



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

клиническая практика

2025
Том 16 №2

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК



**ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ
ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ**

DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF PATIENTS WITH CHRONIC
LOWER LIMB ISCHEMIA

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
НЕОАДЬЮВАНТНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРЕД
ПРОТОННОЙ ЛУЧЕВОЙ
ТЕРАПИЕЙ ОПУХОЛЕЙ
ГОЛОВЫ И ШЕИ**

THE EFFECTIVENESS OF NEOADJUVANT
CHEMOTHERAPY PRIOR TO PROTON BEAM
THERAPY FOR HEAD AND NECK TUMORS

**ОПТИМИЗАЦИЯ
ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ
ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ
ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ**

OPTIMIZATION OF FLUORESCENT
IMAGING DURING LAPAROSCOPIC
CHOLECYSTECTOMY

**МНОГОКАНАЛЬНАЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ
В ВОССТАНОВЛЕНИИ
ХОДЬБЫ ПОСЛЕ
ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА**

MULTI-CHANNEL FUNCTIONAL
ELECTROSTIMULATION IN RESTORING
WALKING AFTER A STROKE



<https://clinpractice.ru/>

JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE

Volume 16 Issue 2

клиническая практика

мультидисциплинарный рецензируемый журнал для врачей

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

2025, Том 16, № 2

Издается с 2010 г. Выходит четыре раза в год

УЧРЕДИТЕЛЬ

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

ИЗДАТЕЛЬ

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

РЕДАКЦИЯ

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

ПОДПИСКА

через интернет:
• www.journals.eco-vector.com
• www.akc.ru
Подписной индекс: Э83336

ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП

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

ИНДЕКСАЦИЯ

- Российский индекс научного цитирования (ядро РИНЦ)
- Russian Science Citation Index (RSCI)
- «Белый список» научных журналов
- CrossRef
- Scopus
- Google Scholar
- Ulrich's Periodicals Directory

Журнал включён в перечень рецензируемых научных
изданий, в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук, на соискание ученой степени
доктора наук (Перечень ВАК).

ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

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

Сдано в набор 12.07.2025.
Подписано в печать 17.07.2025.

Формат 60×84¹/₈. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 15,3.
Цена свободная. Тираж 1000 экз. Заказ 5-7589-IV.

Отпечатано в ООО «Типография ТМФ».
196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, д. 69.
Тел.: +7 (812) 646-33-77

Главный редактор:

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

Заместитель главного редактора:

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

Научный редактор:

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

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

Точка зрения автора может не совпадать с мнением редакции.

Статьи журнала распространяются в сети Интернет
на условиях немедленного открытого доступа
(Open Access) с лицензией Creative Commons
NonCommercial-NonDerivates (CC BY-NC-ND 4.0),
которая позволяет другим распространять данную
работу с обязательным сохранением ссылок на авторов
оригинальной работы и оригинальную публикацию
в этом журнале.

Фото на обложке:

Коллектив отделения пульмонологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА
России (зав. отделением, к.м.н. А.Г. Сотникова).
3D реконструкции КТ лёгких пациента с идиопатическим
лёгочным фиброзом (выполнил к.м.н., И.Л. Губский).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Клиническая медицина

Абакиров М.Д., д.м.н., проф., РУДН; РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского; ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-5842-5904

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

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

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

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

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

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

Бойко А.Н., д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2975-4151

Войтенков В.Б., к.м.н., ФНКЦИБ ФМБА (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0003-0448-7402

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

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

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

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

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

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

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

Иванова Г.Е., д.м.н., проф., ФГБУ ФЦМН ФМБА России; РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-3180-5525

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

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

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

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

Копецкий И.С., д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-4723-6067

Крючко Д.С., д.м.н., ФМБА России (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-9047-6050

Лазко Ф.Л., д.м.н., ГКБ им. В.М. Буянова (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-5292-7930

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

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

Мамошин А.В., д.м.н., проф., ООКБ, ОГУ им. И.С. Тургенева (Орел, Россия)
ORCID: 0000-0002-1799-6778

Мартынов М.Ю., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ФЦМН ФМБА России (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-2797-7877

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

Овечкин И.Г., д.м.н., проф., ФНКЦ ФМБА

ORCID: 0000-0003-3996-1012

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

Орехов П.Ю., к.м.н., ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)

Scopus Author ID: 400834

Панченков Д.Н., д.м.н., проф., Российский университет медицины; Государственный научный центр лазерной медицины (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-8539-4392

Писарев В.М., д.м.н., проф., ФНКЦ РР (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-5729-9846

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

Решетов И.В., д.м.н., проф., академик РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-0909-6278

Скворцов Д.В., д.м.н., проф., ФНКЦ ФМБА; РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-2794-4912

Соодаева С.К., д.м.н., проф., НИИ пульмонологии ФМБА России (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6453-0017

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

Трубилин В.Н., д.м.н., ФМБЦ им. А.И. Бурназяна; ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-9123-909X

Туруспекова С.Т., д.м.н., КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан)

ORCID: 0000-0002-4593-3053

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

Чупин А.В., д.м.н., проф., НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-5216-9970

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

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

Яковлева Т.В., д.м.н., ФМБА России (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-9109-000X

Mally Ju., Dr. Habilis, PhD, Professor, Institute of neurorehabilitation (Шопрон, Венгрия)

ORCID: 0000-0001-7299-2692

Wang Guowen, PhD, MD, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospita (Тяньжин, Китай)

ORCID: 0000-0001-6549-1144

Xin Wang, PhD, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Тяньжин, Китай)

ORCID: 0000-0001-9325-3194

Zhang Chao, PhD, MD, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital (Тяньжин, Китай)

ORCID: 0000-0001-7096-8488

Фундаментальная медицина

Белоусов В.В., д.б.н., чл.-корр. РАН, ФЦМН ФМБА России (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0001-6637-8098

Гурина О.И., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, НМИЦ ПН им. В.П. Сербского (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-1066-5423

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

Затейщиков Д.А., д.м.н., проф., ЦГМА (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-7065-2045

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

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

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

Павлова Г.В., д.б.н., проф. РАН, Институт высшей нервной деятельности РАН; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0002-6885-6601

Савина М.И., д.б.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Scopus Author ID: 000000000049

Хайтов М.Р., д.м.н., чл.-корр. РАН, ГНЦ «Институт иммунологии» (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-4961-9640

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- И.П. Михайлов, Н.В. Боровкова, Б.В. Козловский, И.Н. Пономарёв, Г.Р. Рамазанов, Н.Е. Кудряшова, В.А. Арустамян, Е.В. Шевченко, Л.С. Коков, Л.Т. Хамидова**
Диагностика и лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (опыт одного центра) 7
- А.В. Незвецкий, И.В. Незвецкая, Ю.Д. Удалов**
Эффективность неоадьювантной химиотерапии перед протонной лучевой терапией опухолей головы и шеи 15
- Н.М. Насибян, А.В. Владзимирский, К.М. Арзамасов**
Автоматизированная морфометрия предстательной железы по данным магнитно-резонансной томографии. 23
- М.В. Косаченко, А.М. Леонович, А.Е. Климов, А.В. Бурлакова**
Оптимизация флюоресцентной визуализации с индоцианином зелёным при лапароскопической холецистэктомии 34
- С.Н. Тихонова, М.В. Козлова, Е.А. Горбатова**
Оценка эффективности действия витамина D и реминерализующей пасты на структуру эмали зубов у лиц с гомозиготным полиморфизмом гена, кодирующего внутриклеточный рецептор витамина D. 41

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- А.Р. Магомедов, П.В. Рыкова, Б.А. Анохин, А.Х. Меликян, М.А. Агаронян, А.Г. Саркисян, Е.С. Шимко, А.Ю. Юсупова, Э.Р. Иргалиева, Э.М. Бокова, Р.С. Мокаев, Д.В. Леонова, А.Ш. Кенджаметов**
Комбинированная физическая активность в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: от физиологических к молекулярным механизмам адаптации 53
- Д.В. Скворцов, Л.В. Климов, Д.А. Лобунько, Г.Е. Иванова**
Многоканальная функциональная электростимуляция: метод восстановления функции ходьбы у пациентов, перенёсших острое нарушение мозгового кровообращения. 69
- О.Г. Ушкова, С.Ю. Доколин, А.М. Шершнев, В.И. Кузьмина**
Нейропатия надлопаточного нерва в сочетании с массивными разрывами вращательной манжеты плеча: клиническая картина, диагностика, лечение 82
- Ю.С. Чинова, В.Д. Федотов, Е.М. Захарова**
Пневмонит как осложнение иммунотерапии онкологических заболеваний: сложности диагностики и лечения. 90

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Е.С. Остапчук, О.И. Глинин, Ю.В. Алексеева**
Сложности в диагностике транстиретинового амилоидоза с полинейропатией: клинический случай 97
- А.В. Ямщикова, Т.А. Бычкова**
Путь пациента к диагнозу: клинический случай болезни Помпе с поздним началом у взрослого 104
- Г.Ш. Аржиматова, И.Б. Алексеев, А.И. Ибраимов, Л.А. Попова**
Комбинированный подход в лечении пациента с глаукомой и эндотелиально-эпителиальной дистрофией роговицы: клинический случай 112
- А.Д. Чупров, В.Л. Ким, И.А. Столяр**
Имплантация добавочной интраокулярной линзы при кератоконусе на артифакичном глазу 119

journal of clinical practice

multidisciplinary peer-review medical journal

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

Vol. 16, N 2 (2025)

Published since 2010. Issued quarterly

FOUNDER

FRCC FMBA of the Federal Medical Biological Agency
Address: 28 Orekhovy blvd, Moscow, Russia, 115682
WEB: <https://clinpractice.ru/>

PUBLISHER

Eco-Vector
Address: 3 liter A, 1H,
Aptekarsky pereulok, Saint Petersburg,
Russia, 191181
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL OFFICE

Executive editor: *Ulyana G. Pugacheva*
E-mail: upugacheva@yandex.ru

SUBSCRIPTION

www.journals.eco-vector.com

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory
for all published articles

PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- Russian Science Citation Index
- RUS White list
- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

INDEXATION

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

TYPESET

complete in Eco-Vector
Copyeditor: *M.N. Shoshina*
Proofreader: *M.N. Shoshina*
Layout editor: *E.A. Trukhtanova*
Managing editor: *E.L. Lebedeva*

Editor-in-Chief:

Troitsky A.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-2411-6043

Deputy Editor-in-Chief:

Baklaushev V.P., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor
Federal Center of Brain Research
and Neurotechnologies (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-1039-4245

Science Editor:

Smirnov A.V., MD, PhD,
FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-3897-8306

MAIN SUBJECTS:

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

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

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

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

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

Cover photo:

The team of the Pulmonology Department of the Federal Clinical and Research Center FMBA of Russia (Head MD. PhD Anna G. Sotnikova). 3D reconstruction of CT scans of the lungs of a patient with idiopathic pulmonary fibrosis (performed by MD, PhD I.L. Gubsky).

16+

EDITORIAL BOARD

Medicine (miscellaneous)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kryuchko D.S., MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-9047-6050

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Yakovleva T.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-9109-000X

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

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

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

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

Basic Medical Science (Molecular medicine/ Biochemistry/Neuroscience)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

- I.P. Mikhailov, N.V. Borovkova, B.V. Kozlovskiy, I.N. Ponomarev, G.R. Ramazanov, N.E. Kudryashova, V.A. Arustamyan, E.V. Shevchenko, L.S. Kokov, L.T. Khamidova**
Diagnostics and Treatment of Patients with Chronic Limb Ischemia (Single-Center Experience) 7
- A.V. Nezvetitskiy, I.V. Nezvetitskaya, Yu.D. Udalov**
The Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy Prior to Proton Beam Therapy for Head and Neck Tumors 15
- N.M. Nasibian, A.V. Vladymyrskiy, K.M. Arzamasov**
Automated Morphometry of the Prostate Gland by the Results of Magnetic Resonance Imaging. 23
- M.V. Kosachenko, A.M. Leonovich, A.E. Klimov, A.V. Burlakova**
Optimizing the Fluorescent Visualization with Indocyanine Green During Laparoscopic Cholecystectomy 34
- S.N. Tikhonova, M.V. Kozlova, E.A. Gorbatoeva**
The Evaluation of Efficiency of the Impact of Vitamin D and Remineralizing Toothpaste on the Structure of the Dental Enamel in the Individuals with Homozygous Polymorphism in the Gene, Encoding the Intracellular Vitamin D Receptor (VDR). 41

REVIEWS

- A.R. Magomedov, P.V. Rykova, B.A. Anokhin, A.H. Melikyan, M.A. Agaronyan, A.G. Sarkisyan, E.S. Shimko, A.Yu. Yusupova, E.R. Irgaliev, E.M. Bokova, R.S. Mokaev, D.V. Leonova, A.Sh. Kendzhametov**
Combined Physical Activity in the Prevention of Cardiovascular Diseases: From Physiological to Molecular Adaptation Mechanisms 53
- D.V. Skvortsov, L.V. Klimov, D.A. Lobunko, G.E. Ivanova**
Multi-Channel Functional Electrostimulation: The Method of Restoring the Walking Function in Patients with a Past History of Acute Cerebrovascular Event 69
- O.G. Ushkova, S.Yu. Dokolin, A.M. Shershnev, V.I. Kuzmina**
Suprascapular Neuropathy Combined with Massive Rotator Cuff Tears: Clinical Signs, Diagnostics, Treatment 82
- Yu.S. Chizhova, V.D. Fedotov, E.M. Zakharova**
Pneumonitis as a Complication of Immunotherapy of Oncological Diseases: Difficulties in Diagnosis and Treatment 90

CASE REPORTS

- E.S. Ostapchuk, O.I. Glinin, Yu.V. Alekseeva**
Difficulties in the Diagnostics of Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: a Clinical Case Description 97
- A.V. Yamshchikova, T.A. Bychkovskaya**
The Patient's Way to Diagnosis: A Clinical Case of Late Onset Pompe Disease in an Adult 104
- G.Sh. Arzhimatova, I.B. Alekseev, A.I. Ibraimov, L.A. Popova**
The Combined Approach in the Treatment of a Patient with Glaucoma and Endothelial-Epithelial Corneal Dystrophy: A Clinical Case Description 112
- A.D. Chuprov, V.L. Kim, I.A. Stolyar**
Implantation of an Additional Intraocular Lens for Keratoconus in a Pseudophakic Eye 119

Диагностика и лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (опыт одного центра)

И.П. Михайлов, Н.В. Боровкова, Б.В. Козловский, И.Н. Пономарёв, Г.Р. Рамазанов, Н.Е. Кудряшова, В.А. Арустамян, Е.В. Шевченко, Л.С. Коков, Л.Т. Хамидова

Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Успех лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей складывается из ряда составляющих, таких как полноценная диагностика; объём реваскуляризации, терапевтических мер (в том числе применение современных разработок в области ангиогенеза); привлечение смежных специалистов. **Цель исследования** — улучшение результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей и разработка оптимального лечебно-диагностического алгоритма для данной группы пациентов. **Методы.** Проанализированы результаты лечения 218 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (136 мужчин, 82 женщины; средний возраст 67 ± 6 лет), из них 144 пациента прооперированы, 74 — пролечены консервативно. Методы диагностики и обследования: ультразвуковое ангиосканирование, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещённая с трёхфазной скintiграфией и компьютерной томографией, консультирование неврологом и кардиологом, электронейромиография по назначению невролога и дополнительные обследования по назначению кардиолога. Динамику оценивали на контрольных амбулаторных осмотрах либо при повторной госпитализации. Срок наблюдения — 6 месяцев. **Результаты.** Распределение пациентов по степеням ишемии по А.В. Покровскому было следующим: IIA — 57 (26,1%), IIB — 31 (14,2%), III — 42 (19,2%), IV — 88 (40,5%). Открытых хирургических операций выполнено 56 (25,7%), эндоваскулярных — 64 (29,4%), гибридных — 24 (11,0%); консервативное лечение получили 40 (18,3%), консервативное лечение, дополненное введением бесплазменного лизата аутотромбоцитов, — 34 (15,6%). В группе прооперированных больных значимых различий в зависимости от метода хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде и спустя 6 месяцев наблюдения не было ($p > 0,05$). Среди больных, получавших консервативную терапию, лучшие результаты через 6 месяцев наблюдения отмечены у пациентов, которым стандартная терапия была дополнена стимуляцией ангиогенеза аутотромбоцитарными факторами ($p < 0,05$). На предмет ишемической нейропатии обследовано 98 пациентов. Нейропатия методом электронейромиографии выявлена в 69 случаях. После назначения нейротропной терапии купирование нейропатических болей отмечено у 52 (75,4%) пациентов. **Заключение.** Разработанный нами мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов с хронической ишемией нижних конечностей позволяет улучшить результаты лечения, а расширенный спектр диагностических методик помогает определить факторы риска, выбрать оптимальную лечебную тактику и объективно оценить динамику состояния пациентов.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей; бесплазменный лизат аутологичных тромбоцитов; трёхфазная скintiграфия; ишемическая нейропатия; реваскуляризация.

Для цитирования:

Михайлов И.П., Боровкова Н.В., Козловский Б.В., Пономарёв И.Н., Рамазанов Г.Р., Кудряшова Н.Е., Арустамян В.А., Шевченко Е.В., Коков Л.С., Хамидова Л.Т. Диагностика и лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (опыт одного центра). Клиническая практика. 2025;16(2):7–14. doi: 10.17816/clinpract677262 EDN: HSNNNQ

Поступила 17.03.2025

Принята 13.05.2025

Опубликована online 21.06.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Хроническая ишемия нижних конечностей — социально значимое заболевание XXI века. По данным Всемирной организации здравоохранения, поражения артерий нижних конечностей занимают третье место в структуре атеросклеротических заболеваний, что составляет 3% всего населения земного шара [1]. При прогрессировании хронической ишемии нижних конечностей

развивается критическая степень ишемии, которая в свою очередь при отсутствии оказания медицинской помощи в течение 6 месяцев приводит к ампутациям в 40% наблюдений и имеет 20% летальность [2].

При отсутствии показаний к хирургической реваскуляризации или невозможности её выполнения актуален вопрос разработки новых методов консервативного лечения, и в первую очередь

Diagnostics and Treatment of Patients with Chronic Limb Ischemia (Single-Center Experience)

I.P. Mikhailov, N.V. Borovkova, B.V. Kozlovskiy, I.N. Ponomarev, G.R. Ramazanov, N.E. Kudryashova, V.A. Arustamyan, E.V. Shevchenko, L.S. Kokov, L.T. Khamidova

Sklifosovsky Research Institute of Medical Care, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The success of treating the patients with chronic ischemia of the lower limbs consists of a number of components, such as the full-scale diagnostics; the re-vascularisation volume, the therapeutic means (including the use of modern developments in angiogenesis); the engagement of specialists from the adjacent fields. **AIM:** the improvement of treatment results in patients with chronic ischemia in the lower limbs and developing an optimal treatment and diagnostic algorithm for this group of patients.

