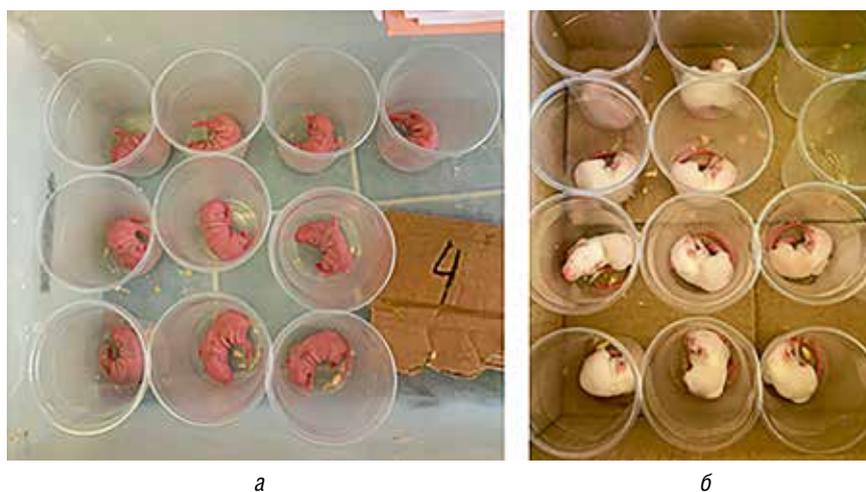


Рис. 1. Сеанс 3-часового отделения от матери: *а* — крысята в индивидуальных пластиковых стаканчиках на 3-й постродовой день; *б* — крысята в индивидуальных пластиковых стаканчиках на 10-й постродовой день

Модель отлучения от матери. Крысят со 2-го по 12-й день постнатального периода помещали в индивидуальные пластиковые стаканчики на 180 мин в течение 10 последовательных дней (рис. 1). Зрительный контакт с матерью был исключен. После MS и молочного вскармливания крысят выращивали в стандартных клетках по 5 особей в каждой. В опыте использовали самцов в возрасте 90–100 дней и массой 200–250 г.

Метод компульсивного переедания высококалорийной пищи. Экспериментальные группы получали в течение 1 ч доступ к диете с высоким содержанием углеводов (смесь шоколадной пасты Nutella) каждый третий день. Контрольные животные потребляли только стандартный гранулированный корм для крыс. Высококалорийная пища представляла собой пасту, приготовленную путем смешивания шоколадной пасты Nutella (Ferrero, Alba, Турин, Италия), измельченного гранулированного корма для крыс (4RF18; Mucedola; Settimo Milanese) и воды в следующем соотношении по массе: 52% Nutella, 33% пищевых гранул и 15% воды. Калорийность рациона при этом составляла 3,63 ккал/г. Стандартный гранулированный корм для крыс располагался внутри контейнера с металлической сеткой, который подвешивался на передней стенке клетки; его вынимали из клетки, чтобы измерить массу для определения потребления корма. Смесь пасты Nutella подавалась в чашке; ручка чашки была вставлена в металлическую стенку клетки. За 15 мин до подачи кормушки с шоколадной пастой ее помещали в 5 см досягаемости от животных и при полном визуальном контакте. На 15 мин чашка, содержащая шоколадную пасту, помещалась внутрь контейнера с металлической сеткой, который был подвешен на передней стенке клетки. Животное могло видеть пасту, а также ощущать ее запах. В течение этого 15-минутного периода крыса совершала повторяющиеся движения передних лап, головы и туловища, направленные на получение пасты, но не могла ее достигать. Эта манипуляция вызывала повышение уровня кортикостерона в сыворотке крови [18].

Через 15 мин чашка помещалась в клетку крыс, чтобы паста стала для них доступна. Перед сеансом переедания стандартную пищу для грызунов, присутствующую в каждой клетке, взвешивали, чтобы оценить потребление пищи за 24 ч на следующий день. Через 15 дней после начала эксперимента с шоколадной диетой крыс рассаживали в одиночные клетки и продолжали ее подачу еще в течение 30 дней. Фиксировали следующие параметры: количество съеденного стандартного корма; количество съеденной шоколадной пасты за 1 ч доступа. Массу животных фиксировали 1 раз в неделю в строго установленный день.

В отделе нейрофамакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» с помощью генно-инженерного метода был синтезирован

анторекс, пептидный аналог антагониста орексина [17]. На 6-й неделе эксперимента вводили анторекс интраназально в дозе 1 мкг/мкл, 20 мкл в течение 7 дней.

Статистическая обработка. Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение Graph Pad Prism v.6. Все данные были представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения только между двумя группами применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Результаты и их обсуждение

При изучении влияния MS на потребление стандартного корма было показано, что среднее потребление за 10 дней тестирования в группе 2 MS не изменялось относительно контрольной (интактной) группы 1 (см. рис. 1). При изучении влияния MS на потребление стандартного корма было показано, что среднее суточное потребление за 10 дней тестирования после введения анторекса в группе 2 MS не отличалось от контрольной (интактной) группы 1 (см. рис. 1).

При изучении влияния MS на потребление высококалорийной пищи при выдаче шоколада 3 раза в неделю было показано, что среднее суточное потребление за 10 дней тестирования в группе 2MS увеличивалось ($p < 0,001$) относительно контрольной (интактной) группы 1 (рис. 2). При изучении влияния MS на потребление стандартного гранулированного корма было показано, что среднее суточное потребление за 10 дней тестирования в группе 2MS не изменялось относительно контрольной (интактной) группы.

При изучении влияния MS на потребление высококалорийной пищи при выдаче шоколада 3 раза в неделю было показано, что среднее суточное потребление за 10 дней тестирования в группе 2 MS после введения анторекса не отличалось относительно контрольной (интактной) группы 1 (см. рис. 2). При изучении влияния MS на потребление стандартного гранулированного корма было показано, что среднее суточное потребление за 10 дней тестирования в группе 2 MS не отличалось от контрольной (интактной) группы 1 (см. рис. 1).

В настоящем исследовании применяли метод выработки переедания высококалорийной пищи. Нами показано, что модель материнской депривации увеличивает проявления элементов переедания. Стресс отнятия от матери у грызунов является моделью материнской депривации у человека. Исследование отдаленных эффектов ранней материнской депривации на животных свидетельствует о значительных проявлениях стрессорного воздействия на развитие компульсивного переедания [1].

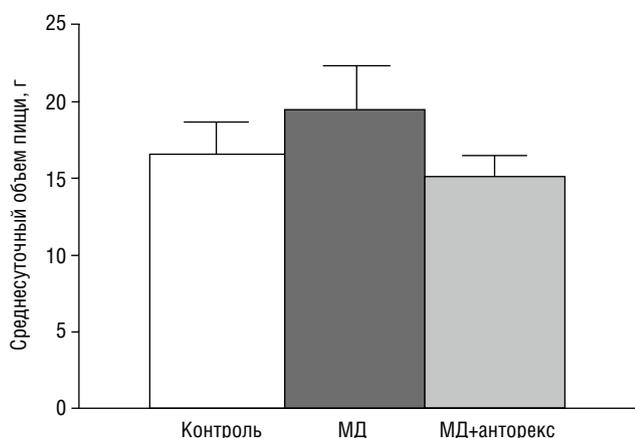


Рис. 2. Влияние материнской депривации на потребление стандартного корма при выдаче шоколада 3 раза в неделю

В наших исследованиях эпизоды компульсивного переедания проявлялись в результате применения прерывистого питания высококалорийной пищи. Это можно объяснить также и использованием в опытах по выработке компульсивного переедания ожиданием животного пищевого подкрепления в течение 15 мин, но при зрительном контакте с пищей, что согласуется с другими исследованиями [12].

Моделирование клинических проявлений компульсивного переедания на животных предоставляет ряд данных для понимания механизмов пищевого поведения. Показано участие гормональных и медиаторных механизмов в формировании положительных эмоциональных состояний при компульсивном переедании. При этом вовлекаются дофаминовая и серотониновая системы, а также пептиды головного мозга [12]. В настоящем исследовании показано, что в механизмах компульсивного переедания вовлекается и система орексигенных пептидов на примере орексина. Он действует в первую очередь на систему регуляции метаболического питания в гипоталамусе, где он образуется, и активирует пищевое поведение. Роль орексина в экстрагипоталамических отделах мозга проявляется в его действии на высшие функции мозга, подкрепление и мотивацию, страх и депрессию [13].

Было показано, что сочетание периодического ограничения в питании и стрессового воздействия пищи заметно увеличивало потребление высокоуглеводной пищи [19]. 24-часовой иммобилизационный стресс снижал предпочтение сахарозы у взрослых самцов и самок мышей C57BL/6. Мыши, получавшие антагонист YNT-185 рецептора орексина типа 2 (OX2R), до стрессирования проявляли меньшую ангедонию по сравнению с мышами, получающим физраствор. Показано, что в течение

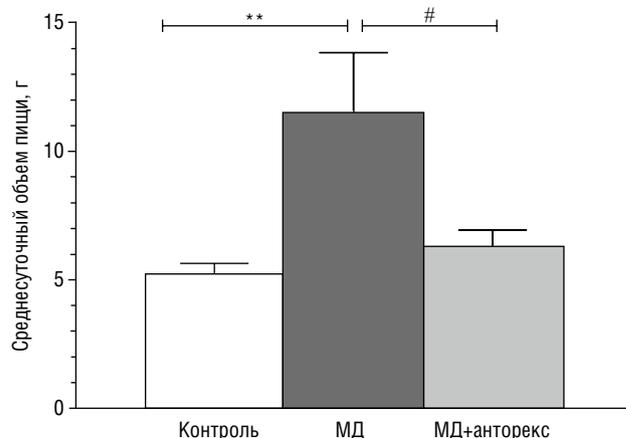


Рис. 3. Влияние материнской депривации на потребление высококалорийной пищи при выдаче шоколада 3 раза в неделю.

Примечание: показано среднее суточное потребление.

** $p < 0,001$ относительно контрольной (интактной) группы животных; # $p < 0,05$ относительно группы животных, переживших материнскую депривацию

первых 24 ч передача сигналов орексина снижалась и затем восстанавливалась. Анализ колокализации рецепторов в мезокортиколимбических областях мозга выявил повышенную колокализацию CB1R-OX1R после курсового введения YNT-185 [20].

Селективный антагонист OX1, GSK1059865 (10 или 30 мг/кг), и неселективный антагонист рецепторов OX1/OX2, SB-649868 (3 мг/кг), уменьшали переедание у крыс, подвергшихся стрессу [21]. Селективный антагонист OX2, JNJ-10397049 (1 или 3 мг/кг), не был эффективен при действии на потребление высокоуглеводной пищи [21]. Напротив, селективный антагонист OX1, SB-334867 (5 мг/кг), снижал потребление только во время первого эпизода переедания. В то же время он не был эффективен для предотвращения длительных периодов переедания у мышей [22]. Введение SB-334867 (500 нг/0,3 мкл) в скорлупу прилежащего ядра было неэффективным для снижения переедания у крыс-самцов с высокой или низкой импульсивностью [23].

Мишенями действия орексина при стрессе служат нейроны гипоталамуса, синтезирующие кортикотропин-релизинг-гормон (CRH) [12], а также система расширенной миндалины, которая включает ядро ложа конечной полоски, безымянную субстанцию, центральное ядро миндалины и прилежащее ядро [24]. Структуры расширенной миндалины образуют функциональную систему для реализации подкрепляющих эффектов психотропных средств. Антагонисты рецепторов CRH в этих структурах уменьшают эффекты наркогенов [25].

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что хронический стресс отнятия от матери в раннем онтогенезе вызывает повышение элементов компульсивного переедания у взрослых крыс. Интраназальное введение нового антагониста рецепторов

орексина анторекса снижает проявления компульсивного переедания у крыс после отнятия от матери в условиях прерывистого потребления высококалорийной пищи, что предполагает новые подходы к изучению и синтезу антагонистов рецепторов орехсина для коррекции нарушений пищевого поведения, вызванного психогенными стрессами в раннем онтогенезе.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2022-0004 на 2022–2025 гг. «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздей-

ствия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2022-0004 for 2022–2025 “Search of molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders and the creation of new pharmacologically active substances acting on CNS receptors”.

Список литературы

1. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д. и др. Снижение компульсивного переедания у крыс, вызванного материнской депривацией в раннем онтогенезе, с применением нового антагониста рецепторов грелина агрелакс. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2023; 21 (3): 255–262 [Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Nadbitova N.D. et al. Reduction of compulsive overeating in rats caused by maternal deprivation in early ontogenesis with the use of a new ghrelin receptor antagonist agrelox. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy 2023; 21 (3): 255–262 (In Russ.)]. doi: 10.17816/RCF562841.
2. Parylak S.L., Koob G.F., Zorrilla E.P. The dark side of food addiction. *Physiol Behav.* 2011; 104: 149–156.
3. Cottone P., Sabino V., Roberto M. et al. CRF system recruitment mediates dark side of compulsive eating. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 20016–20020.
4. Moore C.F., Sabino V., Koob G.F., Cottone P. Neuroscience of compulsive eating behavior. *Front Neurosci.* 2017; 11: 469.
5. Pyurveev S.S., Sizov V.V., Lebedev A.A. et al. Registration of Changes in the Level of Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens by Fast-Scan Cyclic Voltammetry during Stimulation of the Zone of the Ventral Tegmental Area, Which Also Caused a Self-Stimulation. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 2022; 58 (5): 1613–1622. doi: 10.1134/s0022093022050295.
6. Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С. и др. Действие хронического психического стресса в раннем онтогенезе повышает риски развития химической и нехимической форм зависимости. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2023; 21 (1): 69–78 [Pyurveev S.S., Nekrasov M.S., Dedanishvili N.S. et al. Chronic mental stress in early ontogenesis increased risks of development for chemical and non-chemical forms of addiction. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy 2023; 21 (1): 69–78 (In Russ.)]. doi: 10.17816/RCF21169-78.
7. Moore C.F., Panciera J.L., Sabino V., Cottone P. Neuropharmacology of compulsive eating. *Philos Trans R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2018: 373.
8. Geiger B.M., Haburcak M., Avena N.M. et al. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience* 2009; 159: 1193–1199.
9. Nathan P., Bullmore E. From taste hedonics to motivational drive: central μ -opioid receptors and binge-eating behavior. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009; 12 (7): 995–1008. doi: 10.1017/s146114570900039x.
10. Aston-Jones G., Smith R.J., Sartor H. et al. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction. *Brain Res.* 2010; 1314: 74–90. doi: 10.1016/j.brainres.2009.09.106.
11. Arendt D.H., Hassell J., Li H. et al. Anxiolytic function of the orexin 2/hypocretin A receptor in the basolateral amygdala. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 40: 17–26.
12. Lebedev A.A., Bessolova Y.N., Efimov N.S. et al. Role of orexin peptide system in emotional overeating induced by brain reward stimulation in fed rats. *Res. Results Pharmacol.* 2020; 6 (2): 81–91. doi: 10.3897/rpharmacology.6.52180.
13. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A. et al. Studying the Involvement of Ghrelin in the Mechanism of Gambling Addiction in Rats after Exposure to Psychogenic Stressors in Early Ontogenesis. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 2023; 59 (4): 1402–1413.
14. Tata D. Maternal separation as a model of early stress: Effects on aspects of emotional behavior and neuroendocrine function. *Hellenic Journal of Psychology* 2012; 9: 84–101.
15. Naqavi M.R., Mohammadi M., Salari V. et al. The relationship between childhood maltreatment and opiate dependency in adolescence and middle age. *Addict Health* 2011; 3 (3-4): 92–98.
16. Moffett M.C., Vicentic A., Kozel M. et al. Maternal separation alters drug intake patterns in adulthood in rats. *Biochem Pharmacol.* 2007; 73 (3): 321–330.
17. Лебедев А.А., Лукашкова В.В., Пшеничная А.Г. и др. Новый антагонист рецепторов грелина агрелакс участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и уровня тревожности у крыс. Психофармакология и биологическая наркология 2023; 14 (1): 69–79 [Lebedev A.A., Lukashkova V.V., Pshenichnaya A.G. et al. A new ghrelin receptor antagonist agrelox participates in the control of emotional-explorative behavior and anxiety in rats. *Psychopharmacology & biological narcolology* 2023; 14 (1): 69–79 (In Russ.)]. doi: 10.17816/phbn321624.
18. Rossi M.A., Stuber G.D. Overlapping brain circuits for homeostatic and hedonic feeding. *Cell Metab.* 2018; 27 (1): 42–56. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.021.
19. Cifani C., Polidori C., Melotto S., Ciccocioppo R., Massi M. A preclinical model of binge eating elicited by yo-yo dieting and stressful

- exposure to food: effect of sibutramine, fluoxetine, topiramate, and midazolam. *Psychopharmacology (Berl.)* 2009; 04 (1): 113–125.
20. Kim H.J.J., Zagzoog A., Ceni C. Dual Cannabinoid and Orexin Regulation of Anhedonic Behaviour Caused by Prolonged Restraint Stress. *Brain Sci.* 2023; 13 (2): 314.
 21. Piccoli L., Micioni Di Bonaventura M.V., Cifani C. et al. Role of orexin-1 receptor mechanisms on compulsive food consumption in a model of binge eating in female rats. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37 (9): 1999–2011. doi: 10.1038/npp.2012.48.
 22. Valdivia S., Cornejo M.P., Reynaldo M. et al. Escalation in high fat intake in a binge eating model differentially engages dopamine neurons of the ventral tegmental area and requires ghrelin signaling. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 60: 206–216.
 23. Schuller J., Koch M. Investigating a role of orexin and 'cocaine- and amphetamine-regulated transcript' in the nucleus accumbens shell in binge eating of male rats and the relationship with impulsivity. *Physiol. Behav.* 2022; 257: 114000.
 24. Roik R.O., Lebedev A.A., Shabanov P.D. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure. *Research Results in Pharmacology* 2019; 5 (3): 11–19. doi: 10.3897/npharmacology.5.38389.
 25. Карпова И.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Моноаминергические эффекты унилатеральной блокады орексиновых рецепторов (OX1R) в структурах расширенной миндалины на фоне системного действия психостимулятора. *Психофармакология и биологическая наркология* 2023; 14 (1): 48–62 [Karpova I.V., Bychkov E.R., Lebedev A.A., Shabanov P.D. Monoaminergic effects of the unilateral blockade of orexin receptors (OX1R) in the enlarged amygdala under psychostimulant action. *Psychopharmacology & biological narcology* 2023; 14 (1): 48–62 (In Russ.)]. doi: 10.17816/phbn321621.

Поступила в редакцию 31.01.2024 г.

Сведения об авторах:

Лебедев Андрей Андреевич — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии, отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; научный сотрудник СПб ГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы»; 199178, Санкт-Петербург, 12-я линия В.О., д. 13, лит. А, помещ. 4н; научный сотрудник ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики»; 190020, Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 44, лит. А; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; ORCID 0000-0003-0297-0425; SPIN 4998-5204;

Пюрвеев Сарнг Саналович — научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: dr.purveev@gmail.com; ORCID 0000-0002-4467-2269; SPIN 5915-9767;

Надбитова Наталья Дмитриевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии РАМН им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: natali_805@mail.ru; ORCID 0000-0003-0297-0425;

Бычков Евгений Рудольфович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии РАМН им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: bychkov@mail.ru; ORCID 0000-0003-1068-4701;

Лукашкова Валерия Владимировна — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID 0000-0003-0297-0425; SPIN 4998-5204;

Евдокимова Наталья Ремовна — кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии РАМН им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; ORCID 0000-0003-0297-0425;

Лебедев Виктор Андреевич — кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; научный сотрудник СПб ГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы»; 199178, Санкт-Петербург, 12-я линия В.О., д. 13 лит. А, помещ. 4н; научный сотрудник ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики»; 190020, Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 44, лит. А; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru; ORCID 0000-0002-1525-8106; SPIN 1878-8392;

Деданишвили Николай Сергеевич — студент V курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: votrenicolas@mail.ru; ORCID 0000-0001-6231-445X;

Некрасов Михаил Сергеевич — аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: nekрасov2013@inbox.ru; ORCID 0000-0002-9434-1433; SPIN 8980-1073;

Некрасова Альбина Сергеевна — студентка VI курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: binush@yandex.ru; ORCID 0009-0003-6323-1770; SPIN 2010-1410;

Шабанов Петр Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: pdshabanov@mail.ru; ORCID 0000-0003-1464-1127; SPIN 8974-7477.

Клинико-патогенетические особенности радиационного поражения нервной системы (лекция)

В.А. Кузина¹, О.А. Кичерова¹, П.Б. Зотов¹, Ю.И. Доян^{1,2},
Л.И. Рейхерт¹, Е.П. Гарагашева¹

¹Тюменский государственный медицинский университет

²Областная клиническая больница № 2, Тюмень

Clinical and pathogenetic features of radiation damage to the nervous system (lecture)

V. Kuzina¹, O. Kicherova¹, P. Zotov¹, Yu. Doyan^{1,2},
L. Reikhert¹, E. Garagasheva¹

¹Tyumen State Medical University

²Regional Clinical Hospital N 2, Tyumen

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

В современном мире в связи с возрастающей угрозой применения ядерного оружия актуальной становится проблема влияния радиации на человеческий организм и, в частности, нервную систему. Исторически термин «радиация» используется для обозначения одного из многочисленных видов излучения — ионизирующего. Ионизация представляет собой процесс отделения электрона от атома или молекулы с нарушением их структуры и образование свободных радикалов, обладающих высокой реакционной способностью. Авторы приводят данные об источниках ионизирующего излучения, дают характеристику видам излучения и особенностям их воздействия на организм. Описываются факторы, оказывающие влияние на особенности патогенеза и разнообразие клинической симптоматики (тип и энергия ионизирующих излучений, интенсивность дозы, степень чувствительности клеток и тканей и т.п.). Особое внимание в лекции уделяется вопросу радиационных поражений нервной системы: перечисляются причины, патогенетические механизмы воздействия на нервные структуры, описываются виды и особенности возникающих под влиянием радиации изменений

в центральной нервной системе. Указываются особенности воздействия различных доз радиации, а также структурные и функциональные изменения в различных отделах нервной системы. Подчеркивается, что симптомы и последствия поражения могут различаться в зависимости от формы облучения и того, какие структуры нервной системы больше подвержены изменениям. Приводится подробный обзор литературных данных по неврологическим проявлениям острой и хронической лучевой болезни. Описываются стадии процесса, степени тяжести, а также типичные неврологические симптомы. Отдельное внимание уделяется особенностям психической патологии, девиантных и аддитивных форм поведения. В заключении описываются методы лечения радиационных поражений нервной системы на разных стадиях патологического процесса, описываются меры первой помощи и первичного лечения, а также мероприятия стационарного этапа, методы специализированной помощи и тактика в период восстановления. В целом понимание механизмов воздействия радиации на нервные клетки способствует разработке эффективных мер защиты нервной системы от ее негативного влияния.