METHODS: The analysis included the treatment results of 218 patients with chronic ischemia of the lower limbs (136 males, 82 females; the mean age was 67 ± 6 years), of which 144 patients were operated, 74 were treated conservatively. Diagnostics and examination methods: ultrasound angioscanning, single-photon emission computed tomography combined with three-phase scintigraphy and computed tomography, consulting by a neurologist and a cardiologist, electroneuromyography by prescription from the neurologist and additional examinations by prescription from the cardiologist. The follow-up was implemented as the control out-patient examinations or upon the repeated hospitalization. The follow-up period was 6 months.

RESULTS: The distribution of patients by the degree of ischemia as per the classification by A.V. Pokrovsky was the following: IIA — 57 (26.1%), IIB — 31 (14.2%), III — 42 (19.2%), IV — 88 (40.5%) patients. The number of open-access surgeries conducted was 56 (25.7%), with 64 endovascular (29.4%) and 24 hybrid ones (11.0%); conservative therapy was administered to 40 patients (18.3%), conservative therapy accompanied by additional administrations of plasma-free auto-platelet lysate — 34 (15.6%). In the group of operated patients, there were no significant differences depending on the method of surgical treatment at the early post-surgery period and after 6 months of follow-up ($p > 0.05$). Among the patients receiving conservative therapy, the best results at the follow-up of 6 months were reported in patients, in which the standard therapy was accompanied by stimulation of angiogenesis with auto-platelet factors ($p < 0.05$). The presence of ischemic neuropathy was investigated in 98 patients. Neuropathy was detected in 69 cases using the method of electroneuromyography. After prescribing the neurotropic therapy, resolving of neuropathic pain was reported in 52 (75.4%) patients. **CONCLUSION:** The multi-disciplinary approach developed by us for the diagnostics and treatment of patients with chronic ischemia of the lower limbs, allows for improving the treatment results, while the extended spectrum of diagnostic methods allows for evaluating the risk factors, for determining the optimal treatment tactics and for objectively evaluating the dynamic changes of the patient status.

Keywords: chronic ischemia of the lower limbs; plasma-free lysate of autologous platelets; three-phase scintigraphy; ischemic neuropathy; re-vascularisation.

For citation:

Mikhailov IP, Borovkova NV, Kozlovskiy BV, Ponomarev IN, Ramazanov GR, Kudryashova NE, Arustamyan VA, Shevchenko EV, Kokov LS, Khamidova LT. Diagnostics and Treatment of Patients with Chronic Limb Ischemia (Single-Center Experience). *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(2):7–14. doi: 10.17816/clinpract677262 EDN: HSNNNQ

Submitted 17.03.2025

Accepted 13.05.2025

Published online 21.06.2025

рассматривается применение терапевтического ангиогенеза. Методикам ангиогенеза посвящено множество исследований, доказана их эффективность в отношении пациентов с перемежающейся хромотой и групп пациентов с малыми трофическими нарушениями [3–5]. Но даже при спасении конечности или снижении степени ишемии качество жизни пациента может быть значительно снижено вследствие периферической нейропатии. При

хронической ишемии нижних конечностей в периферических нервах возникают определённые морфологические перестройки. В случае выполнения реконструкций и морфологической перестройки мягких тканей в процесс может вовлекаться периферический нерв с формированием компрессионно-ишемической нейропатии [6, 7].

При современном взгляде на проблему становится очевидным, что успех лечения больных храни-

ческой ишемией нижних конечностей складывается из нескольких составляющих: комплекс современных диагностических методов; реваскуляризация конечности, объём которой оценивается коллективом специалистов; расширение терапевтических мер (в том числе применение разработок в области ангиогенеза); привлечение смежных специалистов.

В работе представлен опыт лечения больных хронической ишемией нижних конечностей согласно разработанному алгоритму.

Цель исследования — улучшение результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей и разработка оптимального лечебно-диагностического алгоритма для данной группы пациентов.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое наблюдательное.

Критерии соответствия

Критерии включения: хроническая ишемия нижних конечностей; атеросклеротический генез заболевания; возраст от 45 до 90 лет.

Критерии исключения: тяжёлая сердечная недостаточность; острый инфаркт миокарда сроком менее одного месяца без реваскуляризации миокарда; острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее одного месяца; тромбангиит; онкологическое заболевание с низким прогнозом дожития.

Условия проведения

В исследование вошли пациенты, пролеченные в отделении сосудистой хирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ) в период с 2022 по 2024 год.

Описание медицинского вмешательства

Диагностический алгоритм включал следующие методы диагностики:

- ультразвуковое ангиосканирование с измерением лодыжечно-плечевого индекса: метод обследования «первой линии», позволяющий визуализировать артериальное русло нижних конечностей, оценивать гемодинамику и характер бляшек;
- гибридный метод (трёхфазная сцинтиграфия — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещённая с компьютерной ангиографией, или ОФЭКТ/КТ-ангиография): метод позволяет визуализировать артериальное русло

нижних конечностей и демонстрирует объективное состояние микроциркуляции. Трёхфазная сцинтиграфия с остеотропным радиофармпрепаратом Tc^{99} -Пирфотех в отличие от транскutánной оксиметрии предоставляет возможность локализации зон обеднения микроциркуляции и их объём. При обследовании в динамике можно отметить изменение распределения радиофармпрепарата, что объективно отражает улучшение/ухудшение кровоснабжения тканей [8];

- общие методы обследования, такие как электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, а также ультразвуковое ангиосканирование брахиоцефальных артерий, коронароангиография по показаниям кардиолога для оценки факторов риска пациентов;
- электронейромиография периферических нервов применялась по назначению невролога с целью верификации поражения периферических нервов на фоне нарушенного кровоснабжения нижних конечностей;
- консультирование специалистами: пациенты в обязательном порядке осматриваются кардиологом и неврологом (кардиолог выявляет и корректирует кардиальные факторы риска; осмотр и наблюдение невролога необходимы для выявления нейропатий и назначения препаратов для их коррекции).

По совокупности обследований при совместном осмотре с рентгенэндоваскулярными хирургами определялась тактика госпитального лечения. Стоит отметить, что все пациенты с хронической ишемией нижних конечностей IIA степени, а также с хронической ишемией нижних конечностей IIB степени, у которых на фоне терапии снижалась степень ишемии, согласно рекомендациям [9], не рассматривались кандидатами на операцию, также неоперабельными признавались пациенты с более высокой степенью ишемии при неудовлетворительном состоянии дистального артериального русла или тяжёлой сопутствующей патологии. Для остальных пациентов принималось решение об объёме и характере оперативного вмешательства: открытая реконструкция, эндоваскулярная интервенция или гибридная операция.

Для терапевтического ангиогенеза разработан препарат на основе аутотромбоцитарных проангиогенных факторов — бесплазменный лизат аутологичных тромбоцитов. Применение данного препарата у неоперабельных пациентов показало удовлетворительные результаты [9, 10].

Исходы исследования

Основной исход исследования: уменьшение степени ишемии, сохранение конечности.

Дополнительный критерий для оперированных: проходимость реконструкции на определённом сроке наблюдения; заживляемость ран при открытом вмешательстве; локальные раневые осложнения.

Дополнительный критерий для всех пациентов: улучшение распределения радиофармпрепарата по данным трёхфазной сцинтиграфии; снижение выраженности невропатической боли.

Методы регистрации исходов

Динамику оценивали на контрольных амбулаторных осмотрах либо при повторной госпитализации через 3 и через 6 месяцев после лечения с выполнением всего диагностического алгоритма.

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполняли в программе STATISTICA версии 10.0. Использовали непараметрические методы: критерий χ^2 , критерий Манна–Уитни, тест Мак-Немара. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование вошли 218 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза IIБ–IV степени по А.В. Покровскому, из них 136 мужчин и 82 женщины, средний возраст которых составил 67 ± 6 лет (табл. 1). Прооперированы 144 пациента, консервативную терапию получили 74.

Основные результаты исследования

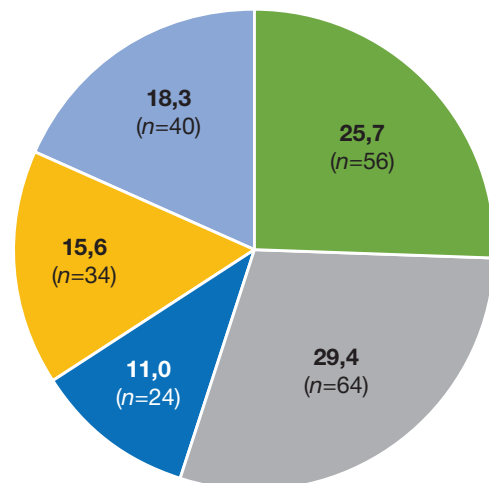
По итогам комплексного обследования и обсуждения концепции лечения пациентов можно выделить три группы оперативных вмешательств: открытые реконструкции, эндоваскулярные вмешательства и гибридные операции. Объём и характер вмешательств определялся характером и уровнем поражения артерий и распространённостью поражений. Виды оперативных вмешательств и способы терапевтического лечения представлены на рис. 1, в табл. 2 и 3 — результаты хирургического и консервативного лечения больных соответственно.

При попарном сравнении хирургических групп мы не выявили значимых различий ($p > 0,05$, U-тест Манна–Уитни). Учитывая малую частоту ампутаций и летальности, данные показатели мы статистически не оценивали. Таким образом, можно сделать заключение, что обоснованным является выбор хи-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты, n (%)
Пол:	
• мужчины	136 (62,4)
• женщины	82 (37,6)
Возраст, лет	67 ± 6
Ишемическая болезнь сердца	180 (82,6)
Гипертоническая болезнь	192 (88,1)
Хроническая болезнь почек, компенсация	58 (26,6)
Ожирение	126 (57,8)
Хроническая сердечная недостаточность, компенсация	92 (42,2)
Курение	126 (57,8)
Степень ишемии по Фонтейну–Покровскому:	
• IIA	57 (26,1)
• IIБ	31 (14,2)
• III	42 (19,3)
• IV	88 (40,4)



- Открытые хирургические реконструкции
- Эндоваскулярные вмешательства
- Гибридные операции
- Консервативное лечение + бесплазменный лизат аутологических тромбоцитов
- Консервативное лечение

Рис. 1. Способы лечения больных хронической ишемией нижних конечностей, %.

рургической тактики в зависимости от характера, локализации и распространённости атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей.

При оценке результатов консервативного лечения больных спустя 3 и 6 месяцев наблюдения нами

Таблица 2

Результаты хирургического лечения больных, $n=144$

Параметр	Оперативные вмешательства, n (%)		
	Открытые хирургические $n=56$	Эндоваскулярные $n=64$	Гибридные $n=24$
Улучшения в раннем периоде	52 (92,8)	60 (93,8)	23 (95,8)
Проходимость реконструкций через 6 мес	48 (85,7)	53 (82,8)	20 (83,3)
Ретромбозы	8 (14,3)	11 (17,2)	4 (16,7)
Повторные операции	5 (8,9)	7 (10,9)	2 (8,3)
Ампутации	1 (1,8)	1 (1,6)	-
Летальность	1 (1,8)	1 (1,6)	-

Таблица 3

Результаты консервативного лечения больных, $n=74$

Параметр	Консервативное $n=40$	Консервативное + БЛАТ $n=34$
Снижение степени ишемии в течение 6 мес	28 (70,0)	28 (82,4)
Операции в течение 6 мес ввиду появления показаний	12 (30,0)	6 (17,7)
Ампутации	2 (5)	1 (2,9)
Летальность	1 (2,5)	-

Примечание. БЛАТ — бесплазменный лизат аутологичных тромбоцитов.

отмечены лучшие результаты в группе пациентов, которым стандартная терапия была дополнена стимуляцией ангиогенеза аутотромбоцитарными факторами (см. табл. 3).

На наличие постишемических и компрессионно-ишемических нейропатий обследовано 98 пациентов: признаки нарушения проводимости выявлены у 69 (70,4%) больных, из них 40 прооперированных и 29 после консервативного лечения, в том числе с применением лизата аутотромбоцитов. Ишемическая периферическая нейропатия диагностирована у 50 больных, смешанная форма — у 19. Всем пациентам на амбулаторном этапе неврологом назначена нейротропная терапия. Согласно опросу, болевой синдром регрессировал у 52 (75,4%) пациентов.

На основе удовлетворительных результатов лечения нами разработан лечебно-диагностический алгоритм для больных хронической ишемией нижних конечностей (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье продемонстрирован опыт лечения больных хронической ишемией нижних конечностей с расширением диагностических мероприятий и мультидисциплинарным подходом. Представлен широкий спектр больных по степеням ишемии, при этом 40,5% имели IV степень по классификации А.В. Покровского. Именно на их долю пришлось ле-

тельные исходы и ампутации, тем не менее даже у пациентов с критической ишемией нам удалось достичь в целом относительно низких показателей неблагоприятных исходов.

Для достижения лучших результатов, своевременного выявления факторов риска, улучшения качества жизни пациентов мы активно привлекаем смежных специалистов — кардиологов и неврологов.

Незаменимый объективный метод трёхфазной сцинтиграфии позволил оценить состояние ишемизированных тканей и динамику их на фоне лечения [8], а использование гибридного аппарата (ОФЭКТ/КТ-АГ) сократило сроки обследования.

Перспективным методом лечения неоперабельных пациентов или пациентов с перемежающейся хромотой является разновидность терапевтического ангиогенеза — применение бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов, позволяющего улучшить результаты консервативного лечения [10].

В исследование включены пациенты с хронической ишемией нижних конечностей, отвечающие критериям включения. Конечно, прооперированные пациенты и пациенты, получившие консервативную терапию, представляют собой разнородные по исходам и возможным осложнениям группы больных. Мы не проводили сравнения данных групп больных между собой, так как целью исследования было улучшение результатов лече-

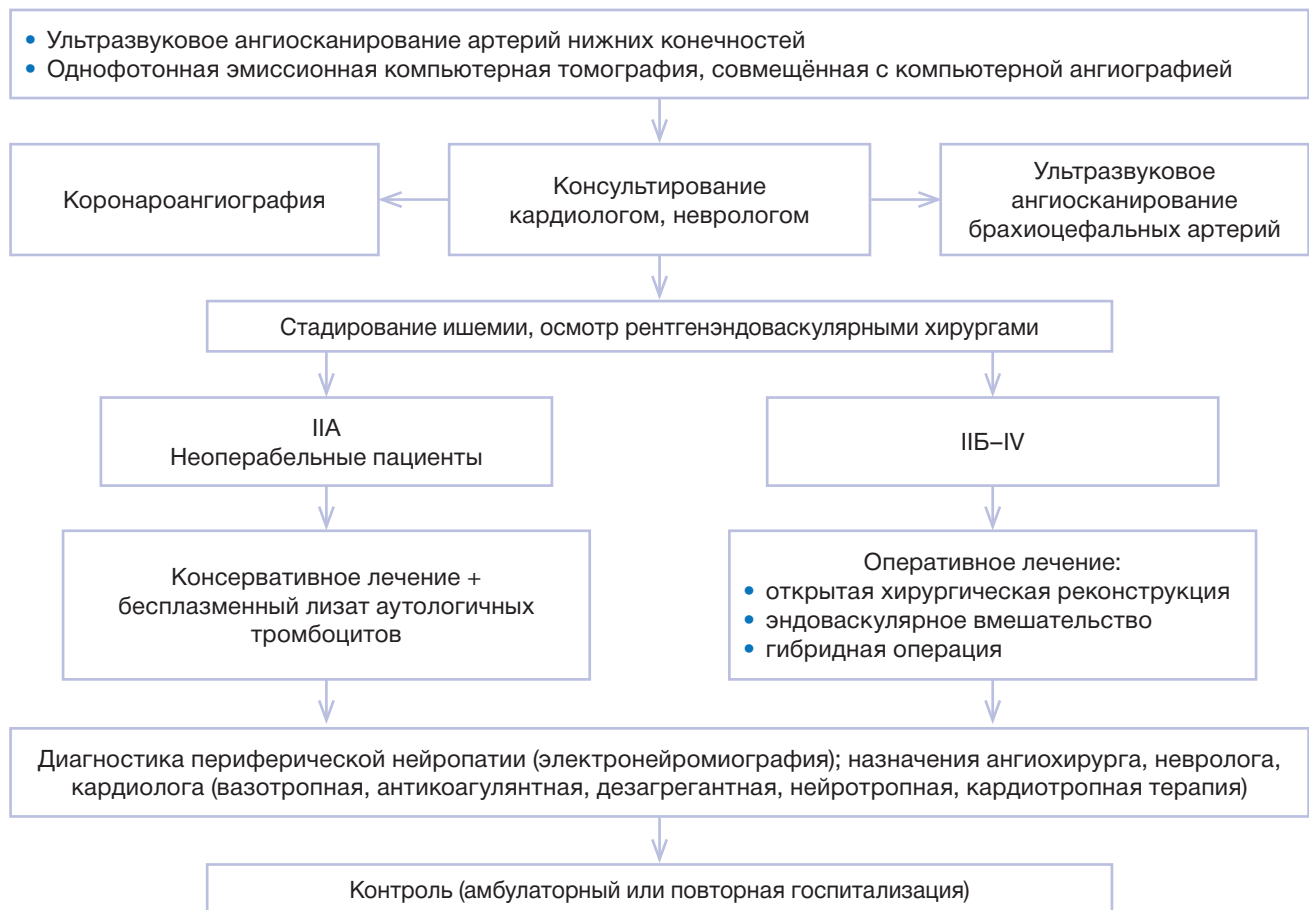


Рис. 2. Лечебно-диагностический алгоритм для пациентов с хронической ишемией нижних конечностей.

ния как оперированных, так и неоперированных пациентов путём подбора оптимального метода лечения и профилактики возможных осложнений, наиболее частыми из которых являются ранние тромбозы, приводящие к ампутациям, и периферические нейропатии [11].

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются отсутствие разделения пациентов на группы по степеням ишемии или уровню поражения, а также относительно короткий срок наблюдения. Остаются открытыми вопросы периодичности проведения терапевтического ангиогенеза, сроков нейротропной терапии у пациентов с постишемической нейропатией, методов лечения прооперированных пациентов в сроки свыше 6 месяцев наблюдения, так как в этом случае ожидается увеличение числа ретромбозов и повторных операций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный нами мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению больных хронической ишемией нижних конечностей позволяет улуч-

шить результаты их лечения. Расширенный спектр диагностических методик позволяет оценить факторы риска и определить оптимальную лечебную тактику у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, а также объективно оценить динамику их состояния.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. И.П. Михайлов, Н.В. Боровкова, Л.С. Коков, Л.Т. Хамидова — концепция и дизайн исследования; Б.В. Козловский, В.А. Арустамян, И.Н. Пономарёв, Н.Е. Кудряшова, Г.Р. Рамазанов, Е.В. Шевченко — сбор и обработка материала; Н.В. Боровкова, Б.В. Козловский, Г.Р. Рамазанов — статистическая обработка; Б.В. Козловский, Н.Е. Кудряшова, И.Н. Пономарёв — написание текста; И.П. Михайлов, Л.С. Коков, Л.Т. Хамидова — редактирование. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили рукопись, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части).