Ключевые слова: радиоактивность, радиация, ядерные излучения, лучевая болезнь, острая радиационная энцефалопатия

Summary

In the modern world, due to the growing threat of the use of nuclear weapons, the problem of the influence of radiation on the human body and, in particular, the nervous system becomes relevant. Historically, the term “radiation” is used to refer to one of the many types of radiation — ionizing. Ionization is the process of separating an electron from an atom or molecule, disrupting its structure and producing free radicals that are highly reactive. The authors provide data on sources of ionizing radiation, characterize the types of radiation and the characteristics of their effects on the body. The factors influencing the features of pathogenesis and the variety of clinical symptoms (type and energy of ionizing radiation, dose intensity, degree of sensitivity of cells and tissues, etc.) are described. Particular attention in the lecture is paid to the issue of radiation damage to the nervous system: the causes and pathogenetic mechanisms of effects on nervous structures are listed, the types and characteristics of changes in the central nervous system that occur under

the influence of radiation are described. The features of the effects of various doses of radiation, as well as structural and functional changes in various parts of the nervous system are indicated. It is emphasized that the symptoms and consequences of damage may vary depending on the form of irradiation and the structures of the nervous system that are more susceptible to changes. A detailed review of the literature data on the neurological manifestations of acute and chronic radiation sickness is provided. The stages of the process, degrees of severity, as well as typical neurological symptoms are described. Special attention is paid to the characteristics of mental pathology, deviant and addictive forms of behavior. In conclusion, methods for treating radiation damage to the nervous system at different stages of the pathological process, first aid and primary treatment measures are described, as well as inpatient measures, methods of specialized care and tactics during the recovery period. In general, understanding the mechanisms of the effects of radiation on nerve cells contributes to the development of effective measures to protect the nervous system from its negative effects.

Keywords: radioactivity, radiation, nuclear radiation, radiation sickness, acute radiation encephalopathy

Актуальность проблемы

Несмотря на то что радиоактивность существовала на Земле задолго до возникновения жизни, живой мир ранее не подвергался воздействию высоких доз ионизирующих излучений, поэтому в ходе эволюции не сформировались ни специфические органы восприятия этого вида воздействия, ни механизмы защиты. Между тем с развитием технологий человечество стало сталкиваться с искусственными источниками ионизирующего излучения, такими как рентгеновские лучи, гамма-излучение и другие формы радиации. Это явилось результатом использования ядерных технологий, медицинских процедур, промышленных процессов и других видов деятельности, что привело к увеличению дозы облучения не только у отдельного человека, но и в целом у населения земного шара [1–3].

В современном мире в связи с возрастанием количества очагов военных конфликтов, особенно с привлечением потенциала ядерных держав и все возрастающей угрозой применения ядерного оружия тема поражающего действия ядерного излучения становится особенно актуальной.

Радиация, являющаяся неотъемлемой частью нашей современной жизни, оказывает влияние на организм в целом, а особенно на нервную систему, что представляет собой сложную и актуальную пробле-

му. Осознание механизмов воздействия радиации на нервные клетки, их эффектов и методов профилактики помогает лучше понимать риски и принимать меры для защиты нервной системы от негативных воздействий радиации.

Радиация (от лат. *radiatio*) означает «сияние» или «блеск» и включает разнообразные виды излучений. Однако исторически этот термин стал употребляться для обозначения определенного вида излучения — ионизирующего [1], представляющего собой излучение радиоактивных лучей, которые при взаимодействии с веществом передают ему энергию, вызывающую ионизацию атомов или молекул. Ионизацией называют процесс отделения электрона от атома или молекулы, что приводит к нарушению их структуры и образованию свободных радикалов, которые обладают высокой реакционной активностью и могут вызывать оксидативный стресс [4].

Радиация: источники, виды и воздействие на организм

Все виды излучений разделяются на корпускулярные и электромагнитные (или фотонные).

К *корпускулярным излучениям* относят:

- альфа-излучение (α), состоящее из альфа-частиц и представляющее собой ядра гелия (2 протона и 2 нейтрона);

- бета-излучение (β^-), включающее электроны (бета-частицы), которые испускаются в результате радиоактивного распада ядер;
- позитроны (β^+): это античастицы электронов, которые также могут быть испущены при радиоактивном распаде;
- протоны (P^+): являются частицами с положительным зарядом и массой, состоящей из кварков;
- нейтроны (n^0) и другие разновидности: нейтроны являются частицами без заряда и представляют собой ключевой компонент атомных ядер.

Электромагнитные (фотонные) излучения включают:

- квантовое гамма (γ): это высокоэнергетические фотоны, испускаемые ядрами атомов при ядерных реакциях или распадах;
- рентгеновское излучение: включает фотоны, обладающие меньшей энергией по сравнению с гамма-излучением.

Каждый из этих видов излучений оказывает различное воздействие на ткани и органы человеческого организма. Особенности воздействия радиационных поражений зависят от типа и энергии ионизирующих излучений, а также от интенсивности дозы и распределения в организме человека, что приводит к разнообразию патогенеза и клинической симптоматики [1]. Все радиоактивные излучения обладают общими характеристиками, среди которых выделяются два основных свойства: проникающая и ионизирующая способность. Совокупность этих свойств определяет их воздействие на окружающую среду [5].

Ядерные излучения способны проникать через различные материалы, включая воздух, воду и биологические ткани. В то время как некоторые виды излучений могут быть остановлены толстым слоем материала, другие способны преодолевать большие расстояния и имеют высокую проникающую способность. Ионизирующая способность является ключевой особенностью ядерных излучений, которые обладают свойством вырывать электроны из атомов и молекул вещества, создавая ионы и свободные радикалы. Этот процесс может воздействовать на химические реакции и структуру биологических молекул. При прохождении через среду часть энергии радиоактивных излучений поглощается этой средой. Измерение поглощенной дозы излучения является основой для оценки его воздействия на окружающее вещество, а также на биологические системы.

Выявлена общая закономерность: чем более высоко организован организм, тем он более подвержен воздействию радиации. Степень чувствительности к радиации может изменяться не только в рамках одного вида, но и внутри конкретного организма, так как клетки и ткани могут различаться по своей радиочувствительности. В этом контексте для корректной оцен-

ки последствий облучения для организма человека следует учитывать радиочувствительность на разных уровнях [5–7].

На уровне клеток факторы, такие как организация генома, эффективность системы репарации ДНК, наличие антиоксидантов и интенсивность окислительно-восстановительных процессов, влияют на их радиочувствительность.

На уровне тканей действует правило Бергонье–Трибондо: чувствительность тканей к радиации прямо пропорциональна их способности к активному делению и обратно пропорциональна степени их дифференцировки.

На уровне органов радиочувствительность обусловлена не только чувствительностью составляющих их тканей, но и их функциональными характеристиками. У взрослого человека большинство тканей относительно устойчивы к воздействию радиации. Например, почки без значительного вреда могут выдержать суммарную дозу радиации равную 23 Гр, полученную в течение 5 нед. Печень устойчива к дозе 40 Гр за месяц, а мочевого пузыря выдерживает до 55 Гр, полученных в течение 4 нед. Зрелая хрящевая ткань допускает дозу до 70 Гр. Нервная ткань высокоспециализирована и обладает радиорезистентностью. Она более устойчива к радиации в сравнении с другими тканями. Тем не менее, если дозы облучения превышают 100 Гр, наблюдается гибель клеток нейронов [2].

Эти особенности радиочувствительности органов связаны с их спецификой функций, структурой и регенеративными возможностями. Разнообразие радиочувствительности разных тканей оказывает важное влияние на клиническую картину после воздействия радиации [1, 2].

Причины радиационных поражений нервной системы

Поражение нервной системы радиацией основано на острой или хронической экспозиции ионизирующему излучению. Это излучение может быть внешним, когда человек подвергается воздействию извне, или внутренним, когда радиоактивные вещества попадают в организм через воду, пищу или воздух (редко — через кожу) [8].

Существует несколько потенциальных причин радиационного поражения центральной нервной системы:

- прямая работа с радиоактивными веществами (работники атомных электростанций, исследовательских центров, заводов, использующих радиоактивные элементы, ученые, занимающиеся разработкой ядерного оружия);
- работа с медицинским оборудованием (врачи, проводящие лучевую терапию, и пациенты, получающие радиационное лечение от рака);

- пребывание в зараженной области (зоны ядерных испытаний или места техногенных катастроф, в которых фигурируют радиоактивные элементы).

Патогенез поражения нервной системы

При облучении головного мозга дозами 10–30 Гр наблюдается ингибирование окислительного фосфорилирования. Возможно, это связано с острым дефицитом АТФ, который играет важную роль в восстановлении поврежденной ДНК [9].

Первичные изменения, которые происходят в центральной нервной системе при радиационном повреждении с дозой до 50 Гр, сосредотачиваются в синапсах, где происходит «связывание» везикул медиаторов, находящихся в конечных участках пресинаптической мембраны или в синаптическом пространстве. В результате возникает отек клеток нервной системы и происходит пикноз (сжатие и плотное уплотнение) зернистых клеток мозжечка и инфильтрация гранулоцитами. Указанные изменения представляют собой проявление таких патологических процессов, как васкулит, менингит, а также воспаление сосудистых сплетений желудочков головного мозга.

Когда нервная система облучается одновременно дозой более 50 Гр, это вызывает непосредственное разрушительное воздействие на нейроны. Подобные дозы приводят к множественным повреждениям нуклеарного хроматина и чрезмерной активации ферментов, ответственных за репарацию ДНК. Реакции ДНК-лигазы в таких условиях характеризуются расщеплением АТФ на АДФ, что, в свою очередь, совместно с ферментом АДФ-трансферазой вызывает стремительное истощение внутриклеточного запаса НАД⁺, выполняющей роль кофермента в клеточном дыхании, глюкозном обмене и синтезе АТФ [10].

Структурные и функциональные изменения в центральной нервной системе под действием ионизирующего излучения

Влияние ионизирующего излучения на головной мозг реализуется двумя основными механизмами: посредством прямого его повреждения, а также за счет воздействия на астроцитарно-капиллярный комплекс [2, 9]. Прямое повреждение нейронов и других клеток мозга оказывает серьезное воздействие на их нормальное функционирование. Влияние на астроцитарно-капиллярный комплекс не менее важно, поскольку тесно связано с трофическими и обменными

процессами в головном мозге, что в свою очередь также может неблагоприятно сказаться на нормальной деятельности нервных клеток. Кроме того, понимание того, как ионизирующее излучение воздействует на межнейронные контакты, имеет большое значение для объяснения изменений в передаче нервных сигналов и функционировании мозга в целом.

В большинстве научных исследований зарегистрированы увеличение размеров и отек нейроцитов в различных областях центральной нервной системы в первые часы и сутки после облучения. Между тем, понимание роли этих изменений в механизме ранней лучевой гибели вызывает разногласия среди ученых. Некоторые исследователи акцентируют внимание на значимости отека мозга, в то время как другие не рассматривают его как главную причину патологического процесса.

Изменения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), особенно связанные с эндотелием мозговых сосудов, действительно имеют большое значение в развитии радиационных поражений нервной системы. Эндотелиальные клетки играют важную роль в поддержании барьера между кровью и мозгом, и их повреждение может привести к нарушениям проницаемости барьера и другим патологическим изменениям.

В целом величина дозы, ее распределение во времени и пространстве, наряду со степенью зрелости мозга к моменту облучения, оказывают существенное влияние на развитие радиационных повреждений нервной системы.

Исследования в данной области часто проводятся на людях, которые подверглись облучению в результате несчастных случаев на атомных предприятиях, радиотерапии при онкологических заболеваниях или в ходе трансплантационных программ. Эти исследования позволяют лучше понять, как радиационное воздействие может влиять на нервную систему человека [10–12].