Этическая экспертиза. Исследование проведено с разрешения локального этического комитета ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ (протокол № 2-22 от 22.02.2022).

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта автономной некоммерческой организации «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении», соглашение № 1703-12/23.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе неприменима, данные могут быть опубликованы в открытом доступе.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. I.P. Mikhailov, N.V. Borovkova, L.S. Kokov, L.T. Khamidova: the concept and design of the study; B.V. Kozlovskiy, V.A. Arustamyan, I.N. Ponomarev, N.E. Kudryashova, G.R. Ramazanov, E.V. Shevchenko: collection and processing of material; N.V. Borovkova, B.V. Kozlovskiy, G.R. Ramazanov: statistical processing; B.V. Kozlovskiy, N.E. Kudryashova, I.N. Ponomarev: writing the text; I.P. Mikhailov, L.S. Kokov, L.T. Khamidova: editing. Thereby, all authors provided approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval. The research was carried out with the approval from the local Ethics Committee of the State Budgetary Healthcare Institution “SBHI Sklifosovsky IEM, HDM (protocol No. 2-22 dated 22.02.2022).

Funding sources. The research was conducted with support by the grant from the Autonomous

Non-commercial Organization “Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare”, agreement No. 1703-12/23.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Statement of originality. The authors did not utilize previously published information (text, illustrations, data) in conducting the research and creating this paper.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, data can be published as open access.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Health Estimates (GHE) 2016: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva, WHO; 2018. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Global-Health-Estimates-GHE-2016-Deaths-by-Cause-Age-Sex-by-Country-and-by-Region_fig1_352356586
2. Conte SM, Vale PR. Peripheral arterial disease. *Heart Lung Circ.* 2018;27(4):427–432. doi: 10.1016/j.hlc.2017.10.014
3. Червяков Ю.В., Ха Х.Н. Первый опыт генной терапии в комплексном консервативном лечении нереконструктивных пациентов с угрожающей хронической ишемией нижних конечностей // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2020. Т. 24, № 4. С. 83–91. [Chervyakov YuV, Ha HN. The first experience of gene therapy for the complex treatment of no-option chronic limb-threatening ischemia. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2020;24(4):83–91]. doi: 10.21688/1681-3472-2020-4-83-91 EDN: LMCBNV
4. Goshchynsky V, Migenko B, Lugoviy O, Migenko L. Perspectives on using platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin for managing patients with critical lower limb ischemia after partial foot amputation. *J Med Life.* 2020;13(1):45–49. doi: 10.25122/jml-2020-0028
5. Михайлов И.П., Боровкова Н.В., Козловский Б.В., и др. Применение бесплазменного лизата аутологических тромбоцитов в лечении неоперабельных пациентов с критической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2023. Т. 29, № 1. С. 7–15. [Mikhaylov IP, Borovkova NV, Kozlovskiy BV, et al. Use of plasma-free autologous platelet lysate in treatment of inoperable patients with critical limb ischemia. *Angiology and vascular surgery.* 2023;29(1):7–15]. doi: 10.33029/1027-6661-2023-29-1-7-15 EDN: MGZPGG
6. Кудыкин М.Н., Шейко Г.Е., Белова А.Н. Периферическая нейропатия при критической ишемии нижней конечности // *ПМЖ.* 2018. Т. 26, № 6-2. С. 70–73. [Kudykin MN, Sheyko GE, Belova AN. Peripheral neuropathy in critical lower extremity ischemia. *Russ Med J.* 2018;26(6-2):70–73. (In Russ.)]. EDN: YTXOPR
7. McDermott MM, Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, et al. Skeletal muscle pathology in peripheral artery disease: A brief review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(11):2577–2585. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.313831

8. Кудряшова Н.Е., Синякова О.Г., Михайлов И.П., и др. Радионуклидная семиотика ишемии при острых окклюзионных заболеваниях магистральных артерий нижних конечностей // *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2019. Т. 8, № 3. С. 257–265. [Kudryashova NY, Sinyakova OG, Mikhaylov IP, et al. Radionuclide patterns of ischemia in acute occlusive diseases of main arteries of lower extremities. *Russian Sklifosovsky journal of Emergency medical care*. 2019;8(3):257–265]. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-3-257-265 EDN: KGUSAI
9. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России и др. *Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей*. Москва, 2019. 89 с. [Association of Cardiovascular Surgeons of Russia, et al. *National recommendations on the diagnosis and treatment of lower limb arterial diseases*. Moscow; 2019. 89 p. (In Russ.)]. Режим доступа: https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf
10. Михайлов И.П., Боровкова Н.В., Козловский Б.В., и др. Применение бесплазменного лизата аутологичных тромбоцитов в лечении неоперабельных пациентов с критической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2023. Т. 29, № 1. С. 7–15. [Mikhailov IP, Borovkova NV, Kozlovskiy BV, et al. Use of plasma-free autologous platelet lysate in treatment of inoperable patients with critical limb ischemia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2023;29(1):7–15]. doi: 10.33029/1027-6661-2023-29-1-7-15 EDN: MGZPGG

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Козловский Борис Васильевич, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 129090, Москва,
Большая Сухаревская пл., д. 3;
ORCID: 0000-0001-9023-5863;
eLibrary SPIN: 5275-7480;
e-mail: boris.v.kozlovskiy@mail.ru

Соавторы:

Михайлов Игорь Петрович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-0265-8685;
eLibrary SPIN: 7600-0070;
e-mail: MikhailovIP@sklif.mos.ru

Боровкова Наталья Валерьевна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8897-7523;
eLibrary SPIN: 9339-2800;
e-mail: BorovkovaNV@sklif.mos.ru

Пonomарёв Иван Николаевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-2523-6939;
eLibrary SPIN: 4705-9314;
e-mail: PonomarevIN@sklif.mos.ru

Рамазанов Ганипа Рамазанович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-6824-4114;
eLibrary SPIN: 2241-8760;
e-mail: RamazanovGR@sklif.mos.ru

Кудряшова Наталья Евгеньевна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0003-1647-1635;
eLibrary SPIN: 3914-9935;
e-mail: KudryashovaNE@sklif.mos.ru

Арустамян Владислав Александрович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-0520-0573;
eLibrary SPIN: 5442-1383;
e-mail: ArustamyanVA@sklif.mos.ru

Шевченко Евгений Владимирович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-9750-3509;
eLibrary SPIN: 8895-8229;
e-mail: ShevchenkoEV@sklif.mos.ru

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор,
академик РАН;
ORCID: 0000-0002-3167-3692;
eLibrary SPIN: 1655-5794;
e-mail: KokovLS@sklif.mos.ru

Хамидова Лайла Тимарбековна, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6299-4077;
eLibrary SPIN: 9820-4643;
e-mail: KhamidovaLT@sklif.mos.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Boris V. Kozlovskiy, MD, PhD;
address: 3 Bolshaya Sukharevskaya sq, Moscow,
Russia, 129090;
ORCID: 0000-0001-9023-5863;
eLibrary SPIN: 5275-7480;
e-mail: boris.v.kozlovskiy@mail.ru

Co-authors:

Igor P. Mikhailov, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0003-0265-8685;
eLibrary SPIN: 7600-0070;
e-mail: MikhailovIP@sklif.mos.ru

Natalia V. Borovkova, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-8897-7523;
eLibrary SPIN: 9339-2800;
e-mail: BorovkovaNV@sklif.mos.ru

Ivan N. Ponomarev, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-2523-6939;
eLibrary SPIN: 4705-9314;
e-mail: PonomarevIN@sklif.mos.ru

Ganipa R. Ramazanov, MD, PhD;
ORCID: 0000-0001-6824-4114;
eLibrary SPIN: 2241-8760;
e-mail: RamazanovGR@sklif.mos.ru

Natalia E. Kudryashova, MD, PhD;
ORCID: 0000-0003-1647-1635;
eLibrary SPIN: 3914-9935;
e-mail: KudryashovaNE@sklif.mos.ru

Vladislav A. Arustamyan, MD, PhD;
ORCID: 0000-0003-0520-0573;
eLibrary SPIN: 5442-1383;
e-mail: ArustamyanVA@sklif.mos.ru

Evgeny V. Shevchenko, MD, PhD;
ORCID: 0000-0001-9750-3509;
eLibrary SPIN: 8895-8229;
e-mail: ShevchenkoEV@sklif.mos.ru

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-3167-3692;
eLibrary SPIN: 1655-5794;
e-mail: KokovLS@sklif.mos.ru

Layla T. Khamidova, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-6299-4077;
eLibrary SPIN: 9820-4643;
e-mail: KhamidovaLT@sklif.mos.ru

Эффективность неоадьювантной химиотерапии перед протонной лучевой терапией опухолей головы и шеи

А.В. Незвецкий¹, И.В. Незвецкая¹, Ю.Д. Удалов²

¹ Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии, Димитровград, Россия;

² Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Злокачественные опухоли головы и шеи представляют собой значимую проблему в современной онкологии, так как занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности населения. По данным Минздрава России, в 2023 году зарегистрировано 674 587 новых случаев злокачественных новообразований, из которых 25 038 составили опухоли головы и шеи.

Цель исследования — оценить влияние индукционной лекарственной терапии на результаты лечения пациентов с местнораспространёнными опухолями головы и шеи, получивших лучевое лечение методом протонной терапии, методикой IMPT (протонная терапия с модулированной интенсивностью). **Методы.** Ретроспективное исследование включало анализ медицинских карт 103 пациентов с опухолями головы и шеи, которые были разделены на две группы: пациенты, получавшие индукционную химиотерапию с последующим проведением протонной химиолучевой терапии ($n=50$), и пациенты, не получавшие индукционного противоопухолевого лечения до начала протонной химиолучевой терапии ($n=53$). Для оценки различий между группами пациентов применяли t -тест для независимых выборок. Статистическая значимость различий считалась при уровне $p < 0,05$. **Результаты.** Среднее время наблюдения за пациентами составило $15,7 \pm 7,8$ месяца, медиана наблюдения — 13,4 месяца (IQR 11,6–21,6). В группе отслеженных пациентов ни один не прервал планового лечения, терапия завершена в установленный срок. В группе пациентов, получивших индукционную химиотерапию с последующим проведением протонной химиолучевой терапии, средняя общая выживаемость составила 27,65 месяца (95% ДИ 24,46–30,85), тогда как для группы пациентов, не получавших индукционного противоопухолевого лечения до начала протонной химиолучевой терапии, — 27,27 месяца (95% ДИ 22,15–31,72), что являлось статистически незначительным различием (Хи-квадрат 0,776; $p=0,378$). Оценка выживаемости без прогрессирования показала, что среднее время до прогрессирования в группе индукционной химиотерапии с последующим проведением протонной химиолучевой терапии составило 23,1 месяца (95% ДИ 19,6–26,6) против 21,2 (95% ДИ 16,7–25,7) в группе протонной химиолучевой терапии. Частота лейкопении I степени составила 30% в группе с индукционным химиотерапевтическим лечением против 20,8% в группе без индукционной химиотерапии, частота развития нарушений III степени — 26% и 11,3% соответственно, при этом осложнения III степени были отмечены только в группе пациентов, получавших индукционную химиотерапию (12%). Данные различия являются статистически значимыми ($p < 0,01$). **Заключение.** Индукционная химиотерапия не улучшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у пациентов с местнораспространённым плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих протонную химиолучевую терапию.

Ключевые слова: неоадьювантная терапия; опухоли головы и шеи; протонная лучевая терапия.

Для цитирования:

Незвецкий А.В., Незвецкая И.В., Удалов Ю.Д. Эффективность неоадьювантной химиотерапии перед протонной лучевой терапией опухолей головы и шеи. Клиническая практика. 2025;16(2):15–22. doi: 10.17816/clinpract677303 EDN: IIECLO

Поступила 19.03.2025

Принята 08.04.2025

Опубликована online 22.06.2025

The Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy Prior to Proton Beam Therapy for Head and Neck Tumors

A.V. Nezvetzkiy¹, I.V. Nezvetzskaya¹, Yu.D. Udalov²

¹ Federal Scientific Clinical Centre for Medical Radiology and Oncology, Dimitrovgrad, Russia;

² State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Malignant tumors of the head and neck are a significant problem in modern oncology, as they occupy an important place in the structure of morbidity and mortality of the population. According to the Ministry of Health of the Russian Federation, 674,587 new cases of malignant neoplasms were registered in 2023, of which 25,038 cases were tumors of the head and neck. **AIM:** of the study was to evaluate the effect of induction drug therapy on the treatment outcomes of patients with locally advanced tumors of the head and neck who received radiation treatment using proton therapy, IMPT technique (intensity modulated proton therapy). **METHODS:** The retrospective study included an analysis of the medical records of 103 patients with head and neck tumors, who were divided into two groups: patients who received induction chemotherapy followed by proton chemoradiotherapy (n=50), and patients who did not receive induction antitumor treatment before starting proton chemoradiotherapy (n=53). T-tests for independent samples were used to assess differences between patient groups. The statistical significance of the differences was considered at a level of $p < 0.05$. **RESULTS:** The median follow-up was 13.4 months (IQR: 11.6–21.6 months). The average follow-up time was 15.7 ± 7.8 months. In the group of monitored patients, none interrupted planned treatment, and therapy was completed on time. In the induction chemotherapy followed by proton chemoradiation therapy group, the average OS was 27.65 months (95% CI: 24.46–30.85), while for the proton chemoradiation therapy groups it was 27.27 months (95% CI: 22.15–31.72), which was a statistically insignificant difference (Chi-squared 0.776, $p=0.378$). The median OS for both study groups was not reached. The progression-free survival assessment showed that the average time to progression in the induction chemotherapy followed by proton chemoradiation therapy group was 23.1 months (95% CI: 19.6–26.6), versus 21.2 months (95% CI: 16.7–25.7) in the proton chemoradiation therapy group. The incidence of grade 1 leukopenia was 30% in the induction chemotherapy followed by proton chemoradiation therapy group versus 20.8% in the proton chemoradiation therapy group, the incidence of grade 3 disorders was 26% in the induction chemotherapy followed by proton chemoradiation therapy group and 11.3% in the proton chemoradiation therapy group, and grade 3 complications were noted only in the induction chemotherapy followed by proton chemoradiation therapy group (12%). These differences are statistically significant ($p < 0.01$). **CONCLUSION:** This study demonstrated that induction chemotherapy does not improve overall survival and progression-free survival in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck receiving proton chemoradiotherapy.

Keywords: neoadjuvant therapy, tumors of the head and neck area, proton therapy.

For citation:

Nezvetzkiy AV, Nezvetzskaya IV, Udalov YuD. The Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy Prior to Proton Beam Therapy for Head and Neck Tumors. *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(2):15–22. doi: 10.17816/clinpract677303 EDN: IIECLO

Submitted 19.03.2025

Accepted 08.04.2025

Published online 22.06.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Злокачественные опухоли головы и шеи представляют собой значимую проблему в современной онкологии, так как занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности насе-

ления. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2023 году было зарегистрировано 674 587 новых случаев злокачественных новообразований, из которых 25 038 составили опухоли головы и шеи [1].

Среди современных терапевтических подходов индукционная химиотерапия применяется как этап до радикального лучевого лечения в случаях, когда объём опухолевых масс или распространённость не позволяют обеспечить приемлемое покрытие дозой или значительно повышают риски серьёзных осложнений со стороны неповреждённых тканей. Основной целью индукционной химиотерапии в таком случае является уменьшение размера опухолевых масс и соблюдение дозо-объёмных ограничений при проведении дистанционной лучевой терапии.

На сегодняшний день, согласно метаанализу MACH-NC [2], включившему данные 107 исследований с участием 19 805 пациентов, применение индукционной химиотерапии не продемонстрировало значимого улучшения общей выживаемости у пациентов (отношение рисков, ОР, 0,96; 95% доверительный интервал, ДИ, 0,90–1,01). В то же время одновременная химиолучевая терапия показала более выраженный эффект, снижая риск смерти на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,78–0,86). Эти результаты указывают на преимущество одновременной химиолучевой терапии перед индукционным лекарственным лечением в улучшении общей выживаемости пациентов.

В лечении местнораспространённых процессов индукционная химиотерапия неоднократно сравнивалась с сочетанной химиолучевой терапией. Каких-либо убедительных доказательств улучшения результатов не обнаружено, а большинство исследований, посвящённых роли индукционной терапии в лечении опухолей головы и шеи, рассматривают именно фотонную лучевую терапию, тогда как её роль в протонной терапии остаётся неизученной [3].

В мировой литературе имеются данные о том, что протонное облучение подавляет экспрессию факторов, лимфо-, ангиогенеза и иммунной толерантности, способствуя выживанию менее агрессивных клонов опухолевой популяции, но их влияние на биологию опухоли остаётся малоизученным [4, 5]. Поскольку эффективность протонной терапии подтверждена собственными клиническими наблюдениями, остаётся интерес к улучшению долгосрочных результатов эффективности за счёт интенсификации противоопухолевого лекарственного лечения [6].

Цель исследования. Основной целью исследования было провести сравнительный анализ двух групп по ключевым клиническим исходам,

включая общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, а также определить влияние индукционной химиотерапии на гематологическую токсичность.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное исследование включало анализ медицинских карт пациентов с опухолями головы и шеи, которые были разделены на две группы: лиц, получавших индукционную химиотерапию с последующим проведением протонной химиолучевой терапии, и лиц без индукционного противоопухолевого лечения до начала протонной химиолучевой терапии.

Медиана наблюдения составила 13,4 месяца (межквартильный размах [interquartile range, IQR] 11,6–21,6). Среднее время наблюдения за пациентами составило $15,7 \pm 7,8$ месяца. В отобранной для наблюдения группе пациентов ни один не прерывал планового лечения, у каждого терапия была завершена в установленный срок.

Критерии соответствия

Критерии включения. В ретроспективное исследование отобраны пациенты с морфологически подтверждённым плоскоклеточным раком ротоглотки или ротовой полости, местнораспространённой стадии заболевания (III–IVb), с отсутствием признаков отдалённого метастазирования (M0), при отсутствии ранее проведённого лучевого лечения, с удовлетворительным функциональным статусом (0–1 по шкале оценки общего состояния онкологического больного ECOG).

Условия проведения

С января 2019 по декабрь 2024 года протонную лучевую терапию на протонно-циклотронном комплексе ProteusPlus235 (Бельгия) в условиях ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства России получили 4049 пациентов. Отбор пациентов проводился с помощью базы данных «Проторегистр-2021», разработанной и зарегистрированной в рамках государственного задания ФМБА России [7].