Важно подчеркнуть, что механизмы взаимодействия могут проявляться по-разному в зависимости от характера облучения, его дозы, распределения и типа. Симптомы и последствия могут также различаться в зависимости от формы облучения и того, какие структуры нервной системы более подвержены изменениям. В некоторых случаях нарушения нервной системы могут играть ведущую роль в заболевании, в других они могут быть менее выраженными и даже незаметными.

С учетом сложности этой темы исследования в данной области будут продолжаться для более глубокого понимания эффектов радиационного воздействия на нервную систему и разработки подходов к предотвращению или уменьшению его негативных последствий.

Неврологические нарушения при острой лучевой болезни

В литературе имеется достаточно много данных, касающихся неврологических проявлений острой лучевой болезни (ОЛБ) [13], которые были получены преимущественно в ходе исследований жертв атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки, а также жителей Маршалловых островов, пострадавших от испытания водородной бомбы в атолле Бикини.

Типичными симптомами ОЛБ являются: общая слабость, головные боли, головокружение, тошнота, рвота, понос, нарушения сна и парестезии в конечностях. Эти и другие симптомы представляют собой реакцию организма на воздействие радиации и могут носить временный характер [14]. Однако, несмотря на ограниченность данных и сложность анализа, понимание неврологических аспектов радиационных поражений важно для определения и разработки методов лечения и поддержки пациентов, которые подверглись облучению [13–16].

При ОЛБ легкой и средней степени тяжести (дозы до 3–4 Гр) преимущественно страдает нервно-висцеральная регуляция, следствием которой является общая астенизация, изменение настроения, аппетита; может развиваться сонливость и другие общие симптомы. В таких случаях неврологические проявления могут быть менее выраженными, чем при более высоких дозах облучения.

При тяжелой степени ОЛБ, когда средняя доза облучения составляет более 4–6 Гр, основными неврологическими симптомами являются:

- общезлобовые и оболочечные симптомы, включающие головную боль, головокружение, боли в области глаз, снижение зрения, фотофобию, метеозависимость и другие проявления, связанные с поражением центральной нервной системы;
- вегетативные расстройства включают изменения в работе автономной нервной системы, такие как изменения сердечного ритма, артериальное давление, потливость, нарушения терморегуляции и другие симптомы;
- очаговые и рассеянные церебральные микросимптомы включают нарушения координации движений, боли в различных частях тела, судороги и другие проявления, связанные с повреждением отдельных участков головного мозга;
- координаторные нарушения включают потерю равновесия, нестабильность при ходьбе и другие нарушения координации движений.

В ходе развития ОЛБ у больных происходят изменения в неврологических симптомах, которые проходят через несколько периодов [16].

- Первичная реакция у больных возникает в течение 10–60 мин после облучения и выражается общей слабостью, быстрой утомляемостью, головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой и общей гиперестезией. В зависимости от того, как быстро развиваются указанные симптомы, и степени их выраженности уже на этой стадии можно сделать прогноз о тяжести ОЛБ [17].

При облучении высокими дозами может наблюдаться временное помрачение сознания, оглушенность и в редких случаях — двигательное беспокойство. При оценке неврологического статуса может выявляться болезненность тригеминальных, окципитальных и сосудистых точек. Эти симптомы и признаки служат индикаторами степени тяжести поражения и могут быть использованы в диагностике острой лучевой болезни [16].

- Во втором периоде, так называемом периоде «много благополучия», наблюдается уменьшение выраженности менингеальных и общезлобовых симптомов.
- В третьем периоде, когда наблюдается «разгар заболевания» на фоне выраженной клинической картины ОЛБ, общезлобовые и менингеальные симптомы вновь усиливаются. На этой стадии начинает формироваться отек головного мозга, который может иметь разную степень выраженности. Очаговая неврологическая симптоматика проявляется в виде асимметрии рефлексов, появлении патологических знаков, нарушается функция черепных нервов. На фоне нарастающей мышечной гипотонии развиваются расстройства статики и координации. В этот период особенно ярко проявляются вегетативные нарушения в виде лабильности пульса и артериального давления, нарушается терморегуляция и формируются патологические кожно-сосудистые реакции. Описанные нарушения характеризуются термином «паренхиматозно-оболочечный синдром».
- Четвертый период, характеризуемый восстановлением кроветворения, проявляется медленным восстановлением нарушенных функций. На фоне улучшения общего состояния исчезают общезлобовые симптомы, однако вегетативная дисфункция и астенизация могут сохраняться длительное время.

Неврологические нарушения при хронической лучевой болезни

При наблюдениях в течении длительного периода за лицами, длительное время подвергавшимися хроническому профессиональному облучению либо

пребывающих на зараженной территории и получавших облучение в дозах до 0,05 Гр в год, были установлены и систематизированы неврологические нарушения, типичные для хронической лучевой болезни (ХЛБ). Указанные нарушения были объединены в соответствующие симптомокомплексы. Так, было показано наличие функциональных отклонений от нормы в работе многих систем, включая нервную, при суммарных накопленных дозах порядка 0,50–0,75 Гр. Данные различных исследователей позволили охарактеризовать данные отклонения как компенсаторные, не выходящие за пределы расширенных физиологических норм и не влияющие на трудоспособность [16].

Установлено, что хроническая лучевая болезнь может развиваться при длительном воздействии внешнего или внутреннего облучения дозами, превышающими предельно допустимые для профессионального облучения (5 сЗ в год). Кроме этого, перенесенная острая лучевая болезнь может стать пусковым фактором для развития ХЛБ.

При ХЛБ неврологические симптомокомплексы появляются обычно в определенной последовательности.

Синдром нейрососудистой и нейровисцеральной дисрегуляции имеет следующие особенности: асимметричную гиперрефлексию (сухожильных и кожных рефлексов); преходящие вестибулярные, окуловестибулярные и окулостатические расстройства; отсутствие типичных нервно-соматических признаков преимущественной локализации процесса в диэнцефальной области; жалобы пациентов на нарушение адаптации к физическим нагрузкам, головные боли, головокружение, утомляемость; лабильность изменений; нормальную биоэлектрическую активность коры головного мозга.

Астенический синдром характеризуется значительным снижением функциональной активности нервной системы и внутренних органов по сравнению с фазой нервно-вегетативной дисрегуляции. Лица, страдающие астеническим синдромом после воздействия радиации, характеризуются повышенной физической и, в меньшей степени, психической истощаемостью. Для них характерно ухудшение самочувствия преимущественно во второй половине дня, при длительной физической нагрузке или напряжении, требующем активного усилия торможения. В отдаленном периоде на фоне неблагоприятных травмирующих факторов или инволюционных изменений могут возникнуть типичные невротические реакции с изменением поведения.

Демиелинизирующий энцефаломиелоз или токсическая энцефалопатия. Данные нарушения формируются постепенно и включают общую слабость, ухудшение памяти, нарушение ритма сон–бодрство-

вание, головную боль, головокружение, шаткость при ходьбе, нарушение функций черепных нервов (III, VII, XII пар), двигательные и чувствительные нарушения. Дисфункция гипофизарно-диэнцефальной системы проявляется нарушениями терморегуляции, обмена веществ, пищевого рефлекса, трофики. У некоторых пациентов могут преобладать симптомы хронической недостаточности мозгового кровообращения. Органические симптомы могут стабилизироваться или исчезнуть, но периодически декомпенсируются под воздействием различных факторов, таких как физические нагрузки или инфекции.

Диэнцефальный синдром может развиваться на фоне развернутого симптомокомплекса ХЛБ или возникать спустя 1–2 года после постановки диагноза. Характерными являются жалобы на головную боль, усиленную потливость, сердцебиение или боли в области сердца, приливы жара и приступы озноба, а также похолодание дистальных отделов конечностей. Кроме того, возможны нарушения сна, памяти, раздражительность, истощаемость, неустойчивость настроения. Может наблюдаться пароксизмальное чувство голода, частое и обильное мочеиспускание, расстройства менструального цикла и полового влечения.

Остеоалгический синдром характеризуется постепенно нарастающей болью в костях голени, предплечий и позвоночнике, неприятными ощущениями в мышцах и связках конечностей. Может нарушаться потоотделение, особенно в дистальных отделах конечностей.

Эти синдромы могут проявляться различными неврологическими симптомами и отклонениями в функционировании различных систем организма. Приблизительно в 62% случаев больных ХЛБ наблюдается хотя бы один из этих синдромов, при этом наибольшая частота клинических проявлений фиксируется в течение первых 10–15 лет контакта с радиационным фактором, особенно в неблагоприятных условиях.

Достижения психогенетики [18, 19] также свидетельствуют о том, что длительные негативные воздействия на субклеточном уровне не проходят бесследно и для психики. Хроническое лучевое воздействие может рассматриваться как дополнительный фактор, влияющий на развитие психической патологии, девиантных и аддиктивных форм поведения [20–22].

Лечение радиационных поражений нервной системы

Лечение радиационной болезни требует комплексного и многоступенчатого подхода [23–26]. Процесс лечения может включать следующие этапы.

Первая помощь и первичное лечение. На этом этапе важно оказать медицинскую помощь немедленно после воздействия радиации. Это включает эвакуацию из зоны радиационного загрязнения, симптоматическое лечение с противорвотными, обезболивающими и другими препаратами для облегчения неврологических симптомов, а также восстановление общециркуляторного кровотока (ОЦК).

Стационарное лечение. Пациенты, нуждающиеся в долгосрочной медицинской помощи, переводятся в стационар. Здесь проводится более детальное лечение, включая назначение антибиотиков для профилактики инфекций, коррекцию электролитного и жидкостного баланса, а также другие медикаментозные меры.

Специализированная помощь. На этом этапе применяются специализированные методы лечения, направленные на улучшение состояния пациента. Они включают переливание крови или ее компонентов, коррекцию нарушений функции ствола, использование антибиотиков и других лекарственных средств для облегчения симптомов.

Период восстановления. После активной фазы лечения начинается период восстановления. Физиотерапевтические процедуры, такие как массаж, упражнения и физиотерапия, направлены на восстановление функции нервной системы и общего здоровья пациента.

Целью всех этих этапов является не только купирование неврологических симптомов, но и предотвращение возникновения вторичных осложнений, а также улучшение качества жизни пациента [27–30].

Заключение

Таким образом, радиационные поражения могут иметь разнообразные неврологические аспекты и симптомы, и их проявления действительно зависят от нескольких ключевых факторов.

Доза излучения. Степень воздействия радиации на нервную систему в значительной степени зависит от дозы полученного излучения. Высокие дозы могут вызвать более серьезные и быстро развивающиеся неврологические симптомы.

Тип излучения. Различные типы радиации (например, альфа, бета, гамма) оказывают разное воздействие на организм. От типа излучения зависят глубина проникновения радиации и ее воздействие на разные органы и ткани.

Распределение дозы. Распределение дозы излучения по тканям и органам может быть неравномерным. Это способно привести к разнообразным неврологическим симптомам в зависимости от того, какие части нервной системы получили большую дозу.

Индивидуальная чувствительность. Уровень чувствительности организма к радиации может различаться. Некоторые люди могут проявлять более выраженные неврологические симптомы при одной и той же дозе радиации, чем другие.

Понимание всех этих факторов позволяет оценить степень риска и разработать соответствующие стратегии защиты и лечения при радиационных поражениях [31–35].

Список литературы

1. Федоров В.П. Медико-биологические аспекты церебральных последствий радиационных аварий. Экосистемы 2023; 34: 207–214 [Fedorov V.P. Medical and biological aspects of cerebral consequences of radiation accidents. *Jekosistemy* 2023; 34: 207–214 (In Russ.)].
2. Пенионжкевич Ю.Э. Ядерная энергетика. Вестник международной академии наук (русская секция) 2022; 1: 69–75 [Penionzhkevich Ju. Je. Nuclear energy. *Vestnik mezhdunarodnoj akademii nauk (russkaja sekcija)* 2022; 1: 69–75 (In Russ.)].
3. Синягина Д.И., Лопатин М.И. Ядерное оружие массового поражения и его запасы в России. Инновации. Наука. Образование 2021; 34: 1252–1257 [Sinjagina D.I., Lopatin M.I. Nuclear weapons of mass destruction and their stockpiles in Russia. *Innovacii. Nauka. Obrazovanie* 2021; 34: 1252–1257 (In Russ.)].
4. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Кичерова К.П. Вред и польза окислительного стресса. Медицинская наука и образование Урала. 2019; 20; 4 (100): 193–196 [Kicherova O.A., Reikher L.I., Kicherova K.P. The harms and benefits of oxidative stress. *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala*. 2019; 20; 4 (100): 193–196 (In Russ.)].
5. Кулганов В.А., Косырев С.В., Васнецов К.С. К вопросу оценки поражающего воздействия ионизирующего излучения на человека и защиты от него. Безопасность в чрезвычайных ситуациях. «Технологии гражданской безопасности 2023; 20; 1 (75): 1–7 [Kulganov V.A., Kosyrev S.V., Vasnevov K.S. On the issue of assessing the damaging effects of ionizing radiation on humans and protection from it. *Bezopasnost' v chrezvychajnyh situacijah*. «Tehnologii grazhdanskoj bezopasnosti 2023; 20; 1 (75): 1–7 (In Russ.)].
6. Zyla J., Fannon P., Bulman R., Bouffler S., Badie Ch., Polanska J. Seeking genetic signature of radiosensitivity — a novel method for data analysis in case of small sample sizes. *Theor. Biol. Med. Model.* 2014; 7; 11 (Suppl. 1): S2. doi: 10.1186/1742-4682-11-S1-S2.
7. Zwierzchowski G., Bielecka G., Szymbor A., Boehlke M. Personalized Superficial HDR Brachytherapy-Dosimetric Verification of Dose Distribution with Lead Shielding of Critical Organs in the Head and Neck Region. *J. Pers. Med.* 2022 Aug 31; 12 (9): 1432. doi: 10.3390/jpm12091432.
8. Гуськова А.К., Краснюк В.И. Последствия для здоровья лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС: основные итоги и нерешенные проблемы. Медицина труда и промышленная экология 2012; 10: 11–20 [Gus'kova A.K., Krasnjuk V.I. Consequences for the health of persons involved in the liquidation of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: main results and unresolved problems. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* 2012; 10: 11–20 (In Russ.)].
9. Федоров В.П., Холодов О.М., Гундарова О.П. Моделирование пороговых изменений в головном мозге при радиационных

- воздействиях. Вестник новых медицинских технологий 2022; 29 (2): 96–99 [Fedorov V.P., Holodov O.M., Gundarova O.P. Modeling of borderline changes in the brain under radiation exposure. Vestnik novyh medicinskih tehnologi 2022; 29 (2): 96–99 (In Russ.)].
10. Zong-Wen S., Lei S., Qinglin L., Yue K., Feng-Lei D., Tie-Ming X., Yong-Hong H., Qiao-Ying H., Xiao-Zhong Ch., Yuan-Yuan Ch., Ming Ch. Results of the radiation dose of head, body and tail of hippocampus in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity modulated radiotherapy. Sci. Rep. 2018 Apr 4; 8(1): 5595. doi: 10.1038/s41598-018-23127-6.
 11. Zhou K., Xie C., Wickström M., Dolga A.M., Zhang Y., Li T., Xu Y., Culmsee C., Kogner P., Zhu Ch., Blomgren K. Lithium protects hippocampal progenitors, cognitive performance and hypothalamus-pituitary function after irradiation to the juvenile rat brain. Oncotarget. 2017; May 23; 8(21): 34111–34127. doi: 10.18632/oncotarget.16292.
 12. Zhang Y., Li Y., Han Y., Li M., Li X., Fan F., Liu H., Li Sh. Experimental study of EGFR-TKI aumolertinib combined with ionizing radiation in EGFR mutated NSCLC brain metastases tumor. Eur J. Pharmacol. 2023; Apr 15: 945: 175571. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175571.
 13. Герасимова Т.В., Зюлькона Л.А., Микуляк Н.И., Кавтаева Г.Г., Зиновьев А.И. Современный взгляд на проблему биологических эффектов радиационного излучения на живые организмы (обзор литературы). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион 2020; 3 (55): 104–117 [Gerasimova T.V., Zjul'kona L.A., Mikuljak N.I., Kavtaeva G.G., Zinov'ev A.I. A modern view on the problem of the biological effects of radiation on living organisms (literature review). Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region 2020; 3 (55): 104–117 (In Russ.)].
 14. Соловьев В.Ю., Барабанова А.В., Бушманов А.Ю. Радиационные инциденты с неравномерным облучением человека. Саратовский научно-медицинский журнал 2013; 9 (4): 901–905 [Solov'ev V.Ju., Barabanova A.V., Bushmanov A.Ju. Radiation incidents with uneven human exposure. Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal 2013; 9(4): 901–905 (In Russ.)].
 15. Varan M.P., Turna H., Dinçbaş F.O. Radiation recall myositis with pazopanib in a patient with soft tissue sarcoma. J. Oncol. Pharm. Pract. 2023 Jun; 29 (4): 980–985. doi: 10.1177/10781552221125869.
 16. Strojan P., Hutcheson K.A., Eisbruch A., Beitler J.J., Langendijk J.A., Lee A.W.M., Corry J., Mendenhall W.M., Smees R., Rinaldo A., Ferlito A. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. Cancer Treat Rev. 2017. Sep; 59: 79–92. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.07.003.
 17. Урываев А.М., Бова А.А., Нагорнов И.В., Ермолкевич Р.Ф. Современные подходы к диагностике и оказанию помощи при острых радиационных поражениях в региональных военных конфликтах. Военная медицина 2023; 2 (67): 22–32 [Uryvaev A.M., Bova A.A., Nagornov I.V., Ermolkevich R.F. Modern approaches to diagnosis and care for acute radiation injuries in regional military conflicts. Voennaja medicina 2023; 2 (67): 22–32 (In Russ.)].
 18. Костюк С.А., Давидовский С.В., Костюк Д.Д., Полуян О.С. Фундаментальные основы психогенетики. Сообщение I. Девиантология 2021; 5 (1): 58–64 [Kostiuk S.A., Davidovski S.V., Kostiuk D.D., Poluyan O.S. Fundamental foundations of psychogenetics. Report I. Deviant Behavior (Russia) 2021; 5 (1): 58–64 (In Russ.)]. doi: 10.32878/devi.21-5-01(8)-58-64.
 19. Костюк С.А., Давидовский С.В., Костюк Д.Д., Полуян О.С. Фундаментальные основы психогенетики. Сообщение II. Девиантология 2021; 5 (2): 43–50 [Kostiuk S.A., Davidovski S.V., Kostiuk D.D., Poluyan O.S. Fundamental foundations of psychogenetics. Report II. Deviant Behavior (Russia) 2021; 5 (2): 43–50 (In Russ.)]. doi: 10.32878/devi.21-5-02(9)-43-50.
 20. Колмогорова В.В. Суицидальное поведение у лиц старшего зрелого и пожилого возраста, проживающих на экологически неблагоприятной территории Южного Урала. Академический журнал Западной Сибири 2015; 1: 38 [Kolmogorova V.V. Suicidal behavior in older and older people living in the environmentally unfavorable territory of the Southern Urals. Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri 2015; 1: 38 (In Russ.)].
 21. Буторин Г.Г. Пограничные психические расстройства у детей, проживающих в экологически неблагополучных районах. Академический журнал Западной Сибири 2015; 5: 81–82 [Butorin G.G. Borderline mental disorders in children living in environmentally disadvantaged areas. Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri 2015; 5: 81–82 (In Russ.)].
 22. Козлов В.А., Голенков А.В., Сапожников С.П. Роль генома в суицидальном поведении (обзор литературы). Суицидология 2021; 12 (1): 3–22 [Kozlov V.A., Golenkov A.V., Sapozhnikov S.P. The role of the genome in suicidal behavior (literature review). Suicidology 2021; 12 (1): 3–22 (In Russ./ Engl.)]. doi: 10.32878/suiciderus.21-12-01(42)-3-22.
 23. Гнелицкий Г.И., Кауров Я.В., Кацуба А.М., Андрюхин В.И., Артеменко А.Г. и др. Лечение лучевой болезни от внутреннего облучения. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке» 2011; 2 (13): 243–244 [Gnelickij G.I., Kaurou J.V., Kacuba A.M., Andruhin V.I., Artemenko A.G. et al. Treatment of radiation sickness from internal exposure. Zhurnal nauchnyh statej «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke» 2011; 2 (13): 243–244 (In Russ.)].
 24. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Ахметьянов М.А. Связанное со здоровьем качество жизни в неврологической практике. Академический журнал Западной Сибири 2022; 18; 3 (96): 25–34 [Rejher L.I., Kicherova O.A., Ahmetjanov M.A. Health-related quality of life in neurological practice. Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri 2022; 18; 3 (96): 25–34 (In Russ.)].
 25. Тимошевский А.А., Белых В.Г. Медицинская помощь пострадавшим при радиационных авариях. Медицинская сестра 2016; 5: 11–14 [Timoshevskij A.A., Belyh V.G. Medical assistance to victims of radiation accidents. Medicinskaja sestra 2016; 5: 11–14 (In Russ.)].
 26. Zwicker F., Kirchner C., Huber P.E., Debus J., Zwicker H., Klepper R. Breast cancer occurrence after low dose radiotherapy of non-malignant disorders of the shoulder. Sci. Rep. 2019 Mar 28; 9 (1): 5301. doi: 10.1038/s41598-019-41725-w.
 27. Усков В.М., Усков М.В. Служба медицины катастроф в организации прогнозирования последствий и оказания экстренной медицинской помощи при радиационных авариях. Вестник Воронежского государственного технического университета 2010; 1–5 [Uskov V.M., Uskov M.V. Disaster Medicine Service in organizing the forecasting of consequences and provision of emergency medical care during radiation accidents. Vestnik voronezhskogo gosudarstvennogo tehničeskogo universiteta 2010; 1–5 (In Russ.)].
 28. Гладких В.Д., Белых В.Г., Тимошевский А.А., Чиж И.М. Организация лечебно-профилактических мероприятий при радиационных поражениях. Военно-медицинский журнал 2017; 338 (11): 19–26 [Gladkih V.D., Belyh V.G., Timoshevskij A.A., Chizh I.M. Organization of treatment and preventive measures for radiation injuries. Voennno-meditsinskij zhurnal 2017; 338 (11): 19–26 (In Russ.)].
 29. Гуськова А.К., Краснюк В.И., Галстян И.А., Надеждина Н.М. 30 лет аварии на Чернобыльской АЭС: опыт ликвидации медицинских последствий. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2016; 61 (3): 30–35 [Gus'kova A.K., Krasnjuk V.I., Galstjan I.A., Nadezhdina N.M. 30 years of the