Описание медицинского вмешательства

Пациенты получали курс протонной лучевой терапии в режиме пятидневного фракционирования.

Таблица 1

Сравнительные и количественные характеристики исследуемых групп пациентов, n (%)

Характеристика	ИПХЛТ (n=50)	ПХЛТ (n=53)	Сопоставимость (p-value)
Пол			
• мужской	36 (72)	35 (66)	0,513
• женский	14 (28)	18 (34)	
Возраст, лет, среднее±SD	55,9±10,2	55,3±11,9	0,804
Т-стадия			
• 2	12	16	0,772
• 3	16	15	
• 4	22	22	
N-стадия			
• 1	38	33	0,142
• 2	7	16	
• 3	5	4	
Стадия AJCC (TNM)			
• III	27 (54)	25 (52,1)	0,849
• IV	23 (46)	23 (47,9)	
Суммарные очаговые дозы, уровень риска, Гр			
• высокий	66,2±2,1	65,8±2,4	0,761
• средний	54,0±3,4	53,7±3,2	0,638
• низкий	50,5±2,9	50,2±2,7	0,078
Тип химиолучевой терапии			
• цисплатин	25 (50)	28 (52,8)	0,928
• карбоплатин	25 (50)	25 (47,2)	
Топографическая группа			
• ротоглотка	30 (60)	28 (52,8)	0,593
• ротовая полость	20 (40)	25 (47,2)	

Примечание. ИПХЛТ — индукционная химиотерапия с последующим проведением протонной химиолучевой терапии; ПХЛТ — протонная химиолучевая терапия.

ния с разовой очаговой дозой 2 Гр до суммарных очаговых доз 50–60 Гр на зоны локорегионарного лимфатического коллектора и 66–70 Гр на область первичного опухолевого очага и зон высокого риска. В качестве индукционной лекарственной терапии пациентам проводилась схема химиотерапии доцетакселом, цисплатином и 5-фторурацилом (Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil, DCF) не менее двух курсов (цикл — 21 день) с последующей оценкой динамики и проведением протонной химиолучевой терапии при отсутствии признаков прогрессирования.

Дозиметрическое планирование протонной терапии проводилось с использованием системы планирования Phillips Pinnacle 3 для лечения на аппарате ProteusPlus235 методикой Pencil Beam Scanning. Различия планов протонной и фотонной терапии в дозиметрическом распределении продемонстрированы на рис. 1.

Все пациенты обсуждались на мультидисциплинарном консилиуме, где принималось решение о тактике ведения. Детальные характеристики представлены в табл. 1. Исследуемые группы являлись сопоставимыми по ключевым клиническим характеристикам.

Статистический анализ

Для проверки соответствия распределения количественных переменных нормальному в каждой из групп использовался критерий Шапиро–Уилка. Несмотря на отклонение от нормального распределения при оценке доз подведённой лучевой терапии, учитывая диапазон клинически рекомендуемых доз, для анализа использован t-тест для независимых выборок. Статистическая значимость различий считалась при уровне $p < 0,05$.

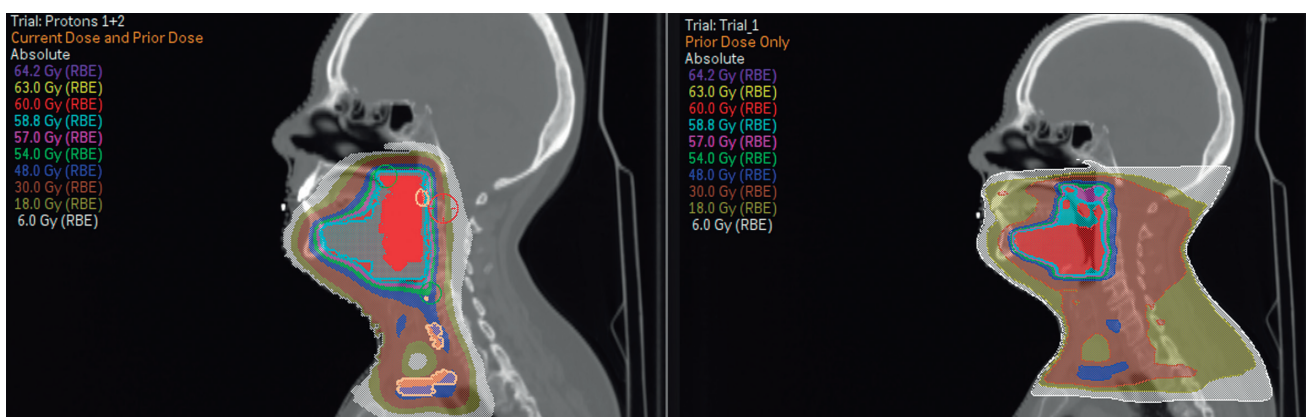


Рис. 1. Дозиметрическое различие планов протонной (слева) и фотонной (справа) лучевой терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Выполнен анализ медицинских карт 103 пациентов с опухолями головы и шеи, которые были разделены на две группы: пациенты, получавшие индукционную химиотерапию с последующим проведением протонной химиолучевой терапии ($n=50$), и пациенты, не получавшие индукционного противоопухолевого лечения до начала протонной химиолучевой терапии ($n=53$).

Основные результаты исследования

На первом этапе проведён анализ показателей общей выживаемости исследуемых групп пациентов с использованием метода Каплана–Мейера (рис. 2). В группе пациентов, получивших индукционную химиотерапию, средняя общая выживаемость составила 27,65 месяца (95% ДИ 24,46–30,85), тогда как для группы без индукционной химиотерапии — 27,27 месяца (95% ДИ 22,15–31,72), что являлось статистически незначительным различием (Хи-квадрат 0,776; $p=0,378$). Медиана общей выживаемости для обеих исследуемых групп не была достигнута ввиду ограниченного срока наблюдения за пациентами.

Оценка выживаемости без прогрессирования показала, что среднее время до прогрессирования в группе индукционной химиотерапии составило 23,1 месяца (95% ДИ 19,6–26,6) против 21,2 месяца (95% ДИ 16,7–25,7) в группе лечения без индукции. Медиана времени до прогрессирования в группе с индукционным введением химиотерапии составила 26,3 месяца (95% ДИ 18,7–33,9), в группе без индукционного введения — 18,8 месяца (95% ДИ 8,0–29,6). Несмотря на то, что медиана выживаемости без прогрессирования выше в группе с применением индукционной химиотерапии, статистически значимых различий между группами не выявлено (Хи-квадрат 0,293; $p=0,589$); рис. 3.

Ни один из проанализированных факторов (стадия заболевания, группа исследования, ВПЧ-статус, возраст, тип используемого противоопухолевого препарата) не оказывал значимого статистического влияния на нашей выборке пациентов.

Проведена оценка частоты и степени развития лейкопении: ожидаемо, группа индукционной лекарственной терапии демонстрирует большие частоту и степень выраженности гематологических нарушений (табл. 2).

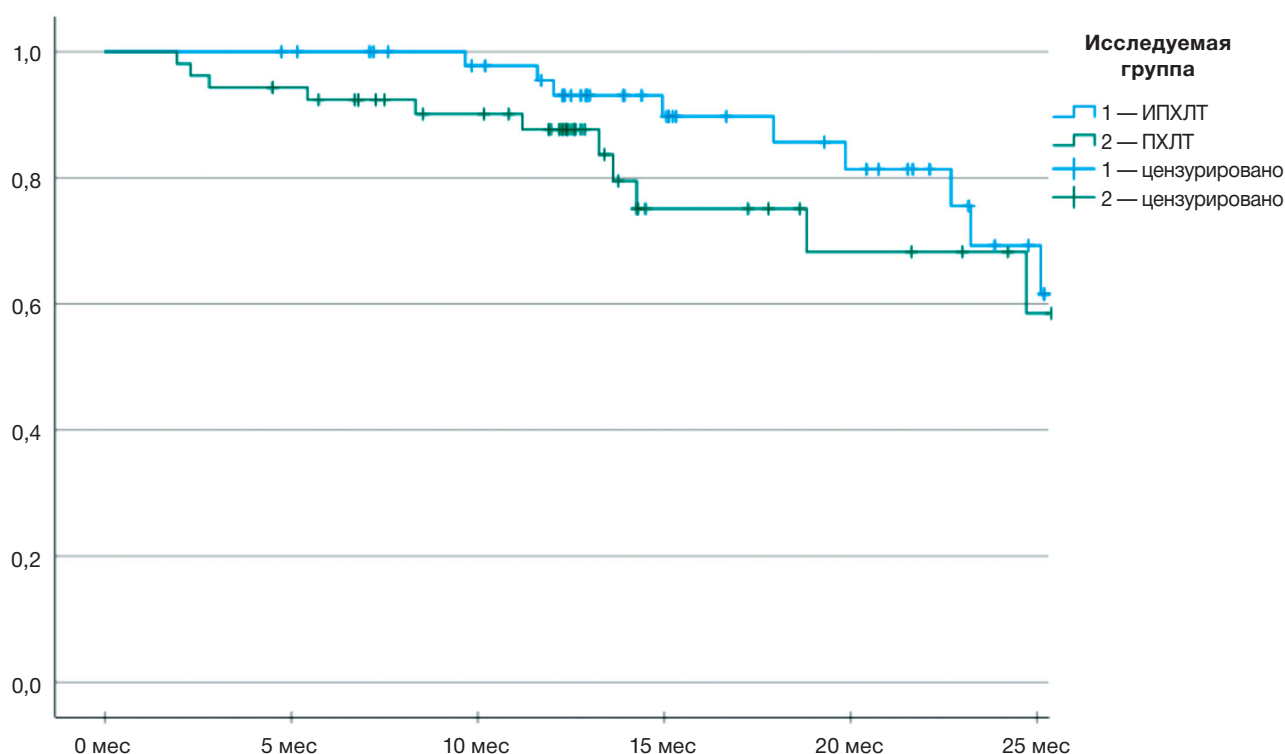


Рис. 2. График общей выживаемости пациентов исследуемых групп по методу Каплана–Мейера. ИПХЛТ — индукционная химиотерапия с последующим проведением протонной химиолучевой терапии; ПХЛТ — протонная химиолучевая терапия.

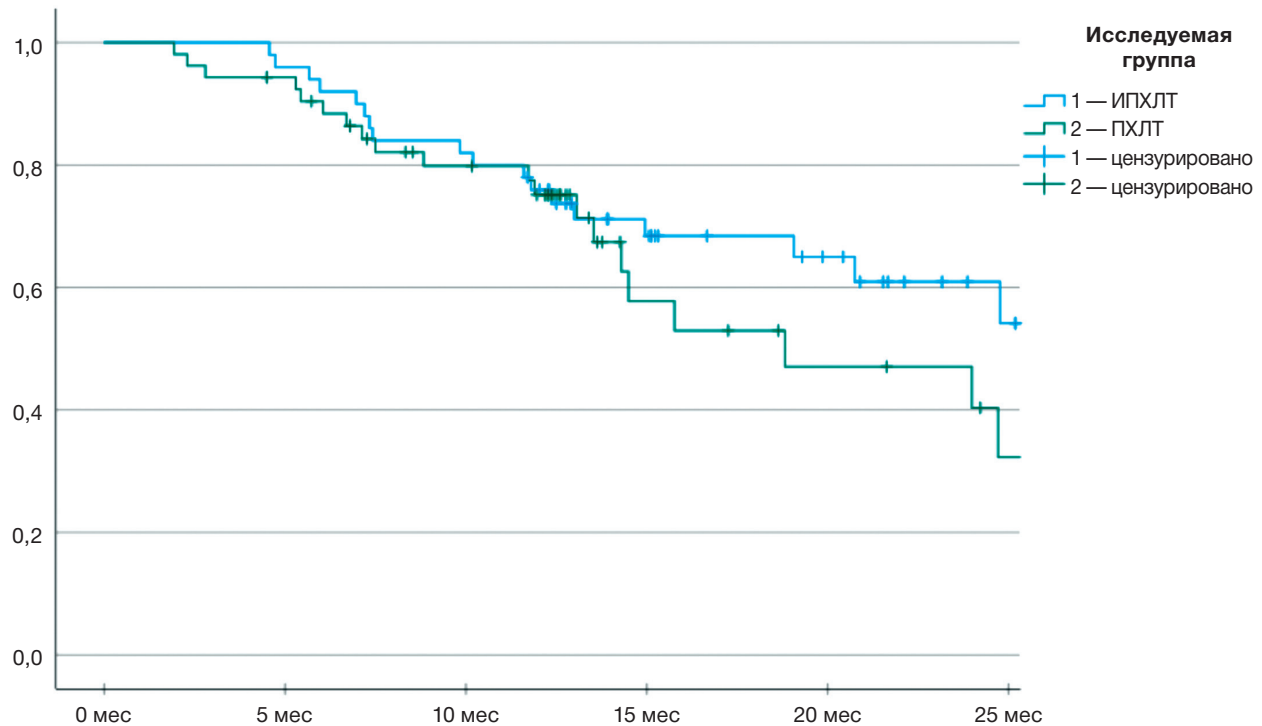


Рис. 3. График выживаемости без прогрессирования пациентов исследуемых групп по методу Каплана–Мейера. ИПХЛТ — индукционная химиотерапия с последующим проведением протонной химиолучевой терапии; ПХЛТ — протонная химиолучевая терапия.

Таблица 2

Оценка степени развития лейкопении

Группа	Степень лейкопении								Всего, <i>n</i>
	0	%	1	%	2	%	3	%	
ИПХЛТ	16	32,0	15	30,0	13	26,0	6	12,0	50
ПХЛТ	36	67,9	11	20,8	6	11,3	0	0,0	53
Всего	52	-	26	-	19	-	6	-	103

Примечание. ИПХЛТ — индукционная химиотерапия с последующим проведением протонной химиолучевой терапии; ПХЛТ — протонная химиолучевая терапия.

Частота лейкопении 1-й степени составила 30% в группе пациентов, получивших индукционную химиотерапию с последующим проведением протонной химиолучевой терапии, против 20,8% в группе пациентов, не получавших индукционного противоопухолевого лечения до начала протонной химиолучевой терапии; частота развития нарушений 3-й степени составила 26% и 11,3% соответственно; осложнения 3-й степени отмечены только в группе пациентов, получивших индукционную химиотерапию (12%). Данные различия являются статистически значимыми ($p < 0,01$) и подтверждают, что индукционная химиотерапия увеличивает частоту и степень выраженности лейкопении.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование продемонстрировало, что индукционная химиотерапия не улучшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у пациентов с местнораспространённым плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих протонную терапию, однако наличие индукционного лечения ассоциировано с большей частотой гематологических нарушений, что, несомненно, приводит к перерывам в лечении, использованию дополнительных ресурсов, а также повышению рисков осложнений. Как следствие, данный подход не должен быть использован в рутинной практике. Эти данные подтверждают тенденцию, отмеченную в миро-

вых публикациях, ныне переложенную на группу протонного лечения.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений. В первую очередь, это относительно небольшой размер выборки ($n=103$), что может ограничивать статистическую мощность анализа; также период наблюдения, составивший в среднем 15,7 месяца, может быть недостаточным для оценки долгосрочных эффектов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рутинное применение индукционной химиотерапии перед протонной химиолучевой терапией не даёт существенного преимущества в общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Дополнительные факторы, имеющие потенциальное влияние на показатели выживаемости пациентов и переносимость лечения (локальная токсичность, объём опухолевых масс, режимы фракционирования), являются предметом наших дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Ю.Д. Удалов — концепция и дизайн исследования; А.В. Незвецкий, И.В. Незвецкая — обработка материала, анализ данных, написание и редактирование текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Этическая экспертиза. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на лечение.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к на-

стоящей работе неприменима, данные могут быть опубликованы в открытом доступе.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. Yu.D. Udlov: the concept and design of the study; A.V. Nezvetzky, I.V. Nezvetzskaya: material processing, data analysis, writing and editing of the text. Thereby, all authors provided approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval. All study participants signed a voluntary informed consent for treatment.

Funding source. No funding.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Statement of originality. The authors did not utilize previously published information (text, illustrations, data) in conducting the research and creating this paper.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, data can be published as open access.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна и др. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, et al. Moscow: P.A. Herzen Moscow Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITS of Radiology» of the Ministry of Health of Russia; 2024. 276 p. (In Russ.)]
2. Lacas B, Carmel A, Landais C, et al. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy

- in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol.* 2021;156:281–293. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.013
3. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. EHNS Executive Board, ESMO Guidelines Committee, ESTRO Executive Board. Reprint of “Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”. *Oral Oncol.* 2021;113:105042. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105042
 4. Lupu-Plesu M, Claren A, Martial S, et al. Effects of proton versus photon irradiation on (lymph) angiogenic, inflammatory, proliferative and anti-tumor immune responses in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogenesis.* 2017;6(7):e354. doi: 10.1038/oncsis.2017.56
 5. Huang D, Ding Y, Zhou M, et al. Interleukin-8 mediates resistance to antiangiogenic agent sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2010;70(3):1063–1071. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3965
 6. Удалов Ю.Д., Незвецкий А.В., Данилова Л.А., и др. Анализ результатов протонной лучевой терапии пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи // *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2022. Т. 5, № 3. С. 9–17. [Udalov YuD, Nezvetzkiy AV, Danilova LA, et al. Analysis of the results of proton radiation therapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy.* 2022;5(3):9–17]. doi: 10.37174/2587-7593-2022-5-3-9-17 EDN: VFVJPL
 7. Патент РФ № 2021620627/02.04.2021. Удалов Ю.Д., Крючко Д.С., Слобина Е.Л., и др. База данных пациентов, получавших протонную терапию по поводу онкологических заболеваний в системе ФМБА России. [Patent RUS № 2021620627/02.04.2021. Udalov YuD, Kryuchko DS, Slobina EL, et al. *Database of patients receiving proton therapy for oncological diseases in the FMBA system of Russia.* (In Russ.)] EDN: KGBDVF

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Незвецкий Алексей Владимирович;

адрес: Россия, 433507, Димитровград, ул. Курчатова, д. 5в;

ORCID: 0000-0003-1711-6950;

eLibrary SPIN: 3819-9481;

e-mail: neznaikalex@gmail.com

Соавторы:

Незвецкая Ирина Валерьевна;

ORCID: 0000-0003-0668-1815;

eLibrary SPIN: 2966-3114;

e-mail: kozlovaiv@fnkcario.ru

Удалов Юрий Дмитриевич, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-9739-8478;

eLibrary SPIN: 7016-7538;

e-mail: info@fnkcario.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Alexey V. Nezvetzkiy;

address: 5v Kurchatov st, Dimitrovgrad, Russia, 433507;

ORCID: 0000-0003-1711-6950;

eLibrary SPIN: 3819-9481;

e-mail: neznaikalex@gmail.com

Co-authors:

Irina V. Nezvetzskaya;

ORCID: 0000-0003-0668-1815;

eLibrary SPIN: 2966-3114;

e-mail: kozlovaiv@fnkcario.ru

Yuri D. Udalov, MD, PhD, Assistant Professor;

ORCID: 0000-0002-9739-8478;

eLibrary SPIN: 7016-7538;

e-mail: info@fnkcario.ru

Автоматизированная морфометрия предстательной железы по данным магнитно-резонансной томографии

Н.М. Насибян, А.В. Владзимирский, К.М. Арзамасов

Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В рамках внедрения инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения этих технологий в системе здравоохранения города Москвы проведено исследование инструмента на основе искусственного интеллекта (ИИ-сервис) для автоматизации морфометрии предстательной железы по магнитно-резонансным томограммам (МРТ). В отличие от 11 предыдущих систем, ориентированных на ретроспективный анализ, данное решение помогает рентгенологам сократить время описания исследований и повысить их точность. **Цель исследования** — оценить качество и достоверность автоматической морфометрии предстательной железы на результатах МРТ с помощью технологий искусственного интеллекта в условиях практического здравоохранения. **Методы.** Проспективное диагностическое исследование в соответствии с методологией репортирования результатов научных исследований диагностических тестов STARD 2015 проведено в период с апреля по октябрь 2024 года. Использованы 560 результатов МРТ, сопоставленных с данными морфометрического ИИ-сервиса. **Результаты.** Оценена точность ИИ-сервиса для морфометрии предстательной железы. Проведено 7 клинических мониторингов на 560 МРТ с полным соответствием в 71,6%. Ложноотрицательные случаи составили 3,9%, технические дефекты — 3,8%. Интегральная клиническая оценка достигла 88,0–97,0%, подтверждая высокое качество диагностики. Преобладали ошибки в оконтуривании железы (52%) и неправильные измерения (13%), часто связанные с пролабированием верхушки предстательной железы. **Заключение.** Автоматизация рутинных измерений вносит существенный вклад в стандартизацию процессов описания результатов лучевых методов исследований. Особо важен этот аспект с точки зрения обеспечения преемственности медицинской помощи при обращении пациента в различные медицинские организации. Технологии искусственного интеллекта для автоматизации измерений предстательной железы показали высокую клиническую оценку в 92,0%, что свидетельствует об их точности и качестве. Эти данные могут быть использованы для разработки новых продуктов автоматизированной морфометрии на основе МРТ.