- accident at the Chernobyl nuclear power plant: experience in eliminating medical consequences. *Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'* 2016; 61 (3): 30–35 (In Russ.).
30. *Zweig G., Russell E.J.* Radiation myelopathy of the cervical spinal cord: MR findings. *AJNR Am J. Neuroradiol.* 1990 Nov-Dec; 11 (6): 1188–1190.
 31. *Guohong Zu, Yan Dou, Qingfen Tian, Houwei Wang, Weichong Zhao, Fusheng Li* Role and mechanism of radiological protection cream in treating radiation dermatitis in rats. *J. Tradit Chin Med.* 2014 Jun; 34 (3): 329. doi: 10.1016/s0254-6272(14)60098-4.
 32. *Zschaecck S., Wust P., Graf R., Wlodarczyk W., Schild R., Thieme A.H., Weihrauch M., Budach V., Ghadjar P.* Spinal cord constraints in the era of high-precision radiotherapy : Retrospective analysis of 62 spinal/paraspinal lesions with possible infringements of spinal cord constraints within a minimal volume *Strahlenther. Onkol.* 2017 Jul; 193 (7): 561–569 doi: 10.1007/s00066-017-1138-5.
 33. *Zou W.X.Y., Leung T.W., Simon Yu S.C.H., Wong E.C.H., Leung S.F., Soo Y.O.Y., Ip V.H.L., Chan A.Y.Y., Lam W.W.M., Siu D.Y.W., Abrigo J., Lee K.T., Liebeskind D.S., Wong K.S.* Angiographic features, collaterals, and infarct topography of symptomatic occlusive radiation vasculopathy: a case-referent study. *Stroke* 2013 Feb; 44 (2): 401–406. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.674036.
 34. *Zou L., Wu S., Liu Y., Wang S., Wen W., Liu H.* Surgery option in the management of delayed diplopia after radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Eur. J. Ophthalmol.* 2018 Sep; 28 (5): 547–551. doi: 10.1177/1120672118757430.
 35. *Zijlstra H., Striano B.M., Crawford A.M., Groot O.Q., Raje N., Tobert D.G., Patel C.G., Wolterbeek N., Delawi D., Kempen D.H.R., Verlaan J.J., Schwab J.H.* Neurologic Outcomes After Radiation Therapy for Severe Spinal Cord Compression in Multiple Myeloma: A Study of 162 Patients. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2023 Aug 16; 105 (16): 1261–1269. doi: 10.2106/JBJS.22.01335.

Поступила в редакцию: 02.10.2023 г.

Сведения об авторах:

Кузина Валерия Александровна — ординатор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, г. Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: rogovskih.valeriya@mail.ru; ORCID 0009-0008-3573-3366;

Кичерова Оксана Альбертовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, г. Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: pan1912@mail.ru; ORCID 0000-0002-7598-7757; SPIN 3162-0770; Researcher ID: ADJ-6852-2022; Scopus AuthorID: 56806916100;

Зотов Павел Борисович — доктор медицинских наук, профессор — директор Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, г. Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: note72@yandex.ru; ORCID 0000-0002-1826-486X; SPIN 5702-4899; Researcher ID: U-2807-2017;

Доян Юлия Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, г. Тюмень, Одесская ул., д. 54; врач-невролог неврологического отделения № 3 Регионального сосудистого центра ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2»; 625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75; e-mail: yul-gol25@yandex.ru; ORCID 0000-0002-8486-496X; SPIN 2748-9442; Researcher ID: HLN-6473-2023;

Рейхерт Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, г. Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: lir0806@gmail.com; ORCID 0000-0003-4313-0836; SPIN 1703-2302; Researcher ID: HLN-6325-2023; Scopus Author ID: 6507192699;

Гарагашева Екатерина Павловна — ассистент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, г. Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: e.p.note@mail.ru; ORCID 0000-0002-2572-0480; SPIN 3893-1762; AuthorID: 901232.

Эргономические особенности лечения пациентов с патологией окклюзии на самолигирующей и лигатурной брекет-системах

Н.А. Соколович¹, А.А. Саунина¹, Алгази Б.¹, И.К. Солдатов²

¹Санкт-Петербургский государственный университет

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Ergonomic features for managing patients with malocclusion on self-ligating or ligature bracket systems

N. Sokolovich¹, A. Saunina¹, Algazi B.¹, I. Soldatov²

¹St. Petersburg State University

²Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

На современном этапе развития ортодонтии в практике врача-ортодонта в качестве инструмента исправления зубочелюстной аномалии все большую распространенность получает самолигирующая брекет-система. Однако в отечественной литературе отсутствуют данные по сравнению эргономики лечения пациентов с патологией окклюзии на самолигирующей и лигатурной брекет-системах. **Цель исследования:** сравнить время, затрачиваемое врачом-ортодонтом на активацию самолигирующих и лигатурных брекет-систем на ортодонтическом приеме. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на клинической базе Санкт-Петербургского государственного университета. Обследовано 15 пациентов первой группы, проходивших лечение на самолигирующей брекет-системе и 15 пациентов второй группы, проходивших лечение на лигатурной брекет-системе. Время выполнения этапов замены дуги фиксировалось у всех пациентов на этапе введения дуги 016×022 SS. **Результаты.** Общее время активации самолигирующей брекет-системы составило 3 мин 10 с, лигатурной брекет-системы — 10 мин 20 с. Наибольшая экономия времени составила более 9 мин при активации самолигирующих брекетов

в сравнении с активацией металлическими лигатурами традиционной брекет-системы, которое в среднем заняло 12 мин 30 с. **Заключение.** Самолигирующая брекет-система существенно сокращает время нахождения пациента в кресле врача-стоматолога. Экономленное время можно использовать для профилактической беседы с пациентом с целью улучшения мотивации соблюдения рекомендаций, что благоприятно влияет на результаты ортодонтического лечения.

Ключевые слова: эргономика, самолигирующие брекет-системы, лигатурные брекет-системы, ортодонтическое лечение

Summary

At the present stage of orthodontics development, a self-ligating brace system is becoming increasingly common as a tool for correcting dental anomalies. However, in the domestic literature there is no data on the comparative ergonomics of treating patients with malocclusion on self-ligating and ligature bracket systems. **Aim of the study:** To compare the time spent by an orthodontist on activating self-ligating and ligature bracket systems during an orthodontic visit. **Materials and methods.** The study

was conducted at the clinical base of St. Petersburg State University. We examined 15 patients of the first group who were treated with the self-ligating bracket system, and 15 patients of the second group who were treated with the ligature bracket system. The timing of the arch replacement stages was recorded for all patients at the stage of insertion of the .016x.022 SS arch. **Results.** The total activation time for the self-ligating bracket system was 3 minutes 10 seconds, for the ligature bracket system — 10 minutes 20 seconds. The greatest time savings were more than 9 minutes when activating self-ligating brackets compared

to activation of the metal ligatures in a conventional bracket system, which took an average of 12 minutes 30 seconds. **Conclusion:** The self-ligating bracket system significantly reduces the patient's time in the dentist's chair. The saved time can be used for a preventive conversation with the patient in order to improve motivation to comply with recommendations, which has a beneficial effect on the results of orthodontic treatment.

Key words: ergonomics, self-ligating brackets, conventional brackets, orthodontic treatment

Введение

Первое упоминание о самолигирующей брекет-системе встречается в работе J. Stolzenberg (1935) [1]. Однако масштабное производство самолигирующих брекет-систем началось лишь в конце 1990-х годов. Так, в 1996 г. была разработана система Damon, которая включала не только конструкцию брекетов, но и систему никель-титановых дуг для исправления аномалии положения зубов [2].

Внедрение самолигирующих брекет-систем в практику врачей-ортодонтотв имеет ряд преимуществ, в том числе более физиологичное перемещение зубов за счет уменьшения силы трения, а также снижение необходимости удаления премоляров при планировании ортодонтического лечения [3]. Кроме того, самолигирующие брекеты обеспечивают абсолютную и надежную фиксацию дуги в пазах брекета, улучшают реализацию механики скольжения, а также сокращают продолжительность ортодонтического лечения [4]. В свою очередь, традиционные брекет-системы в большей степени нарушают микробиологические показатели за счет дополнительных ретенционных пунктов в виде используемых эластичных и металлических лигатур. Так, в исследовании K. Rohit и соавт. (2014) выявлена большая частота встречаемости *Streptococcus mutans* на эластичных лигатурах, состоящих из полиуретана [5]. Следовательно, у данной группы пациентов повышается кариес-восприимчивость, что при плохой гигиене полости рта приводит к формированию белых кариозных пятен уже через 3 мес от начала ортодонтического лечения [6].

Самолигирующие брекет-системы не только позволяют поддерживать гигиену полости рта, но и благоприятно влияют на ткани пародонта за счет атравматичного ремоделирования костной ткани благодаря применению легких сил, что уменьшает вероятность развития рецессии десны во время ортодонтического лечения [7]. При этом микробиологический анализ в исследовании S. Pejda и соавт. (2012) показал, что вероятность присутствия *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* в поддесневой бляшке пациен-

тов с лигатурной брекет-системой выше, чем у пациентов с самолигирующей брекет-системой [8]. Данный микроорганизм вызывает развитие агрессивного пародонтита, который характеризуется тяжелым острым воспалительным процессом с явлениями пролиферации и изъязвления, а также активной потерей костной ткани и формированием пародонтальных карманов. Следовательно, при выборе типа несъемной аппаратуры у пациентов с патологией пародонта предпочтение следует отдавать самолигирующей брекет-системе.

Важно отметить, что кратковременное изменение количественного состава микробиоты полости рта отмечается после начала ортодонтического лечения как на самолигирующей, так и на лигатурной брекет-системе, что связано с адаптацией к несъемной аппаратуре [9]. Однако установлено, что период адаптации у пациентов с самолигирующей брекет-системой происходит с меньшей интенсивностью болевых ощущений, которые нивелируются через 7–9 дней после начала ортодонтического лечения [10].

Все эти преимущества самолигирующей брекет-системы обуславливают высокую распространенность использования данной несъемной аппаратуры на ортодонтическом приеме. Тем не менее в отечественной литературе отсутствуют данные по сравнению эргономических особенностей лечения пациентов с патологией окклюзии на самолигирующей и лигатурной брекет-системах.

Цель исследования

Провести сравнительную оценку временных затрат на активацию самолигирующих и лигатурных брекет-систем на приеме у врача-ортодонта.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на клинической базе Санкт-Петербургского государственного университета, стоматологии «Ортогранд». Обследовано 30 пациентов с дистальным прикусом в возрасте 18–44 лет (молодой возраст по классификации ВОЗ), находящихся на этапе

ортодонтического лечения. Средний возраст обследованных пациентов составил 27,6 (22,3–36,5) года.

У всех пациентов до начала ортодонтического лечения была проведена комплексная ортодонтическая диагностика: были получены фотографии лица и зубных рядов (рис. 1), выполнено сканирование зубного ряда верхней и нижней челюсти, а также проведено рентгенологическое исследование — конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) с разрешением 17×15 в естественной окклюзии с расчетом трехмерной цефалометрии.

Все пациенты были разделены на две группы — 15 пациентов первой группы, которые проходили ортодонтическое лечение на самолигирующей пассивной брекет-системе, и 15 пациентов второй группы, которые проходили ортодонтическое лечение на лигатурной брекет-системе (рис. 2).

Критериями исключения из исследования было: наличие пороков развития челюстно-лицевой области в анамнезе, лечение с удалением премоляров, наличие

аллергии на металл, значение индекса иррегулярности по Little (1975) более 7 (тяжелая форма скученности передней группы зубов) [11].

В соответствии с планом ортодонтического лечения у всех пациентов проводилась активация брекет-системы. В каждом клиническом случае врач выполнял одни и те же манипуляции во время замены дуги. Для самолигирующих брекетов:

- открытие брекетов;
- выведение дуги;
- промывание пазов брекетов водой;
- введение новой дуги;
- закрытие крышек.

Для лигатурных брекетов:

- снятие эластичных/металлических лигатур;
- выведение дуги;
- промывание пазов брекетов водой;
- введение новой дуги;
- фиксация новых эластичных/металлических лигатур.

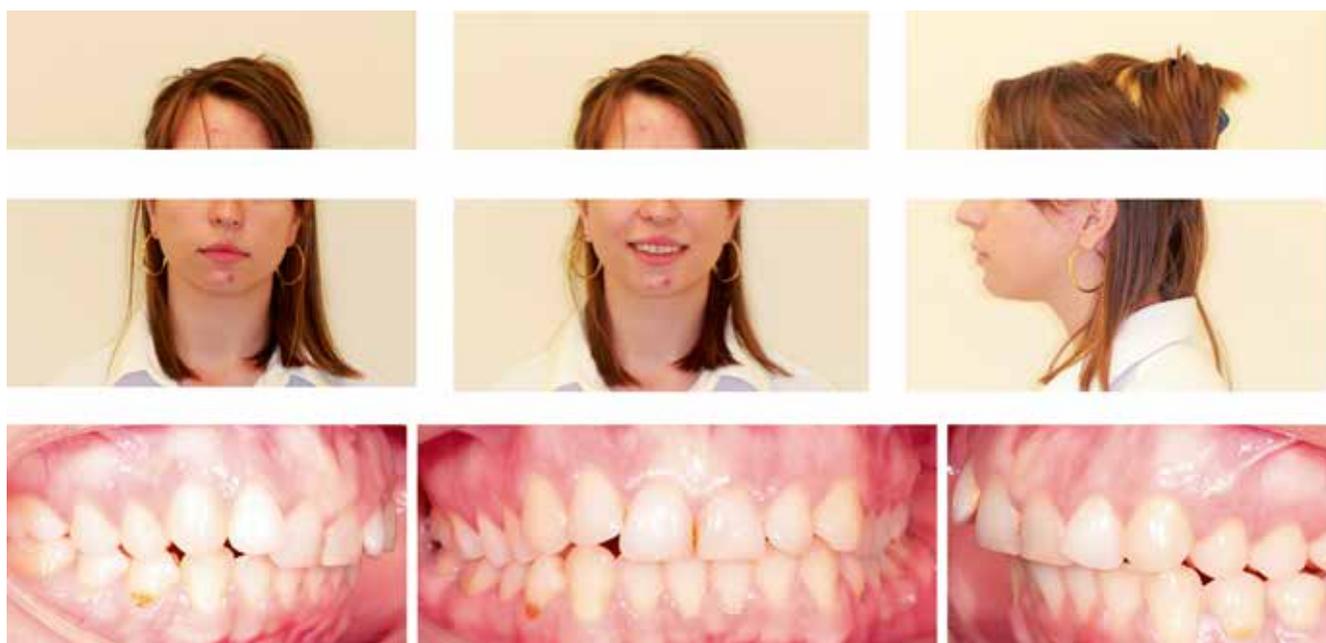


Рис. 1. Диагностические данные пациента до начала ортодонтического лечения: фотографии лица и зубных рядов



Рис. 2. а — фотография зубных рядов пациента на этапе ортодонтического лечения на самолигирующей пассивной брекет-системе; б — фотография зубных рядов пациента на этапе ортодонтического лечения на лигатурной брекет-системе



Рис. 3. Фотографии зубных рядов пациента на этапе ортодонтического лечения на самолигирующей брекет-системе и стальных дуг

Все манипуляции проводились сертифицированным врачом-ортодонтом с 5-летним стажем работы. Время выполнения всех этапов замены дуги фиксировалось отдельно с помощью цифрового секундомера с точностью до секунды. Также фиксировалось общее время всех четырех этапов. Измерения временных затрат проводились на этапе замены дуги .016x.022 SS (рис. 3).

Результаты исследования

Статистически и клинически значимое более короткое время замены дуги необходимо для самолигирующих брекетов по сравнению с лигатурными брекетами (с металлическими или эластомерными лигатурами). Общее время активации самолигирующей брекет-системы составило 3 мин 10 с, лигатурной брекет-системы — 10 мин 20 с (табл. 1). Наиболее длительными этапами активации лигатурной брекет-системы

Таблица 1

Результаты проведения сравнительных измерений времени активации самолигирующей и лигатурной брекет-системы с подразделением на этапы (время указано в секундах)

Этап	Самолигирующие брекеты	Лигатурные брекеты
Открытие брекетов/ снятие лигатур	32±0,2	129±0,4
Выведение дуги	8±0,6	9±0,5
Промывание брекетов водой	11±0,4	10±0,3
Введение новой дуги	66±0,3	71±0,2
Закрытие крышек/ фиксация новых лигатур	51±0,3	381±0,6
Общее время	184±0,7	611±0,4

Таблица 2

Результаты проведения сравнительных измерений времени активации традиционной брекет-системы в зависимости от типа лигирования — металлическими или эластичными лигатурами (время указано в секундах)

Этап	Эластичное лигирование	Металлическое лигирование
Снятие лигатур	78±0,3	187±0,5
Выведение дуги	7±0,5	8±0,4
Промывание брекетов водой	9±0,7	10±0,6
Введение новой дуги	54±0,5	59±0,3
Фиксация новых лигатур	284±0,6	447± 0,8
Общее время	448±0,4	738±0,6

были — снятие и фиксация новых лигатур, что заняло в среднем 2 мин 15 с и 6 мин 35 с соответственно.

Наибольшая экономия времени составила более 9 мин при активации самолигирующих брекетов в сравнении с активацией металлическими лигатурами традиционной брекет-системы (табл. 2). Общее время активации при использовании эластичного лигирования составило — 7 мин 50 с, металлического лигирования — 12 мин 30 с. Следовательно, самолигирующие брекеты существенно сокращают время нахождения пациента в кресле врача-стоматолога.

Обсуждение результатов

По результатам настоящего исследования можно сделать вывод, что врач-ортодонт, использующий в качестве несъемной аппаратуры для лечения зубочелюстной аномалии пассивную самолигирующую брекет-систему, может сэкономить более 9 мин ортодонтического приема. Такая разница во времени

может иметь большое значение в клинической практике, учитывая, что визит к ортодонту в среднем длится около 30 мин.

Следовательно, использование самолигирующей брекет-системы позволяет уменьшить время нахождения пациента в кресле и улучшает эргономику ортодонтического лечения.

Полученные данные согласуются с исследованием, в котором также было подтверждено, что самолигирующие брекеты значительно сокращают время пребывания пациента в кресле [12].

В более раннем исследовании N.R. Turnbull и соавт. (2007) также было установлено, что введение дуги в самолигирующие брекеты происходит в 2 раза быстрее, чем в лигатурные брекеты [13]. При этом разность временных затрат существенно увеличивается с увеличением величины сечения дуги. В исследовании Cattaneo и соавт. (2022) замена дуги большего сечения из нержавеющей стали размером .017×.025 требовала больше времени, чем 0,014 NiTi дуги [14]. Именно поэтому в нашем исследовании измерения проводились на одном и том же этапе ортодонтического лечения — на этапе стальной дуги .016×.022.

Однако, в отличие от результатов настоящего исследования, систематический обзор Chen и соавт. (2010) с метаанализом исследований, проведенных на пациентах, показал экономию времени всего в 20 с при сравнении времени активации самолигирующей и лигатурной брекет-системы [15]. Важно отметить, что

в этом исследовании не учитывались опыт и квалификация врача-ортодонта. Тем не менее время нахождения пациента в кресле врача-стоматолога напрямую зависит от данного фактора, поэтому в нашем исследовании все манипуляции были выполнены одним специалистом с 5-летним стажем работы.

Одно из основных преимуществ самолигирующих брекетов — отсутствие необходимости использовать дополнительные материалы, такие как эластичные и металлические лигатуры, а также инструменты для их снятия и наложения. Сокращение времени пребывания пациента в кресле на 50% позволяет врачу-ортодонту принимать большее число пациентов, что повышает эффективность и доходность клиники. Кроме того, сэкономленное время можно использовать для проведения профилактических бесед с ортодонтическим пациентом для увеличения мотивации поддержания гигиены полости рта, соблюдения рекомендаций врача-ортодонта, ношения эластических тяг.

Выводы

Самолигирующая брекет-система существенно сокращает время нахождения пациента в кресле врача-стоматолога. Сэкономленное время можно использовать для профилактической беседы с пациентом с целью улучшения мотивации соблюдения рекомендаций, что благоприятно влияет на результаты ортодонтического лечения.

Сведения об авторах:

1. Stolzenberg J. Russell attachment and its improved advantages. *International Journal of Orthodontia and Dentistry for Children* 1935; 21: 837–840.
2. Siva S., Kishore Sh., Suganya D., Chandhini S.J. The Value of Self-Ligating Brackets in Orthodontics: About the Damon Protocol 2021. 10.5772/intechopen.100536.
3. Souper G., Yaber M., Aguilar V., Muñoz A. Evidence-based comparison of self-ligating and conventional brackets. *Odontoesmatologia* 2021; 23. 10.22592/ode2021n37e302.
4. Buschang P.H., Shaw S.G., Ross M., Crosby D., Campbell P.M. Comparative time efficiency of aligner therapy and conventional edgewise braces. *Angle Orthod.* 2014 May; 84 (3): 391–396. doi: 10.2319/062113-466. PMID: 24749702; PMID: PMC8667515.
5. Rohit K., Mahalakshmi K., Murali R.V., Kesavaram P., Saravanan B. Evaluation of Streptococcus Mutans Biofilm Retention by Three Different Types of Ligations on Orthodontic Brackets: An In-Vitro Scanning Electron Microscopic Study. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* 2014; 13: 70–74. 10.9790/0853-13647074.
6. Соколов Н.А., Олейник Е.А., Кузьмина Д.А. и др. Влияние ортодонтического лечения на состояние твердых тканей зубов, профилактика развития осложнений. *Медицинский альянс* 2021; 9 (2): 56–62 [Sokolovich N.A., Olejnik E.A., Kuz'mi-

na D.A. et al. The influence of orthodontic treatment on the condition of hard dental tissues, prevention of complications. *Medicinskij al'jans* 2021; 9 (2): 56–62 (In Russ.).

7. Соколов Н.А., Саунина А.А., Лунёв А.А. и др. Морфологические особенности тканей пародонта у пациентов с дистальным прикусом. *Институт стоматологии* 2022; 3 (96): 71–73 [Sokolovich N.A., Saunina A.A., Lunjov A.A. et al. Morphological features of periodontal tissues in patients with distal occlusion Institut stomatologii 2022; 3 (96): 71–73 (In Russ.).]
8. Pejda S., Varga M.L., Milosevic S.A., Mestrovic S., Slaj M., Repic D., Bosnjak A. Clinical and microbiological parameters in patients with self-ligating and conventional brackets during early phase of orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 2013 Jan; 83 (1): 133–139. doi: 10.2319/010412-8.1. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22765511; PMID: PMC8805529.
9. Sokolovich N.A., Petrova N.P., Grigoriev I.V. et al. The change of volume, pH and microbiota of unstimulated oral fluid of oral cavity during orthodontic treatment with fixed appliances. *International Journal of Pharmaceutical Research* 2020; 12 (3): 638–642.
10. Tecco S., D'Attilio M., Tetè S., Festa F. Prevalence and type of pain during conventional and self-ligating orthodontic treatment. *Eur. J. Orthod.* 2009 Aug; 31 (4): 380–384. doi: 10.1093/ejo/cjp003. Epub 2009 May 22. PMID: 19465738.