Ключевые слова: искусственный интеллект; предстательная железа; морфометрия; магнитно-резонансная томография; МРТ; лучевая диагностика; диагностическая точность.

Для цитирования:

Насибян Н.М., Владзимирский А.В., Арзамасов К.М. Автоматизированная морфометрия предстательной железы по данным магнитно-резонансной томографии. Клиническая практика. 2025;16(2):23–33. doi: 10.17816/clinpract677719 EDN: VNHQYP

Поступила 25.03.2025

Принята 23.05.2025

Опубликована online 25.06.2025

ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы отмечается неуклонный рост интереса к применению технологий искусственного интеллекта (ИИ) в здравоохранении в целом и лучевой диагностике в частности [1–6]. Автоматизированный анализ результатов диагностических

исследований рассматривается как потенциально эффективный инструмент повышения производительности и качества труда врачей-рентгенологов, оптимизации процессов отделений лучевой диагностики, решения проблемы кадрового дефицита. Постоянно нарастает количество научных пуб-

Automated Morphometry of the Prostate Gland by the Results of Magnetic Resonance Imaging

N.M. Nasibian, A.V. Vladzimirskyy, K.M. Arzamasov

Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Within the framework of the experiment on using the innovative technologies in the field of computer vision for analyzing the medical images and on further usage of these technologies in the healthcare system of the City of Moscow, the research was carried out using the equipment based on the artificial intelligence (AI-service) for the purpose of automatization of the morphometry of the prostate gland using the magnetic resonance imaging (MRI), for the issue is topical due to the high incidence of urological diseases among men. Unlike the 11 previous systems, oriented at the retrospective analysis, this solution helps the radiologists in shortening the time of describing the examination results and in increasing their accuracy. **AIM:** to evaluate the quality and the validity of automatic morphometry of the prostate gland by the MRI results using the technologies of artificial intelligence in the settings of practical healthcare.

METHODS: A prospective diagnostic research in accordance with the methodology of reporting results of scientific research involving the STARD 2015 diagnostic tests was conducted during the period from April until October of 2024. A total of 560 MRI results were used and compared to the data from the morphometric AI-service. **RESULTS:** An evaluation of the accuracy of using the AI-service for the morphometry of the prostate gland was carried out. A total of 7 clinical monitoring procedures were conducted using 560 MRI datasets with the complete conformity reported in 71.6%. The rate of false-negative cases was 3.9%, technical defects were found in 3.8% of the cases. The integral clinical evaluation has achieved the range of 88.0–97.0%, confirming the high diagnostic quality. The predominant errors were the ones related to the contouring of the gland (52%) and incorrect measurements (13%), often related to the prolapsing of the prostate gland apex. **CONCLUSION:** The automatization of routine measurements greatly contributes to the standardizing the processes of describing the results obtained by radio-diagnostic methods. This aspect is of special importance from the point of view of providing the continuity of medical aid in case of patients presenting to various medical organizations. The artificial intelligence technologies for the automatization of the prostate gland measurements have demonstrated high clinical value in 92.0%, which indicates their accuracy and quality. These data can be used for developing new MRI-based automated morphometry products.

Keywords: artificial intelligence; prostate gland; morphometry; magnetic resonance imaging; MRI; radiology; diagnostic accuracy.

For citation:

Nasibian NM, Vladzimirskyy AV, Arzamasov KM. Automated Morphometry of the Prostate Gland by the Results of Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(2):23–33. doi: 10.17816/clinpract677719 EDN: VNHQYP

Submitted 25.03.2025

Accepted 23.05.2025

Published online 25.06.2025

ликаций на тему ИИ, однако количество научной продукции не соответствует качеству, причём как самих публикаций, так и предлагаемых решений на основе ИИ. Подавляющее большинство опубликованных разработок по-прежнему представляют собой экспериментальные образцы, а лежащие в их

основе математические модели обучены и протестированы на ограниченных наборах данных. Преобладает ретроспективная оценка точности технологий ИИ в лабораторных условиях, в то время как клинических исследований качества и применимости ИИ исчезающе мало. В XXI веке трудно пред-

ставить себе ситуацию, когда новое лекарственное вещество тестируется лишь в лаборатории, но не испытывается в полноценном клиническом исследовании. В отношении технологий ИИ наблюдается именно такая, полностью неприемлемая для современной медицинской науки картина.

В России с 2020 года проводится эксперимент по внедрению инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения этих технологий в системе здравоохранения города Москвы (далее — московский эксперимент; mosmed.ai) [7]. В настоящее время это крупнейшее в мире научное проспективное многоцентровое исследование применимости, безопасности и качества ИИ. В рамках московского эксперимента проводится двухэтапное исследование программного обеспечения на основе технологий ИИ (так называемых ИИ-сервисов), разработанных для решения строго определённых диагностических задач. На первом ретроспективном этапе осуществляется довольно стандартное тестирование на эталонных наборах данных, однако на втором — основном — и проспективном этапах изучаются качество и стабильность ИИ-сервисов при работе с реальным потоком исследований в условиях практического здравоохранения [8–10]. Благодаря длительному, в течение месяцев и лет, применению ИИ-технологий в реальной практике появляется возможность изучить их влияние на рабочие процессы в лучевой диагностике, причём не в целом, но в контексте решения строго определённой трудовой операции и клинической задачи. Одной из таких вполне конкретных задач является морфометрия размеров и объёма предстательной железы при интерпретации и описании результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза. Отметим, что в структуре урологической патологии мужчин онкологические и воспалительные заболевания предстательной железы преобладают, что делает их скрининг и диагностику чрезвычайно актуальной задачей [11, 12].

Морфометрия представляет собой рутинную процедуру, отнимающую рабочее время врача-рентгенолога и создающую потенциальные риски в силу субъективности выполнения измерений. Очевидно, что для повышения производительности и качества труда эта процедура вполне может быть автоматизирована. Ведь именно для автоматизации измерений показано значимое сокращение длительности описаний результатов лучевых исследований и соответствующее повышение про-

изводительности труда врача-рентгенолога [13]. Стоит отметить, ранее создан набор данных «MosMedData MPT малого таза с морфометрическими показателями предстательной железы» для калибровочного тестирования, представляющий собой структурированный набор из двухсот деперсонализированных результатов мультипараметрических магнитно-резонансных исследований взрослых мужчин с наличием морфометрической разметки (вертикальный, переднезадний и фронтальный размеры предстательной железы в миллиметрах относительно оси органа)¹. Изображения представлены в формате DICOM 3.0, разметка — в виде файла в формате XLSX.

На фоне колоссального интереса к применению ИИ в лучевой диагностике проблематика автоматизированного анализа результатов МРТ органов малого таза практически не исследована. В частности, не так давно опубликовано порядка 11 разработок на основе ИИ для анализа результатов МРТ предстательной железы. Ни одна из них не предназначена для непосредственной помощи врачу за счёт автоматизации рутинной, механистической процедуры измерения целевого органа, зато разработчики пытаются, и в основном безуспешно, решить сложнейшие задачи дифференциальной диагностики. Ещё один существенный недостаток заключается в том, что все эти разработки тестировались только ретроспективно или в режиме соревнования друг с другом, т.е. проверка и оценка точности в реальных клинических условиях не проводились [14, 15].

Цель исследования — оценить качество и достоверность автоматической морфометрии предстательной железы на результатах магнитно-резонансной томографии с помощью технологий искусственного интеллекта в условиях практического здравоохранения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное диагностическое исследование в соответствии с методологией репортирования результатов научных исследований диагностических тестов STARD 2015².

¹ Свидетельство о регистрации базы данных RU 2025620045/09.01.2025. Заявка № 2024626323 от 20.12.2024. Васильев Ю.А., Насибян Н.М., Владимировский А.В., и др. MosMedData: MPT малого таза с морфометрическими показателями предстательной железы. EDN: IXRMQR

² Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2025610804/14.01.2025. Заявка № 2024691653 от 20.12.2024. Васильев Ю.А., Владимировский А.В., Омельянская О.В., и др. Платформа подготовки наборов данных. EDN: TZQHNH

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты мужского пола старше 18 лет; МРТ выполнена в амбулаторных условиях по стандартному протоколу; протокол сканирования: лос (локаторы), T2-ВИ (T2-взвешенные изображения), T1-ВИ (T1-взвешенные изображения), ДВИ (диффузионно-взвешенные изображения, DWI) с подавлением сигнала жировой ткани и построение на их основе карт ИКД (изменяемый коэффициент диффузии, ADC), динамическое контрастное усиление (ДКУ/DCE); наличие результатов автоматизированного анализа (работа ИИ-сервиса); наличие информированного добровольного согласия на проведение исследования.

Критерии исключения: двигательные артефакты, артефакты от инородных объектов на уровне исследования; технические дефекты МР-исследования; технические дефекты в результатах работы ИИ-сервиса.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения Москвы» (ГБУЗ НПКЦ ДиТ ДЗМ). В исследовании использованы результаты лучевых исследований, проведённых в медицинских организациях Департамента здравоохранения г. Москвы, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению в амбулаторных условиях (городских поликлиниках). Результаты исследований сохранялись в централизованном архиве медицинских изображений г. Москвы (Едином радиологическом информационном сервисе Единой медицинской информационно-аналитической системы г. Москвы, ЕРИС ЕМИАС), их описание и составление протоколов выполнялось врачами-рентгенологами референс-центра на базе ГБУЗ НПКЦ ДиТ ДЗМ.

В соответствии с Постановлением Правительства Москвы от 21 ноября 2019 года №1543-ПП³, ГБУЗ НПКЦ ДиТ ДЗМ является оператором эксперимента по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего приме-

нения этих технологий в системе здравоохранения города Москвы (московского эксперимента). Сотрудниками учреждения осуществляются независимое тестирование и контроль качества работы программных продуктов на основе технологий ИИ. Разработчиками и правообладателями указанных продуктов являются третьи лица — компании и предприятия различной формы собственности, не аффилированные с НПКЦ ДиТ ДЗМ.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 01.04.2024 по 31.10.2024. В указанный период изучаемый программный продукт на основе технологий ИИ осуществлял анализ результатов МРТ целевой области в соответствии с процедурами московского эксперимента. Ежемесячно формировалась выборка для мониторинга качества работы (подробнее эта процедура описана далее). Обобщение и анализ результатов выполнены в период с 01.01.2025 по 01.03.2025.

Описание исследования

Выполнена оценка применимости технологий ИИ для автоматизации измерений предстательной железы в условиях практического здравоохранения.

Индекс-тест (исследуемый метод) — программный продукт на основе технологий ИИ (ИИ-сервис) для распознавания и анализа МР-исследований предстательной железы, интегрированный в ЕРИС ЕМИАС в соответствии с процедурами московского эксперимента.

Функции ИИ-сервиса: определение вертикального, переднезаднего (сагиттального) и фронтального (поперечного) размеров предстательной железы в миллиметрах относительно оси органа (уретры); вычисление объёма предстательной железы [16]. В исследование включён ИИ-сервис IMV PIRADS (ООО «Имвижн», Россия) — единственный участник московского эксперимента по данному направлению.

Референс-тест: клинический мониторинг качества работы ИИ-сервиса в соответствии с оригинальной методикой, разработанной и валидированной в условиях московского эксперимента [14, 17, 18].

Методика проведения клинического мониторинга качества работы ИИ-сервиса. Формирование выборки из всего объёма проанализированных ИИ-сервисом результатов МРТ за отчётный пери-

³ Постановление Правительства Москвы от 21 ноября 2019 г. N 1543-ПП «О проведении эксперимента по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73059396/>

од. Выборка формируется случайным образом, её размер обоснован ранее и составляет 80 исследований ежемесячно [1]. Выборка пересматривается двумя врачами-рентгенологами со стажем работы не менее 5 лет.

Каждый эксперт оценивает результаты автоматизированного анализа данного исследования по двум критериям: корректность определения и маркировки локализации патологических проявлений (маркировка ИИ-сервисом); правильность трактовки ИИ-сервисом результатов лучевого исследования (заключение ИИ-сервиса).

С учётом морфометрического характера изучаемого ИИ-сервиса под первым критерием понимали правильность сегментации, под вторым — определение объёма и размеров предстательной железы. Для каждого исследования эксперт устанавливал вариант оценки: полное соответствие (1 балл), некорректная оценка (0,5 баллов), ложноположительный результат (0,25 баллов), ложноотрицательный результат (0 баллов). Вариант оценки определялся для каждого указанного выше критерия отдельно, затем все полученные баллы суммировали; максимально возможное значение суммы для данной выборки принимали за 100,0%, после чего вычисляли удельный вес начисленной суммы баллов; в итоге получали уровень клинической оценки, изменяющийся в диапазоне от 0,0 до 100,0%.

В данном контексте использовали следующие подходы: ложноположительный результат означает ошибочное измерение размеров или объёма предстательной железы, приводящее к определению случая как патологического при исходно нормальном состоянии целевого органа; ложноотрицательный результат — ошибочное измерение размеров или объёма предстательной железы, приводящее к определению случая как нормального при фактическом наличии патологических изменений. Ошибочные измерения могут быть обусловлены неправильной сегментацией либо дефектами математических вычислений, связанных с классификацией результатов автоматизированного анализа. Некорректная оценка означает наличие расхождений в измерениях ИИ-сервисом и врачом-рентгенологом, однако такие расхождения не приводят к формированию ложноположительного или ложноотрицательного результата.

В выборку второго этапа включены результаты клинических мониторингов, проведённых в течение 7 месяцев (каждый месяц для мониторинга формировалась новая выборка из 80 результатов МРТ

предстательной железы, обработанных морфометрическим ИИ-сервисом). Соответственно, всего в исследование включено 560 случаев.

Статистический анализ

В исследовании не проводилось сравнение групп, в связи с чем размер выборки не рассчитывался. Вместе с тем размер выборки для регулярного мониторинга качества работы технологий ИИ составляет 80 исследований ежемесячно. Подходы к его определению опубликованы ранее [19].

В работе использована статистическая программа MedCalc v. 23.1.1 (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Специальные статистические критерии не применялись, использована описательная статистика.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В условиях практического здравоохранения проведена оценка диагностической точности ИИ-сервиса для морфометрии предстательной железы. В отношении данного продукта в соответствии с методологией московского эксперимента проведено семь клинических мониторингов (по одному мониторингу ежемесячно, размер выборки — 80 случаев). Соответственно формировались выборки исследований, позволяющие оценивать диагностическую точность работы технологий ИИ в проспективном дизайне, т.е. в условиях практического здравоохранения. Для мониторинга случайным образом отобраны 560 результатов МРТ предстательной железы с результатами автоматизированного анализа.

Основные результаты исследования

Полное соответствие результатов работы ИИ-сервиса получено в 71,6% ($n=401$) случаев (табл. 1). Довольно высок был процент случаев с частичным согласием врача-эксперта — 20,5% ($n=115$). Удельный вес ложноотрицательных случаев составил 3,9% ($n=22$). Примечательно, что почти на таком же уровне был процент технических дефектов, возникающих при обработке результатов МРТ — 3,8%, т.е. в 21 случае ИИ-сервис оказался технически ненадёжным.

Клиническая оценка определялась каждый месяц для выборки из 80 исследований, её значения колебались в диапазоне от 88,0 до 97,0%. На общей выборке из 560 исследований, т.е. за весь период применения ИИ-сервиса в условиях практического

Таблица 1

Показатели клинического мониторинга качества работы ИИ-сервиса для морфометрии предстательной железы по результатам магнитно-резонансной томографии

Количество (n=560)	Оценка				
	Полное соответствие	Некорректная оценка	ЛП	ЛО	Дефект
Абс.	401	115	1	22	21
%	71,6	20,5	0,2	3,9	3,8

Примечание. ЛП — ложноположительный результат; ЛО — ложноотрицательный результат.

здоровоохранения, значение клинической оценки составило 92,0%.

Отдельно необходимо проанализировать эпизоды некорректной работы ИИ-сервиса. Суммарно в 138 случаях результаты автоматизированного анализа оценены в той или иной мере как некачественные (рис. 1). В структуре выявленных при мониторинге ошибочных или некорректных действий ИИ-сервиса преобладало некорректное оконтуривание предстательной железы — 52,0%; в 14,0% дефектных случаев сегментация отсутст-

вовала на одной из проекций. Обращает на себя внимание высокий процент неправильных измерений (включая некорректное арифметическое вычисление объёма) на фоне полностью адекватной сегментации целевого органа — 13,0%.

Наиболее типичные ошибки сегментации были связаны с наличием пролабирования верхушки предстательной железы в мочевой пузырь, оконтуривания железы с захватом расширенных венозных сплетений или семенных пузырьков. Примеры автоматизированного анализа, выполненного ИИ-сервисом для морфометрии предстательной железы на результатах МРТ, представлены на рис. 2 и 3.

Полученные данные свидетельствуют о довольно высоком диагностическом качестве изучаемого инструмента. Следовательно, технологии ИИ (компьютерного зрения) можно считать применимыми для автоматизации измерений предстательной железы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблематика применения технологий ИИ для анализа результатов МРТ малого таза (в частности, предстательной железы) в научной литературе освещена несколько односторонне [20–22]. В общем виде сформулированы возможные задачи для разработок в соответствующей предметной области, в число которых входят сегментация и поиск патологических очагов, классификация и повышение качества мультипараметрического изображения, обнаружение и дифференциальная диагностика злокачественных новообразований, классификация степени риска по шкале Глисона⁴



Рис. 1. Структура некорректных или ошибочных действий ИИ-сервиса для морфометрии предстательной железы по результатам магнитно-резонансной томографии, %.

⁴ Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024620575 от 06.02.2024. Заявление № 2024620252/26.01.2024. Васильев Ю.А., Блохин И.А., Гележе П.Б., и др. Набор данных бипараметрической МРТ предстательной железы с гистологической верификацией. EDN: XEAAGM Режим доступа: <https://telemedai.ru/nauka/nauchnaya-infrastruktura/nauchnaya-deyatelnost/intellektualnaya-sobstvennost>

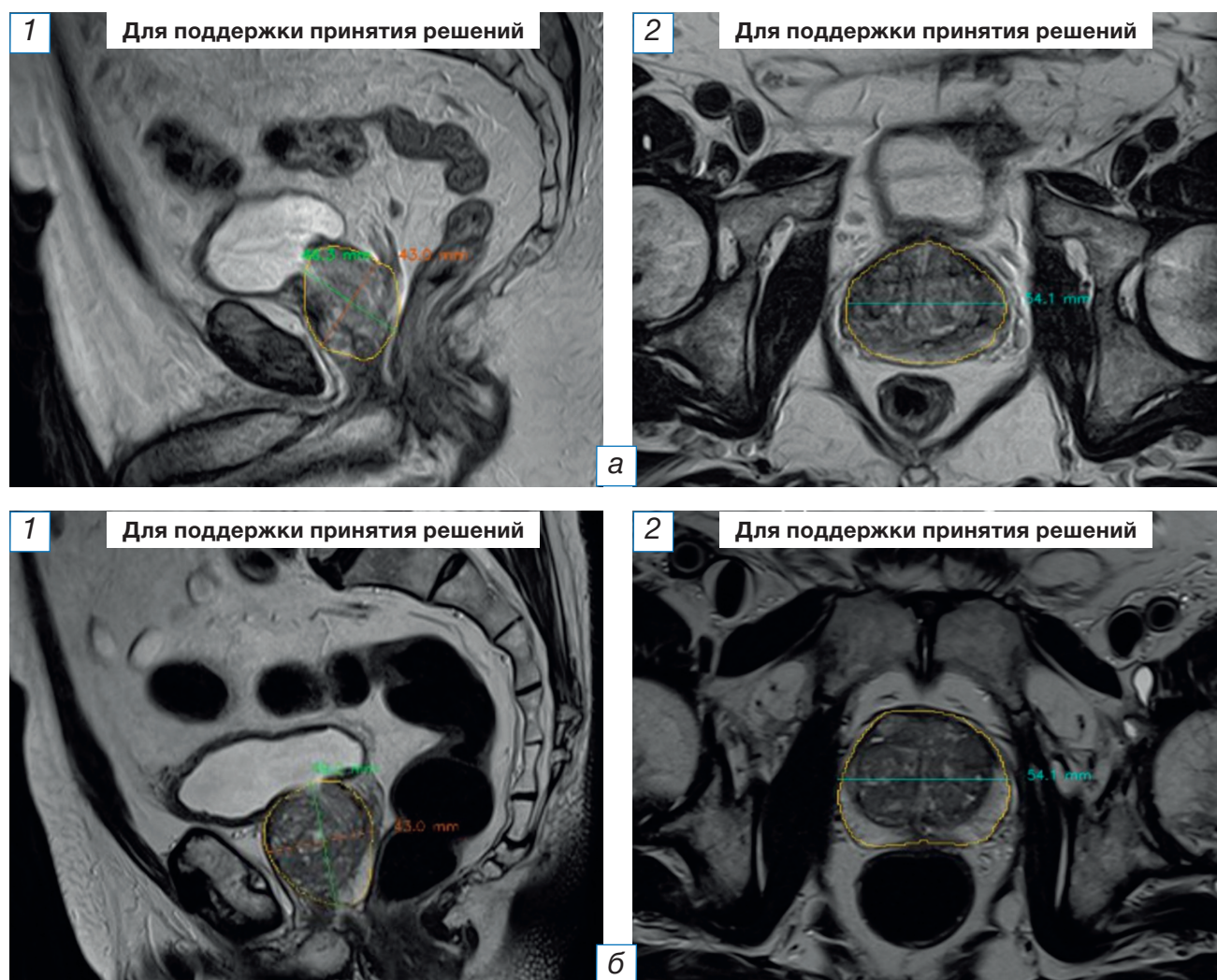


Рис. 2. Результаты магнитно-резонансной томографии органов малого таза у мужчин в возрасте 65 (а) и 67 (б) лет, проанализированные ИИ-сервисом: сегментация и морфометрия предстательной железы выполнены правильно. 1 — сагиттальная проекция; 2 — аксиальная проекция.

[23–25]. В реальной разработке преобладают онкологическая диагностика, использование методов радиомики, а также мультимодальный подход в виде совместного применения результатов МРТ и патоморфологических исследований предстательной железы [26]. Именно для радиомических моделей показана высокая точность дифференциальной диагностики очагов предстательной железы. Повышает ценность таких публикации факт того, что разработанные модели проходят и внешнюю валидацию, т.е. независимую проверку на новых данных. Обобщение в метаанализе данных из 43 статей (9983 пациента) позволили получить средние значения точности (площади под характеристической кривой) радиомических моделей — 0,91–0,93 [27], вместе с тем открытыми остаются вопросы воспроизводимости результатов работы таких моделей, их применения не в лабораторных, а клинических условиях. На этом фоне задачи мор-



Рис. 3. Результаты магнитно-резонансной томографии органов малого таза у мужчины в возрасте 86 лет, проанализированные ИИ-сервисом: пример неправильной сегментации предстательной железы (контур предстательной железы в сагиттальной проекции выполнен не в полном объеме).

фометрии предстательной железы незаслуженно обойдены вниманием. Между тем выполнение рутинных измерительных процедур врачом-рентгенологом «вручную» приводит к затратам времени и всегда чревато погрешностями точности и повторяемости [28–32].

В целом в научной литературе показан довольно высокий уровень диагностической точности ИИ (на основе типовых архитектур нейросетей) при анализе МРТ предстательной железы. Так, при автоматизированной сегментации предстательной железы коэффициент Дайса составляет 0,86–0,9 [33, 34], при классификации патологических проявлений площадь под характеристической кривой также достигает 0,84–0,91 [35, 36]. Точность детекции патологических очагов ниже и находится в диапазоне 0,64–0,81 [37]. В сравнительном исследовании установлено, что ИИ превзошёл международную группу врачей-рентгенологов в составе 62 специалистов в точности выявления клинически значимого рака предстательной железы и классификации по PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) [38]. Существенным недостатком указанных работ является их экспериментальный характер. Все исследования ИИ для диагностики патологии предстательной железы выполняются в лабораторных условиях, на эталонных наборах данных (включая довольно обширное сравнение точности ИИ и группы из 62 врачей). Более того, независимый анализ качества таких статей показал, что в 47,0% из них отсутствовало полное и корректное описание эталонного набора данных, т.е. основного средства измерения точности ИИ. Ещё более негативным является факт того, что до 92,0% статей содержали манипуляции со статистическим анализом в целях сокрытия низкой точности модели [7].

На этом фоне наше исследование проведено в дизайне проспективного, позволившего установить точность и качество работы ИИ в условиях практического здравоохранения. Впервые на достаточно обширном материале получены показатели точности и стабильности работы ИИ-сервиса для морфометрии предстательной железы, отличающиеся научной новизной. Полученное значение клинической оценки 92,0% свидетельствует о достаточно высокой точности изучаемого ИИ-сервиса при его работе на реальном потоке лучевых исследований. Вместе с тем анализ структуры дефектов позволил объективно выявить проблемы

с сегментацией целевого органа. Исходя из опыта московского эксперимента, некорректная сегментация является типичной ошибкой ИИ-сервисов, особенно часто проявляющаяся на ранних этапах их разработки (для данной клинической задачи) [7]. Изучаемый ИИ-сервис вошёл в эксперимент относительно недавно, поэтому указанный тип дефекта вполне объясним. Результаты клинического мониторинга могут быть использованы как для устранения конкретного дефекта, так и для общего улучшения ИИ-сервиса и подготовки его к клиническим испытаниям в целях получения статуса медицинского изделия.

Ограничения исследования

В исследование включён только один программный продукт на основе технологий ИИ. Ситуация обусловлена отсутствием иных разработок, решающих задачу автоматизированной морфометрии предстательной железы. По состоянию на 01.03.2025 в Российской Федерации отсутствуют медицинские изделия с ИИ для решения указанной задачи; в исследование включён единственный релевантный участник московского эксперимента. Очевидно, требуются меры стимулирования разработки иных решений, в том числе включающих функционал поддержки диагностических решений на основе радиомикки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Автоматизация рутинных измерений вносит существенный вклад в стандартизацию процессов описания результатов лучевых исследований. Особо важен этот аспект с точки зрения обеспечения преемственности медицинской помощи при обращении пациента в различные медицинские организации.

Технологии ИИ применимы для автоматизации измерений предстательной железы при описании результатов МРТ органов малого таза. При эксплуатации в условиях практического здравоохранения соответствующий ИИ-сервис продемонстрировал значение клинической оценки 92,0%, что позволяет охарактеризовать точность и качество его работы на потоке результатов МР-исследований как высокое.

Полученные сведения могут быть использованы в качестве методического материала для разработки иных продуктов для автоматизированной морфометрии предстательной железы на результатах МРТ малого таза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *Н.М. Насибян* — обзор литературы, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, подготовка текста рукописи для подачи в журнал; *А.В. Владзимирский* — концепция исследования, окончательное редактирование, одобрение рукописи; *К.М. Арзамасов* — окончательное редактирование, одобрение рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили рукопись, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части).

Этическая экспертиза. Исследование проведено в рамках эксперимента по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы, утверждённого этическим комитетом (выписка из протокола № 2 НЭК МРО РОПР от 20.02.2020) и зарегистрированного на ClinicalTrials (NCT04489992). Все пациенты, изображения которых включены в исследование, при поступлении в стационар подписывали информированное добровольное согласие на использование результатов обследования и лечения в научных целях.

Источники финансирования. Статья подготовлена авторским коллективом в рамках НИОКР «Разработка платформы подготовки наборов данных лучевых диагностических исследований» (№ ЕГИСУ 123031500003-8) в соответствии с Приказом от 22.12.2023 № 1258 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счёт средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям, подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2024 год и плановый период 2025 и 2026 годов» Департамента здравоохранения города Москвы.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе неприменима, данные могут быть опубликованы в открытом доступе.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. *N.M. Nasibian*: literature review, data collection and processing, analysis of results, manuscript preparation; *A.V. Vladzimirskyy*: study conception, final editing, manuscript approval; *K.M. Arzamasov*: final editing, manuscript approval. Thereby, all authors provided approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval. This study was carried out in accordance with the framework established by the Experiment on the Use of Innovative Technologies in Computer Vision for Medical Image Analysis, with subsequent applications in the healthcare system of Moscow. The research received approval from the ethical committee, as documented in protocol No. 2 of IEC of MRB of the RSR dated February 20, 2020. Additionally, the study is registered on ClinicalTrials under the identifier NCT04489992. All patients whose images were included in the study signed an informed voluntary consent upon admission to the hospital to use the results of the examination and treatment for scientific purposes.

Funding sources. This paper was prepared by a team of authors as a part of the research and development project “Development of a platform to generate datasets containing diagnostic imaging studies” (EGISU No 123031500003-8) in accordance with Order No. 1258 dated December 22, 2023: “On approval of state assignments funded from the Moscow city budget to state budgetary (autonomous) institutions subordinated to the Moscow Healthcare Department for 2024 and the planning period of 2025 and 2026”.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) in conducting the research and creating this paper.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing is not applicable to this work, data can be published as open access.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Васильев Ю.А., Владимирский А.В., Омелянская О.В., и др. Обзор метаанализов о применении искусственного интеллекта в лучевой диагностике // *Медицинская визуализация*. 2024. Т. 28, № 3. С. 22–41. [Vasiliev YuA, Vladymyrskyy AV, Omelyanskaya OV, et al. Review of meta-analyses on the use of artificial intelligence in radiology. *Medical visualization*. 2024;28(3):22–41]. doi: 10.24835/1607-0763-1425 EDN: QYASNZ
2. Kelly BS, Judge C, Bollard SM, et al. Radiology artificial intelligence: a systematic review and evaluation of methods (RAISE). *Eur Radiol*. 2022;32(11):7998–8007. doi: 10.1007/s00330-022-08784-6
3. Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, et al. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Canc*. 2018;18(8):500–510. doi: 10.1038/s41568-018-0016-5
4. Katzman BD, van der Pol CB, Soyer P, Atlas MN. Artificial intelligence in emergency radiology: A review of applications and possibilities. *Diagn Interv Imaging*. 2023;104(1):6–10. doi: 10.1016/j.diii.2022.07.005
5. Ваньков В.В., Артемова О.Р., Карпов О.Э., и др. Итоги внедрения искусственного интеллекта в здравоохранении России // *Врач и информационные технологии*. 2024. № 3. С. 32–43. [Vankov VV, Artemova OR, Karpov OE, et al. Results of the implementation of artificial intelligence in the Russian healthcare. *Medical doctor and information technology*. 2024;(3):32–43]. doi: 10.25881/18110193_2024_3_32 EDN: TIASHB
6. Гусев А.В., Артемова О.Р., Васильев Ю.А., Владимирский А.В. Внедрение медицинских изделий с технологиями искусственного интеллекта в здравоохранении России: итоги 2023 г. // *Национальное здравоохранение*. 2024. Т. 5, № 2. С. 17–24. [Gusev AV, Artemova OR, Vasiliev YuA, Vladymyrskyy AV. Integration of ai-based software as a medical device into Russian healthcare system: Results of 2023. *National Health Care (Russia)*. 2024;5(2):17–24]. doi: 10.47093/2713069X.2024.5.2.17-24 EDN: GEQMJV
7. Владимирский А.В., Васильев Ю.А., Арзамасов К.М., и др. Компьютерное зрение в лучевой диагностике: первый этап Московского эксперимента. 2-е изд. Москва: Издательские решения, 2023. 388 с. [Vladimirsky AV, Vasiliev YA, Arzamasov KM, et al. *Computer vision in radiation diagnostics: The first stage of the Moscow experiment*. 2nd ed. Moscow: Izdatel'skie resheniya; 2023. 388 p. (In Russ.)]. EDN: FOYLXK
8. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Никушина А.А. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008–2017 гг. // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019. № 2. С. 4–13. [Apolikhin OI, Sivkov AV, Komarova VA, Nikushina AA. Prostate diseases in the Russian Federation: Statistical data for 2008–2017. *Experimental & clinical urology*. 2019;(2):4–13]. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12 EDN: DHXMJP
9. Chen J, He L, Ni Y, et al. Prevalence and associated risk factors of prostate cancer among a large Chinese population. *Sci Rep*. 2024;14(1):26338. doi: 10.1038/s41598-024-77863-z
10. Tan EH, Burn E, Barclay NL, et al.; OPTIMA Consortium. Incidence, prevalence, and survival of prostate cancer in the UK. *JAMA Network Open*. 2024;7(9):e2434622. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.34622
11. Fernandes MC, Yildirim O, Woo S, et al. The role of MRI in prostate cancer: Current and future directions. *Magma (New York)*. 2022;35(4):503–521. doi: 10.1007/s10334-022-01006-6
12. Stempel CV, Dickinson L, Pendsé D. MRI in the management of prostate cancer. seminars in ultrasound, CT, and MR. 2020;41(4):366–372. doi: 10.1053/j.sult.2020.04.003
13. Sunoqrot MR, Saha A, Hosseinzadeh M, et al. Artificial intelligence for prostate MRI: Open datasets, available applications, and grand challenges. *Eur Radiol Exp*. 2022;6(1):35. doi: 10.1186/s41747-02200288-8
14. Васильев Ю.А., Владимирский А.В., Омелянская О.В., и др. Методология тестирования и мониторинга программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта для медицинской диагностики // *Digital Diagnostics*. 2023. Т. 4, № 3. С. 252–267. [Vasiliev YuA, Vladymyrskyy AV, Omelyanskaya OV, et al. Methodology for testing and monitoring artificial intelligence-based software for medical diagnostics. *Digital Diagnostics*. 2023;4(3):252–267]. doi: 10.17816/DD321971 EDN: UEDORU
15. Четвериков С.Ф., Арзамасов К.М., Андрейченко А.Е., и др. Подходы к формированию выборки для контроля качества работы систем искусственного интеллекта в медико-биологических исследованиях // *Современные технологии в медицине*. 2023. Т. 15, № 2. С. 19–27. [Chetverikov SF, Arzamasov KM, Andreichenko AE, et al. Approaches to sampling for quality control of artificial intelligence in biomedical research. *Modern technologies in medicine*. 2023;15(2):19–27]. doi: 10.17691/stm2023.15.2.02 EDN: FUKXYC
16. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016;6(11):e012799. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012799
17. Maki JH, Patel NU, Ulrich EJ, et al. Part I. Prostate cancer detection, artificial intelligence for prostate cancer and how we measure diagnostic performance: A comprehensive review. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2024;53(5):606–613. doi: 10.1067/j.cpradiol.2024.04.002
18. Bozgo V, Roest C, van Oort I, et al. Prostate MRI and artificial intelligence during active surveillance: Should we jump on the bandwagon? *Eur Radiol*. 2024;34(12):7698–7704. doi: 10.1007/s00330-02410869-3
19. Бобровская Т.М., Васильев Ю.А., Никитин Н.Ю., и др. Объем выборки для оценки диагностической точности программного обеспечения на основе технологий искусственного интеллекта в лучевой диагностике // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024. Т. 39, № 3. С. 188–198. [Bobrovskaya TM, Vasilev YuA, Nikitin NYu, et al. Sample size for assessing a diagnostic accuracy of ai-based software in radiology. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(3):188–198]. doi: 10.29001/2073-8552-2024-39-3-188-198 EDN: BPCPLL
20. Belue MJ, Turkbey B. Tasks for artificial intelligence in prostate MRI. *Eur Radiol Exp*. 2022;6(1):33. doi: 10.1186/s41747-022-00287-9
21. Harmon SA, Tuncer S, Sanford T, et al. Artificial intelligence at the intersection of pathology and radiology in prostate cancer. *Diagnost Intervent Radiol (Ankara, Turkey)*. 2019;25(3):183–188. doi: 10.5152/dir.2019.19125
22. Рева С.А., Шадеркин И.А., Зятчин И.В., Петров С.Б. Искусственный интеллект в онкоурологии // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021. Т. 14, № 2. С. 46–51. [Reva SA, Shaderkin IA, Zyatchin IV, Petrov SB. Artificial intelligence in