11. *Little R.M.* The Irregularity Index: A quantitative score of mandibular anterior alignment 1975; 68 (5): 0–563. doi: 10.1016/0002-9416(75)90086-x.
12. *Voudouris J., Suri S., Tompson B., Voudouris J.D., Schismenos C., Poulos J.* Self-ligation shortens chair time and compounds savings, with external bracket hygiene compared to conventional ligation: Systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Dental, Oral and Craniofacial Research* 2018; 4. <https://doi.org/10.15761/DOCR.1000262>.
13. *Turnbull N.R., Birnie D.J.* Treatment efficiency of conventional vs self-ligating brackets: Effects of archwire size and material. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2007; 131: 395–399.
14. *Cattaneo P.M., Tepedino M., Hansen E.B., Gram A.R., Cornelis M.A.* Operating time for wire ligation with self-ligating and conventional brackets: A standardized in vitro study. *Clinical and Experimental Dental Research* 2022; 8: 1456–1466. <https://doi.org/10.1002/cre2.642>.
15. *Chen S.S., Greenlee G.M., Kim J.E., Smith C.L., Huang G.J.* Systematic review of self-ligating brackets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010 Jun; 137 (6): 726.e1–726.e18; discussion 726-7. doi: 10.1016/j.ajodo.2009.11.009. PMID: 20685517.

Поступила в редакцию 22.01.2024 г.

Сведения об авторах:

Соколов Наталія Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: lun_nat@mail.ru; ORCID 0000-0003-4545-2994;

Саунина Анастасия Андреевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: s4unina@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0328-2248;

Алгази Бараа — аспирант кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: algazi@yandex.ru; ORCID 0009-0007-7497-9775;

Солдатов Иван Константинович — кандидат медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: ivan-soldatov@mail.ru; ORCID 0000-0001-8740-9092.

**БРОСИТЬ КУРИТЬ
— ЭТО ПРОСТО!**

**#Ты СИЛЬНЕЕ!
МИНЗДРАВ!
УТВЕРЖДАЕТ!**

БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ
в отказе от курения
8 800 200 0 200

**УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ**
www.takzdorovo.ru

на правах некоммерческой рекламы

Владимир Юрьевич Мишин (к 75-летию со дня рождения)

19 марта 2024 г. В.Ю. Мишину, заведующему кафедрой фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» (ФГБОУ ВО РУМ) доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, заслуженному врачу РФ, академику Академии электротехнических наук РФ, члену общественного совета ФСИН России, исполняется 75 лет со дня рождения, а также 50-летие врачебной, научной и педагогической деятельности, 25-летие руководства кафедрой.

В 1974–1977 гг. В.Ю. Мишин обучался в аспирантуре на кафедре туберкулеза 2-го Московского Ордена В.И. Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова, защитил кандидатскую диссертацию «Отдаленные наблюдения за туберкулиноположительными и рентгеноотрицательными взрослыми (клинико-рентгенологическое исследование)». После защиты кандидатской диссертации работал в должности ассистента вышеназванной кафедры.

В 1993 г. он продолжил работу в Центральном НИИ туберкулеза (ЦНИИТ), где защитил докторскую диссертацию «Течение туберкулеза легких при различных нарушениях метаболизма и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови». Под его руководством подготовлено и защищено 9 докторских и 34 кандидатских диссертаций.

С 1999 г. В.Ю. Мишин является деканом факультета пенитенциарной медицины (2008–2018), заведующим кафедрой фтизиатрии и пульмонологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (с 2023 г. — ФГБОУ ВО РУМ). Сотрудниками кафедры проводится большая научная, педагогическая и врачебная работа на клинических базах кафедры в Центральном НИИ туберкулеза, ГКУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» и ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

В.Ю. Мишин — известный в России и за рубежом ученый в области фтизиатрии и пульмонологии. Основными направлениями его научной деятельности являются изучение патогенеза, лекарственной устойчивости МБТ, клиники, дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза легких. Им получены новые данные по цитоморфологии, иммунологии и клинике остропрогрессирующего туберкулеза легких, впервые описаны клинико-лабораторные проявления инфекционно-токсического шока как одного из ведущих осложнений казеозной пневмонии, разработан алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики

диссеминированного и инфильтративного туберкулеза, казеозной пневмонии и плевральных выпотов с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких и плевры, получены новые научные данные по изучению клинических проявлений и диагностики коморбидности туберкулеза оппортунистических заболеваний и COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией с различным иммунным статусом.

В.Ю. Мишин участвовал в отечественных и международных контролируемых клинических испытаниях противотуберкулезных препаратов и современных режимов химиотерапии туберкулеза, в разработке приказа Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Он является автором четырех изданий учебников по фтизиопульмонологии (2000) и фтизиатрии (2015, 2020, 2021) для студентов медицинских вузов, 6 патентов и свидетельств на изобретения, более 900 печатных научных трудов, 10 монографий, 17 глав в монографиях и руководствах, 21 методических рекомендаций, 25 учебных пособий для студентов и врачей. О результатах своей работы неоднократно докладывал на международных и российских конгрессах и конференциях.

В.Ю. Мишин является членом диссертационных советов Центрального НИИ туберкулеза и 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, членом ученых советов РУМ и Центрального НИИ туберкулеза, членом правления Российского респираторного общества, членом редколлегии научных журналов *CONSILIUM medicum* и *Вестник ЦНИИТ*. В 1998–2008 гг. он был членом Экспертного совета ВАК при Министерстве образования России по терапевтическим специальностям.

В 2005 г. президиум РАМН присудил В.Ю. Мишину совместно с группой ученых ЦНИИТ премию имени А.Г. Хоменко по фтизиатрии за монографию «Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии», он награжден грамотами Минздрава России, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, ЦНИИТ и ФСИН России. За вклад в развитие уголовно-исполнительной системы России и подготовку врачей награжден золотой и серебряной медалями ФСИН России и медалями Федора Гааза и «В память 200-летия Минюста России».

В.Ю. Мишин пользуется заслуженным авторитетом среди фтизиатров Москвы и всей России. Коллеги и ученики сердечно поздравляют Владимира Юрьевича Мишина с юбилеем и желают дальнейших достижений в научной, врачебной и педагогической деятельности, здоровья и благополучия.

Правила для авторов

Общие положения

Журнал «Медицинский альянс» принимает статьи для публикации по различным разделам (областям) клинической медицины: фтизиатрия, пульмонология, хирургия, травматология и ортопедия, кардиология, патофизиология, стоматология, общественное здоровье и здравоохранение, история медицины и др.

Все статьи, поступающие в журнал для публикации, подвергаются рецензированию. Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлегией после получения рецензий и ответов автора.

Редакция оставляет за собой право на сокращение и стилистическую правку текста без дополнительных согласований с авторами. Плата за публикацию рукописей не взимается.

Журнал принимает к публикации статьи, ранее не публиковавшиеся в других изданиях. В некоторых случаях журнал принимает дублирующие статьи, материалы которых во многом совпадают с уже опубликованными. В этих случаях авторы предоставляют официальное письменное заявление о том, что статья публикуется повторно согласно решению автора или редактора и повторная публикация не нарушает международных и российских законов об авторских правах и этических норм, при этом статья содержит ссылку на первичную публикацию («Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», 2004). Это требование не распространяется на статьи, представленные на научной конференции, но не опубликованные в полном объеме, а также на принятые к публикации в виде материалов научной конференции (обычно в форме тезисов).

Направление материалов в редакцию

Статьи направляются в адрес редакции по электронной почте (e-mail): medalliance@inbox.ru или посредством использования специального поля электронной версии журнала <http://med-alyans.ru>. Для отправки статей через интернет-версию журнала и проверки статуса отправленных статей автору необходимо зарегистрироваться и войти в систему под своей учетной записью, следуя инструкциям на сайте.

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа (отсканированная копия), с визой руководителя учреждения или руководителя, ответственного за научную деятельность учреждения, направляющего работу в редакцию журнала, скре-

пляться печатью учреждения. Направление подписывается всеми авторами статьи.

В официальном направлении, содержащем полное название статьи и всех авторов, должно быть указано, что статья не содержит сведений, запрещенных к публикации в открытой печати, не была ранее опубликована (или представлены ссылка на публикацию и заявление о повторной публикации) и не находится на рассмотрении для публикации в других изданиях, согласие на передачу авторских прав на публикацию. При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. Все существенные конфликты интересов или их отсутствие должны быть также отражены в направлении.

Обращаем внимание, что все статьи проверяются в системе «Антиплагиат». В случае обнаружения многочисленных заимствований редакция действует в соответствии с правилами COPE.

При подготовке рукописи авторам следует придерживаться Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

Правила оформления статей

Электронные версии статей должны быть представлены в формате Word (Microsoft Office 2007 или более поздняя версия) (шрифт Times New Roman).

Титульная страница должна содержать:

1. Название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения, город и страну (если это не вытекает из названия учреждения). Если все авторы статьи работают в одном учреждении, можно не указывать место работы каждого автора отдельно. Данные приводятся на русском и английском языках.

2. Раздел журнала, в который отправляется статья для публикации.

3. Резюме на русском и английском языках (200–250 слов), при этом резюме должно быть структурированным, то есть содержать краткое (1–3 предложения) обоснование исследования; цель; материалы и методы; результаты исследования с наиболее важными данными; заключение. В конце резюме приводятся ключевые слова (от 3 до 10 слов) на русском и английском языках.

На последней странице статьи должны содержаться:

1. Сведения обо всех авторах с указанием фамилии, имени, отчества (полностью), научного звания и

степени, должности и учреждения с адресом учреждения (в том числе с индексом), электронного адреса. Обязательно указывать идентификатор ORCID для каждого автора статьи. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>.

2. Контактный автор для переписки с редакцией, его полный почтовый адрес, номер телефона, e-mail.

Объем статей, как правило, не должен превышать 18 страниц, кратких сообщений — 4 страниц.

Рекомендуется придерживаться следующей рубрики: введение (кратко освещаются актуальность вопроса со ссылками на наиболее важные публикации, а также цель и задачи исследования), материалы и методы (приводятся количественные и качественные характеристики исследованных материалов и/или больных с указанием или ссылками на проведенные методы исследования, включая методы статистической обработки данных), результаты или результаты и обсуждение, обсуждение результатов; выводы. Все страницы должны быть пронумерованы. Таблицы и рисунки даются в тексте. В тексте статьи обязательно делается ссылка на таблицу в круглых скобках с указанием ее порядкового номера, например: (табл. 1).

Применяемые лекарственные препараты и методы их введения должны быть утверждены в установленном порядке и разрешены для клинического использования. Лекарственные препараты, указанные в статьях (за исключением статей, имеющих рекламный характер), должны иметь международные непатентованные названия. Публикации клинических исследований должны сопровождаться указанием, что работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией и/или одобрена этическим комитетом направляющего статью учреждения или иного медицинского учреждения (указать какого). Проведение клинических исследований должно быть разрешено Минздравом России.

Список литературы

В оригинальных статьях допускается цитировать, как правило не более 30 источников, в обзорах

литературы — не более 60, в лекциях и других материалах — до 15. Библиография должна содержать большинство публикаций за последние 5 лет или должно быть представлено обоснование цитирований более ранних по дате публикации источников. Ссылки на источники литературы для всех типов статей оформляются одинаково. Источники располагаются в порядке цитирования. Все источники литературы нумеруются, а ссылки на них обозначаются в квадратных скобках в тексте статьи.

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>. Пример: Kämpfe M., Lisspers K., Ställberg B. et al. Determinants of uncontrolled asthma in a Swedish a population: cross-sectional observational study. *Eur Clin Respir J.* 2014; (1): 1–9. doi: 10.3402/ecrj.v1.24109.

Список литературы должен быть представлен на русском языке и в транслитерации (References). Обязательная англоязычная версия ссылки (References) размещается в списке литературы сразу за русскоязычной (исходной) ссылкой и подготавливается автором статьи путем транслитерации в системе BSI (British Standard Institute (UK) & ISI — Institute for Scientific Information (USA)) (сайт <http://www.translit.ru>).

Ссылки на журнальные публикации должны содержать их doi (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). 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 и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 г., зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный doi. Нежелательно ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

За точность библиографических ссылок ответственность несет автор.