- cancer urology literature review. *Experimental & clinical urology*. 2021;14(2):46–51]. doi: 10.29188/2222-8543-2021-14-2-46-51 EDN: BHBSNP
23. Абоян И.А., Редькин В.А., Назарук М.Г. и др. Искусственный интеллект в диагностике рака предстательной железы с помощью магнитно-резонансной томографии. Новый подход // *Онкоурология*. 2024. Т. 20, № 2. С. 35–43. [Aboyan IA, Redkin VA, Nazaruk MG, et al. Artificial intelligence in diagnosis of prostate cancer using magnetic resonance imaging. New approach. *Cancer urology*. 2024;20(2):35–43]. doi: 10.17650/1726-9776-2024-20-2-35-43 EDN: MBGNYU
 24. Алифов Д.Г., Звезда С.А., Кельн А.А., и др. Лучевая диагностика рака простаты на основе искусственного интеллекта и радиомного машинного обучения // *Университетская медицина Урала*. 2021. Т. 7, № 4. С. 48–50. [Alifov DG, Zvezda SA, Cologne AA, et al. Radiation diagnostics of prostate cancer based on artificial intelligence and radome machine learning. *Universitetskaya meditsina Urala*. 2021;7(4):48–50]. EDN: CUBNFQ
 25. Kaneko M, Magoulanis V, Ramacciotti LS, et al. The novel green learning artificial intelligence for prostate cancer imaging: A balanced alternative to deep learning and radiomics. *Urol Clin North Am*. 2024;51(1):1–13. doi: 10.1016/j.ucl.2023.08.001
 26. Lu Y, Yuan R, Su Y, et al. Biparametric MRI-based radiomics for noninvasive discrimination of benign prostatic hyperplasia nodules (BPH) and prostate cancer nodules: A bio-centric retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2025;15(1):654. doi: 10.1038/s41598-024-84908-w
 27. Lomer NB, Ashoobi MA, Ahmadzadeh AM, et al. MRI-based radiomics for predicting prostate cancer grade groups: A systematic review and metaanalysis of diagnostic test accuracy studies. *Acad Radiol*. 2024;S1076-6332(24)009541. doi: 10.1016/j.acra.2024.12.006
 28. Учваткин А.А., Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Юматова Е.А. Оттенки серого: как и почему мы ошибаемся // *Медицинская визуализация*. 2020. Т. 24, № 3. С. 123–145. [Uchevatkin AA, Yudin AL, Afanas'yeva NI, Yumatova EA. Shades of grey: How and why we make mistakes. *Medical visualization*. 2020;24(3):123–145]. doi: 10.24835/1607-0763-2020-3-123-145 EDN: XVKCLV
 29. Van der Loo I, Bucho TM, Hanley JA, et al. Measurement variability of radiologists when measuring brain tumors. *Eur J Radiol*. 2024;183:111874. doi: 10.1016/j.ejrad.2024.111874
 30. Sanford TH, Zhang L, Harmon SA, et al. Data augmentation and transfer learning to improve generalizability of an automated prostate segmentation model. *AJR*. 2020;215(6):1403–1410. doi: 10.2214/AJR.19.22347
 31. Ushinsky A, Bardis M, Glavis-Bloom J, et al. A 3D-2D hybrid U-net convolutional neural network approach to prostate organ segmentation of multiparametric MRI. *AJR*. 2021;216(1):111–116. doi: 10.2214/AJR.19.22168
 32. Wang B, Lei Y, Tian S, et al. Deeply supervised 3D fully convolutional networks with group dilated convolution for automatic MRI prostate segmentation. *Med Phys*. 2019;46(4):1707–1718. doi: 10.1002/mp.13416
 33. Le MH, Chen J, Wang L, et al. Automated diagnosis of prostate cancer in multi-parametric MRI based on multimodal convolutional neural networks. *Phys Med Biol*. 2017;62(16):6497–6514. doi: 10.1088/13616560/aa7731
 34. Liu S, Zheng H, Feng Y, Li W. Prostate cancer diagnosis using deep learning with 3D multiparametric MRI. In: *Medical imaging: Computer-aided diagnosis*. Computer Vision and Pattern Recognition (cs.CV); Machine Learning (stat.ML); 2017. P. 1013428. doi: 10.1117/12.2277121
 35. Cao R, Mohammadian Bajgiran A, Afshari Mirak S, et al. Joint prostate cancer detection and gleason score prediction in mp-MRI via FocalNet. *IEEE Trans Med Imaging*. 2019;38(11):2496–2506. doi: 10.1109/TMI.2019.2901928
 36. Ishioka J, Matsuoka Y, Uehara S, et al. Computeraided diagnosis of prostate cancer on magnetic resonance imaging using a convolutional neural network algorithm. *BJU Int*. 2018;122(3):411–417. doi: 10.1111/bju.14397
 37. Saha A, Bosma JS, Twilt JJ, et al.; PI-CAI consortium. Artificial intelligence and radiologists in prostate cancer detection on MRI (PI-CAI): An international, paired, non-inferiority, confirmatory study. *Lancet Oncol*. 2024;25(7):879–887. doi: 10.1016/S14702045(24)00220-1
 38. Belue MJ, Harmon SA, Lay NS, et al. The low rate of adherence to checklist for artificial intelligence in medical imaging criteria among published prostate MRI artificial intelligence algorithms. *J Am Coll Radiol*. 2023;20(2):134–145. doi: 10.1016/j.jacr.2022.05.022

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Насибян Нелли Маратовна;

адрес: Россия, 127051, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1;

ORCID: 0009-0004-4620-6204;

eLibrary SPIN: 4936-2738;

e-mail: nelli-nasibyan94@yandex.ru

Соавторы:

Владимирский Антон Вячеславович, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-2990-7736;

eLibrary SPIN: 3602-7120;

e-mail: VladimirskijAV@zdrav.mos.ru

Арзамасов Кирилл Михайлович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-7786-0349;

eLibrary SPIN: 3160-8062;

e-mail: ArzamasovKM@zdrav.mos.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Nelli M. Nasibian;

address: 24 Petrovka st, bldg 1, Moscow, Russia, 127051;

ORCID: 0009-0004-4620-6204;

eLibrary SPIN: 4936-2738;

e-mail: nelli-nasibyan94@yandex.ru

Co-authors:

Anton V. Vladymyrsky, MD, PhD;

ORCID: 0000-0002-2990-7736;

eLibrary SPIN: 3602-7120;

e-mail: VladimirskijAV@zdrav.mos.ru

Kirill M. Arzamasov, MD, PhD;

ORCID: 0000-0001-7786-0349;

eLibrary SPIN: 3160-8062;

e-mail: ArzamasovKM@zdrav.mos.ru

Оптимизация флюоресцентной визуализации с индоцианином зелёным при лапароскопической холецистэктомии

М.В. Косаченко, А.М. Леонович, А.Е. Климов, А.В. Бурлакова

Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Профилактика повреждений желчевыводящих путей при оперативных вмешательствах у больных с калькулёзным холециститом остаётся актуальной проблемой в современной абдоминальной хирургии. Частота повреждений желчных протоков достигает 0,4–2%, а при осложнённых формах — до 5,2%. **Цель исследования** — определить оптимальную дозировку и время введения индоцианина зелёного (ICG) для повышения эффективности флюоресцентной холангиографии во время лапароскопической холецистэктомии при калькулёзном холецистите. Приоритетной задачей исследования является минимизация риска травм желчных путей посредством чёткой интраоперационной визуализации внепечёчных желчных протоков. **Методы.** Проспективное нерандомизированное исследование проведено на базе Университетского клинического центра имени В.В. Виноградова (филиал) РУДН в период с марта 2024 по апрель 2025 года. В исследование включены 276 пациентов, которым выполнена лапароскопическая холецистэктомия с применением ICG-холангиографии. Использованы дозы индоцианина зелёного (1,25 мг; 2,5 мг; 5 мг; 10 мг), вводимые в разные временные промежутки до начала операции (от 40 минут до 6 часов), а также интраоперационно. Оценивались интенсивность флюоресценции, время от момента введения индоцианина зелёного до оптимального свечения желчных протоков и печени для безопасного выполнения лапароскопической холецистэктомии, а также возможность нивелировать гипер- и гипофлюоресценцию изменением настроек оборудования. **Результаты.** Оптимальная визуализация внепечёчных желчных протоков отмечена при дозе 5 мг ICG через 3–5 часов после введения, при дозе 2,5 мг — через 2–3 часа, при дозе 1,25 мг — через 40–120 минут. Интраоперационное введение 1,25 мг обеспечивало быструю визуализацию, но вызывало гиперфлюоресценцию, затрудняющую определение топографии желчных путей, которая нивелировалась настройками оборудования. **Заключение.** Флюоресцентная холангиография с использованием индоцианина зелёного является безопасным и эффективным методом визуализации внепечёчных желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии. Наиболее оптимальные дозировки индоцианина зелёного: 1,25 мг за 40–120 минут, 2,5 мг за 2–3 часа и 5 мг за 3–5 часов до вмешательства. Доза 1,25 мг может быть введена интраоперационно с последующей коррекцией настроек оборудования в меню видеосистемы (снизить показатели усиления и насыщенности) для уменьшения эффекта гиперфлюоресценции.

Ключевые слова: калькулёзный холецистит; индоцианин зелёный; флюоресцентная визуализация; лапароскопическая холецистэктомия; оптимизация дозы.

Для цитирования:

Косаченко М.В., Леонович А.М., Климов А.Е., Бурлакова А.В. Оптимизация флюоресцентной визуализации с индоцианином зелёным при лапароскопической холецистэктомии. *Клиническая практика*. 2025;16(2):34–40. doi: 10.17816/clinpract685076 EDN: GHNXHU

Поступила 18.06.2025

Принята 24.06.2025

Опубликована online 28.06.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Профилактика повреждений желчевыводящих путей при оперативных вмешательствах у больных с калькулёзным холециститом остаётся актуальной проблемой в современной абдоминальной хирургии [1, 2]. Согласно мировой статистике, ежегодно

проводится свыше миллиона лапароскопических холецистэктомий при калькулёзном холецистите [3, 4], при этом частота повреждений желчных протоков достигает 0,4–2%, а при осложнённых формах — до 5,2%, по данным зарубежных регистров [5, 6]. Основной причиной травматизации желчных

Optimizing the Fluorescent Visualization with Indocyanine Green During Laparoscopic Cholecystectomy

M.V. Kosachenko, A.M. Leonovich, A.E. Klimov, A.V. Burlakova

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The prevention of damaging the bile ducts during surgical interventions in patients with calculous cholecystitis remains a topical problem in modern abdominal surgery. The incidence of damaging the bile ducts reaches 0.4–2%, while in cases of complicated forms — up to 5.2%. **AIM:** determining the optimal dosage and timing of administering the Indocyanine green (ICG) for increasing the efficiency of fluorescent cholangiography during the course of laparoscopic cholecystectomy in cases of calculous cholecystitis. The top-priority task of the research is minimizing the risks of injuring the bile ducts by means of clear intraoperative visualization of the extrahepatic bile ducts. **METHODS:** Prospective non-randomized research was conducted within the premises of the University Clinical Center named after V.V. Vinogradov (affiliated branch) of the RUDN University during the period from March 2024 until April 2025. The research included 276 patients undergoing the laparoscopic cholecystectomy with using the ICG-cholangiography. The dosages of Indocyanine green used (1.25 mg; 2.5 mg; 5 mg; 10 mg) were administered in various time periods before starting the surgery (from 40 minutes up to 6 hours), as well as intraoperatively. The evaluation included the degree of fluorescence, the time from the moment of administering the Indocyanine green until the optimal fluorescence of the bile ducts and of the liver required for the safe conduction of laparoscopic cholecystectomy, as well as the possibility to correct the hyper- and hypofluorescence by changing the equipment settings. **RESULTS:** Optimal visualization of the extrahepatic bile ducts was observed at a dosage of 5 mg of ICG 3–5 hours after the administration, for the 2.5 mg dosage — 2–3 hours, while for the 1.25 mg dosage, the time was 40–120 minutes. Intraoperative administration of 1.25 mg provided a rapid visualization, but caused hyperfluorescence, complicating the determination of the topography of bile ducts, which was corrected by equipment settings. **CONCLUSION:** Fluorescent cholangiography with using the Indocyanine green is a safe and effective method of visualizing the extrahepatic bile ducts during laparoscopic cholecystectomy. The most optimal dosages of Indocyanine green are the following: 1.25 mg — 40–120 minutes, 2.5 mg — 2–3 hours and 5 mg — 3–5 hours before the intervention. The 1.25 mg dosage can be administered intraoperatively with further correction of equipment settings at the menu of the video-system (by lowering the enhancement and the intensity parameters) for decreasing the hyperfluorescence effect.

Keywords: calculous cholecystitis; indocyanine green; fluorescence visualization; laparoscopic cholecystectomy; dose optimization.

For citation:

Kosachenko MV, Leonovich AM, Klimov AE, Burlakova AV. Optimizing the Fluorescent Visualization with Indocyanine Green During Laparoscopic Cholecystectomy. *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(2):34–40. doi: 10.17816/clinpract685076 EDN: GHXHU

Submitted 18.06.2025

Accepted 24.06.2025

Published online 28.06.2025

протоколов служит неадекватная интраоперационная идентификация анатомических структур, особенно в условиях воспалительных изменений и инфильтрации тканей [7].

Методика флюоресцентной лапароскопии и флюоресцентной холангиографии с применением индоцианина зелёного (indocyanine green, ICG), реализуемая в режиме реального времени, открывает новые возможности в повышении безопасности лапароскопических вмешательств. Особенно важна высокая точность визуализации в случае выра-

женного воспаления, которое ограничивает возможности стандартной анатомической ориентации.

Цель исследования — определить оптимальную дозировку и время введения индоцианина зелёного (ICG) для повышения эффективности флюоресцентной холангиографии во время лапароскопической холецистэктомии при калькулёзном холецистите. Приоритетной задачей исследования является минимизация риска травм желчных путей посредством чёткой интраоперационной визуализации внепечёчных желчных протоков.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное одноцентровое нерандомизированное.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст старше 18 лет; подтверждённый данными инструментальных исследований диагноз калькулёзного холецистита; подписанное информированное согласие.

Критерии не включения: возраст младше 18 лет; беременность.

Критерии исключения: неявка пациента на госпитализацию, отказ от лечения.

Условия проведения

Исследование выполнено на кафедре факультетской хирургии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на базе Университетской клинической больницы имени В.В. Виноградова.

Продолжительность исследования

Период проведения исследования — с марта 2024 по апрель 2025 года.

Описание медицинского вмешательства

При поступлении все больные были обследованы в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России. Диагноз калькулёзного холецистита являлся показанием для выполнения лапароскопической холецистэктомии с интраоперационной флюоресцентной холангиографией.

Для флюоресцентной холангиографии внутривенно вводился индоцианин зелёный отечественного производства (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК») в дозах от 1,25 до 10 мг. Стандартная фасовка препарата — 25 мг лиофилизата во флаконе, разводимого в 10 мл воды для инъекций перед использованием.

Рекомендованные дозировки в инструкции варьируют от 0,25 до 0,5 мг/кг, однако в литературе указываются и меньшие значения — 0,1–0,2 мг/кг [8]. Практический опыт показывает, что эффект флюоресценции зависит в большей степени от количества препарата и его времени введения, нежели от расчёта по массе тела, что связано с техническими характеристиками и чувствительностью оборудования, а также достаточным уровнем накопления препарата в гепатобилиарной системе.

Методы регистрации исходов

В исследовании использовалось оборудование ведущих производителей, обладающее разными характеристиками инфракрасного излучения с длиной волны для возбуждения флюоресценции от 780 нм до 805 нм: Arthrex 4K (США), ELEPS 4K (Россия), Rubina Carl Storz 4K (Германия), Olympus OTV-S200 (Япония), Stryker PINPOINT HD (Канада), Olympus OTV-S700 (Япония).

Оценка эффективности флюоресценции проводилась визуально на экране монитора. Достаточным считался уровень, при котором была чётко определяема топография структур гепатодуоденальной связки и треугольника Кало.

Обязательным критерием оперативной безопасности было достижение критического вида безопасности (critical view of safety, CVS). Операции проводились в режиме непрерывной флюоресценции на всех этапах.

Статистический анализ

Для представления результатов и статистической обработки данных использовали ПО Microsoft Excel. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 276 пациентов с клинически и инструментально подтверждённым диагнозом калькулёзного холецистита, из них 78 (28,3%) мужчин и 198 (71,7%) женщин, средний возраст $65,0 \pm 15,6$ года, средний индекс массы тела $32,2 \pm 5,78$ кг/м².

Лапароскопическая холецистэктомия с применением ICG-холангиографии проведена всем 276 пациентам в различных дозировках.

На начальном этапе исследования у 5 (1,8%) пациентов использовали дозу 10 мг с введением за 6–8 часов до операции, что сопровождалось интраоперационной выраженной флюоресценцией печени, желчного пузыря и внепечёночных желчных протоков, осложняя дифференцировку анатомических структур и мешая уверенной диссекции в треугольнике Кало. В дальнейшем во временных промежутках от 1 до 5 часов с момента введения препарата до начала операции были протестированы дозы 5 мг (у 72 пациентов; 26,1%), 2,5 мг (у 116; 42,0%) и 1,25 мг (у 83; 30,1%).

Основные результаты исследования

В группе пациентов с дозировкой 5 мг ($n=72$) наилучшие условия для визуализации были достигнуты в интервале 3–4 часов от момента введения ICG. В этом временном окне наблюдалась чёткая флюоресценция внепечёчных желчных протоков при минимальной фоновости или её отсутствии со стороны паренхимы печени. В промежутке от 1 до 3 часов отмечалась гиперфлюоресценция, что затрудняло выделение пузырного протока, идентификацию и определение топографии общего желчного протока. Во временном интервале 3–4 часа от момента введения ICG флюоресценция печени отсутствовала, чётко дифференцировались пузырный проток и общий желчный проток в режиме реального времени. При интервале 4–5 часов визуализация сохранялась, однако интенсивность флюоресценции несколько снижалась, требуя приближения источника света.

Во второй группе ($n=116$) применялась дозировка индоцианина зелёного 2,5 мг. Препарат вводился за 1–4 часа и более до начала вмешательства.

В группе с интервалом 2–3 часа отмечалась наилучшая визуализация: гипофлюоресценция паренхимы печени с оптимальным свечением внепечёчных желчных протоков. При введении ICG за 1–2 часа наблюдалась гиперфлюоресценция, в результате чего ткани имели интенсивное общее свечение, что мешало дифференцировать структуры треугольника Кало. После 3 часов интенсивность свечения снижалась, но анатомия оставалась различимой. При превышении 4 часов отмечался крайне слабый эффект флюоресценции, что требовало коррекции настроек оборудования.

В группе из 83 пациентов препарат вводился в дозе 1,25 мг интраоперационно за 90 минут до хирургического вмешательства.

При введении индоцианина зелёного интраоперационно за 40 минут до операции у пациентов наблюдалась выраженная флюоресценция печени и желчного пузыря, а также области гепатодуоденальной связки, что в начале операции мешало точной анатомической идентификации внепечёчных желчных протоков. При временном интервале введения ICG от 40 до 120 минут интенсивность флюоресценции снижалась до комфортного уровня, что позволяло определять топографию внепечёчных желчных протоков и безопасно проводить операцию с включённым режимом флюоресценции. Сводные данные о дозировках и временных интервалах введения ICG представлены в табл. 1, данные об оптимальных окнах флюоресценции — в табл. 2.

Технические возможности оборудования позволяют регулировать визуальную интенсивность флюоресценции: для этого в меню настроек блока видеосистемы в разделе режима флюоресценции необходимо скорректировать усиление и насыщенность в зависимости от потребностей. Яркость и контрастность настраиваются под визуальный комфорт хирурга.

Нежелательные явления

По результатам исследования, в группе из 276 пациентов, перенёвших лапароскопическую холецистэктомию с ICG-флюоресцентной визуализацией внепечёчных желчных протоков, осложнений не выявлено. У 23 (8,3%) пациентов осложнений удалось избежать благодаря чёткому соблюдению техники достижения критического вида безопасности (CVS) и применению интраоперационной флюоресцентной ICG-холангиографии (примеры представлены на рис. 1, 2).

Таблица 1

Дозировки и временные интервалы введения индоцианина зелёного (indocyanine green, ICG)

Дозировка, мг	Временной интервал, ч	Число пациентов, n (%)
5	1–3	15 (20,8)
	3–4	34 (47,3)
	4–5	23 (31,9)
2,5	1–2	19 (16,3)
	2–3	69 (59,5)
	3–4	25 (21,7)
	>4	3 (2,5)
1,25	≤40 мин	32 (38,5)
	40–120 мин	51 (61,5)

Таблица 2

Оптимальные окна флюоресценции

Доза, мг	Интраоперационное введение	1–2 часа	2–3 часа	3–4 часа	4–5 часов
5					
2,5					
1,25					
Расшифровка					
	Гиперфлюоресценция — сложно дифференцировать структуры				
	Интенсивность окраски печени снижена				
	Оптимальное окно флюоресценции				
	Гипофлюоресценция — слабое свечение				

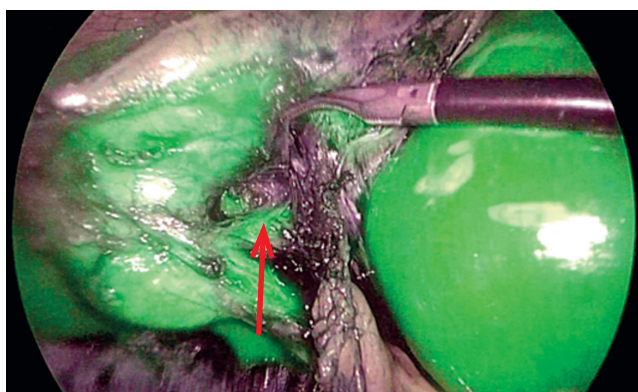


Рис. 1. Синдром Мириззи: плотное сращение кармана Гартмана с печёночным протоком (стрелка) из-за воспаления (начальная стадия формирования синдрома Мириззи).

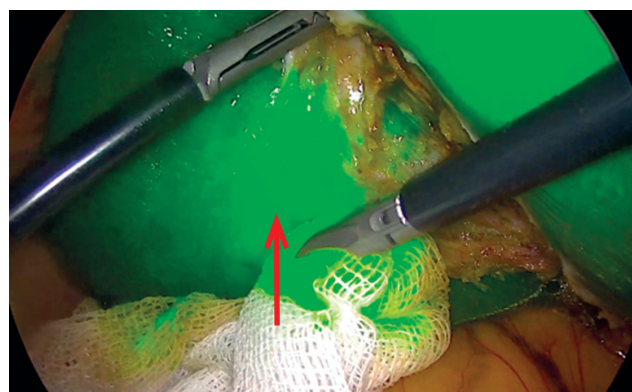


Рис. 2. Повреждение субсегментарного протока: желчеистечение после повреждения субсегментарного протока (стрелка).

ОБСУЖДЕНИЕ

Диссекция области треугольника Кало во время лапароскопической холецистэктомии является важным хирургическим этапом, во время которого могут отмечаться серьёзные ятрогенные осложнения [8]. Точное определение пузырного протока и пузырной артерии могут быть крайне затруднительными при выраженных воспалительных изменениях или редких анатомических вариациях в этой зоне. В таких ситуациях флюоресцентная визуализация предоставляет потенциально большие преимущества, облегчает выполнение операции и позволяет избежать повреждения общего желчного протока [9]. Однако на сегодняшний день не существует общепринятого стандарта выполнения флюоресцентной лапароскопии во время холецистэктомии [10]. ICG — широко используемый водорастворимый краситель, который полностью метаболизируется печенью и выводится исключительно через желчные протоки [11]. Основным механизмом действия основан на

флюоресценции, излучаемой красителем ICG при воздействии света ближнего инфракрасного диапазона, что позволяет визуализировать анатомические структуры с помощью специализированной системы визуализации [12]. Метод позволяет избирательно подсвечивать различные структуры, включая кровеносные сосуды, желчные протоки и лимфатические сосуды, однако колебания в дозировке и времени введения ICG существенно влияют на качество флюоресцентной визуализации [13]. В частности, более низкие дозы ICG могут увеличить общее время визуализации, в то время как более высокие дозы усиливают интенсивность флюоресцентного сигнала [13].

Несмотря на большие теоретические преимущества флюоресцентной лапароскопии с ICG при оперативных вмешательствах на желчевыводящей системе, в настоящее время её клиническое применение носит в основном экспериментальный характер. В систематическом обзоре М. Manasseh и соавт. [10] проанализированы результаты 14 ис-

следований, которые показали безопасность метода и его преимущества в сложных случаях, при этом лишь в единичных исследованиях определялась оптимальная дозировка красителя и время его введения. Ведутся активные споры относительно оптимальной дозировки ICG [14]. Зарубежное исследование, проведённое группой F. Pardo Aranda [13], показало схожий с нашим результат, что наилучшая визуализация достигается при введении 2,5 мг ICG пациентам за 2–6 часов до операции. Примечательно, что эта дозировка не корректировалась в зависимости от веса пациента или индекса массы тела, иначе подобная вариативность усложняла бы точное приготовление растворов ICG и значительно увеличивала нагрузку на медицинский персонал.

Таким образом, для достижения оптимального окна флюоресценции рекомендуются следующие дозировки: 5 мг — при введении за 3–5 часов до операции; 2,5 мг — при введении за 2–3 часа до операции; 1,25 мг — при введении за 40–120 минут до операции. Интраоперационное введение 1,25 мг ICG может применяться в случае необходимости, но требует изменения настроек видеосистемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании мы изучили влияние различных доз ICG отечественного производства на интраоперационную визуализацию и их влияние на хирургические и послеоперационные результаты. Это первое подобное исследование с красителем отечественного производства.

Интраоперационная флюоресцентная холангиография с применением индоцианина зелёного доказывает свои безопасность и эффективность в профилактике травм внепечёночных желчных протоков в ходе лапароскопической холецистэктомии у больных калькулёзным холециститом, а возможность регулировать интенсивность свечения настройками оборудования вместе с выбором оптимальных дозировок делает технологию флюоресцентной визуализации управляемой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *М.В. Косаченко* — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *А.М. Леонович, А.В. Бурлакова* — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *А.Е. Климов* — руководство лечением пациентов и обсуждение результатов исследования.

Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили рукопись, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом медицинского института РУДН на базе Университетской клинической больницы имени В.В. Виноградова в феврале 2024 года, протокол № 2.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе неприменима, данные могут быть опубликованы в открытом доступе.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. *M.V. Kosachenko*: processing and discussion of research results, manuscript writing; *A.M. Leonovich, A.V. Burlakova*: search and analytical operations, discussion of research results, manuscript writing; *A.E. Klimov*: managing the treatment of patients and discussing the research results. Thereby, all authors provided approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval. The research was approved by the local Ethics Committee of the RUDN University Medical Institute and of the University Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov in February 2024, Protocol No. 2.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) in conducting the research and creating this paper.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, data can be published as open access.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alexander HC, Bartlett AS, Wells CI, et al. Reporting of complications after laparoscopic cholecystectomy: A systematic review. *HPB (Oxford)*. 2018;20(9):786–794. doi: 10.1016/j.hpb.2018.03.004
- Гальперин Э.И., Чевокин А.Ю. «Свежие» повреждения желчных протоков // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010. № 10. С. 4–10. [Galperin EI, Chevokin Alu. Intraoperative injuries of bile ducts. *N.I. Pirogov Journal of Surgery*. 2010;(10):4–10]. EDN: NQZLLX
- Mallet-Guy P, Kesterns PL. *Syndrome post-cholecystectomy*. Paris: Masson et Cie; 1970.
- Vincenzi P, Mocchegiani F, Nicolini D, et al. Bile duct injuries after cholecystectomy: An individual patient data systematic review. *J Clin Med*. 2024;13(16):4837. doi: 10.3390/jcm13164837
- De Angelis N, Catena F, Memeo R, et al. 2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct injury during cholecystectomy. *World J Emerg Surg*. 2021;16(1):30. doi: 10.1186/s13017-021-00369-w
- Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg*. 1995;180(1):101–125.
- Ostapenko A, Kleiner D. Challenging orthodoxy: Beyond the critical view of safety. *J Gastrointest Surg*. 2023;27(1):89–92. doi: 10.1007/s11605-022-05500-z
- Yang S, Hu S, Gu X, Zhang X. Analysis of risk factors for bile duct injury in laparoscopic cholecystectomy in China: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(37):e30365. doi: 10.1097/MD.00000000000030365
- Kono Y, Ishizawa T, Tani K, et al. Techniques of fluorescence cholangiography during laparoscopic cholecystectomy for better delineation of the bile duct anatomy. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(25):e1005. doi: 10.1097/MD.0000000000001005
- Manasseh M, Davis H, Bowling K. Evaluating the role of indocyanine green fluorescence imaging in enhancing safety and efficacy during laparoscopic cholecystectomy: A systematic review. *Cureus*. 2024;16(11):e73388. doi: 10.7759/cureus.73388
- Serban D, Badiu DC, Davitoiu D, et al. Systematic review of the role of indocyanine green near-infrared fluorescence in safe laparoscopic cholecystectomy (Review). *Exp Ther Med*. 2022;23(2):187. doi: 10.3892/etm.2021.11110
- Papayan G, Akopov A. Potential of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in experimental and clinical practice. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;24:292–299. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.10.011
- Pardo Aranda F, Gené Škrabec C, López-Sánchez J, et al. Indocyanine green (ICG) fluorescent cholangiography in laparoscopic cholecystectomy: Simplifying time and dose. *Dig Liver Dis*. 2023;55(2):249–253. doi: 10.1016/j.dld.2022.10.023
- Wang X, Teh CS, Ishizawa T, et al. Consensus guidelines for the use of fluorescence imaging in hepatobiliary surgery. *Ann Surg*. 2021;274(1):97–106. doi: 10.1097/SLA.0000000000004718.

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Косаченко Михаил Владимирович, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;
ORCID: 0000-0002-9735-6219;

eLibrary SPIN: 6638-4286;

e-mail: kosach13@mail.ru

Соавторы:

Леонович Александр Михайлович;

ORCID: 0009-0007-1701-3042;

e-mail: leon_vgmu@mail.ru

Климов Алексей Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-1397-9540;

eLibrary SPIN: 8816-8365;

e-mail: klimov.pfu@mail.ru

Бурлакова Анна Валерьевна;

ORCID: 0000-0002-1248-7579;

eLibrary SPIN: 5285-6367;

e-mail: burlakova.09@list.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Mikhail V. Kosachenko, MD, PhD;

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

ORCID: 0000-0002-9735-6219;

eLibrary SPIN: 6638-4286;

e-mail: kosach13@mail.ru

Co-authors:

Alexander M. Leonovich;

ORCID: 0009-0007-1701-3042;

e-mail: leon_vgmu@mail.ru

Aleksei E. Klimov, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0002-1397-9540;

eLibrary SPIN: 8816-8365;

e-mail: klimov.pfu@mail.ru

Anna V. Burlakova;

ORCID: 0000-0002-1248-7579;

eLibrary SPIN: 5285-6367;

e-mail: burlakova.09@list.ru

Оценка эффективности действия витамина D и реминерализирующей пасты на структуру эмали зубов у лиц с гомозиготным полиморфизмом гена, кодирующего внутриклеточный рецептор витамина D

С.Н. Тихонова, М.В. Козлова, Е.А. Горбатова

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Единичные литературные данные указывают на связь полиморфизма гена внутриклеточного рецептора витамина D (VDR) с предрасположенностью к развитию кариеса. В связи с этим изучение структуры эмали зубов и изменений её резистентности под действием витамина D и реминерализирующей терапии у лиц с гомозиготным полиморфизмом гена VDR (A/A) является актуальным. **Цель исследования** — изучить действие витамина D и зубной пасты с реминерализирующим составом на структуру поверхности эмали удалённых ретенированных зубов у лиц с гомозиготным полиморфизмом гена VDR. **Методы.** В 2023–2025 годах на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО ЦГМА обследовано 200 обучающихся в возрасте 22–25 лет, которым проведён генетический тест на определение полиморфизма гена VDR. Выявлено 18 человек с гомозиготным аллелем A/A, находившихся на ортодонтическом лечении и нуждающихся в экстракции ретенированных моляров. Изучали 24 удалённых зуба, которые помещали в искусственную слюну с добавлением различных сред. Образцы зубов распределены на четыре группы: только искусственная слюна (I, контроль); холекальциферол 1000 ME на 100 мл (II); обработка реминерализирующей пастой (III); витамин D и реминерализирующая паста (IV). Исследование структуры эмали зубов проводили методом конфокальной профилометрии с измерением показателей шероховатости Ra и Rp. **Результаты.** В группе II в присутствии холекальциферола выявлены изменения показателей (Ra, Rp) шероховатости поверхности эмали зубов, в группе III (обработка реминерализирующей пастой) показатели Ra и Rp имели аналогичные цифровые значения. У образцов зубов группы IV в сравнении с группой I отмечена сглаженность шероховатости поверхности эмали, что подтверждают параметры Ra и Rp ($p > 0,001$). Данный эффект можно объяснить синергическим действием холекальциферола и реминерализирующего состава зубной пасты на структуру эмали. **Заключение.** У лиц с гомозиготным полиморфизмом (A/A) гена VDR установлено достоверно значимое изменение параметров шероховатости эмали зуба (Ra и Rp) при комплексном использовании холекальциферола и реминерализирующей зубной пасты, что связано с выравниванием поверхности за счёт образования гомогенного слоя, состоящего из микрокристаллов.

Ключевые слова: полиморфизм; ген VDR; конфокальная профилометрия; реминерализирующая паста; витамин D; холекальциферол.

Для цитирования:

Тихонова С.Н., Козлова М.В., Горбатова Е.А. Оценка эффективности действия витамина D и реминерализирующей пасты на структуру эмали зубов у лиц с гомозиготным полиморфизмом гена, кодирующего внутриклеточный рецептор витамина D. Клиническая практика. 2025;16(2):41–52. doi: 10.17816/clinpract678365 EDN: MJYCOQ

Поступила 10.04.2025

Принята 13.06.2025

Опубликована online 27.06.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно результатам исследования стоматологического здоровья, распространённость и интенсивность кариеса зубов остаётся высокой, несмотря на предпринимаемые меры профилактики и современные методы лечения [1].

Предрасположенность эмали зубов к действию кариесогенных факторов во многом определяется её структурными особенностями, которые зависят в том числе от различных генетических вариаций [2].

В немногочисленных исследованиях доказано, что полиморфизм гена, кодирующего внутрикле-

The Evaluation of Efficiency of the Impact of Vitamin D and Remineralizing Toothpaste on the Structure of the Dental Enamel in the Individuals with Homozygous Polymorphism in the Gene, Encoding the Intracellular Vitamin D Receptor (VDR)

S.N. Tikhonova, M.V. Kozlova, E.A. Gorbatoва

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Only a few literature sources data show the relation of the VDR gene polymorphism and the susceptibility to developing dental caries. Within this context, investigating the structure of the dental enamel and the changes of its resistance under the effects of vitamin D and remineralizing therapy among the persons with the homozygous polymorphism of the VDR gene (A/A) is topical. **AIM:** to investigate the effects of vitamin D and the toothpaste with remineralizing contents on the structure of the enamel surface of the impacted teeth extracted from the individuals with homozygous polymorphism of the VDR gene.

METHODS: In 2023–2025, within the premises of the Dentistry Department of the Federal State Budgetary Institution of Continuing Professional Education “Central State Medical Academy”, a total of 200 students aged 22–25 years were screened with undergoing a genetic testing to reveal the polymorphism of the VDR gene. Out of the 36 assessed subjects, 18 individuals were detected with the homozygous A/A allele that are currently undergoing orthodontic therapy and requiring an extraction of the impacted molars. A total 24 of extracted teeth were tested with submerging them into the artificial saliva with an addition of various media. The dental samples were distributed into four groups: only artificial saliva (I, control); 1000 IU of cholecalciferol per 100 ml (II); processing with remineralizing toothpaste (III); vitamin D and remineralizing toothpaste (IV). The evaluation of the structure of the dental enamel was carried out using the method of confocal profilometry with measuring the Ra and Rp roughness parameters. **RESULTS:** In group II with the presence of cholecalciferol, changes were revealed in the roughness parameters (Ra, Rp) of dental enamel surface, in group III (processing with remineralizing toothpaste) the Ra and Rp parameters had similar digital values. As for the samples from the group IV, comparing to the group I, smoothness was revealed in the dental enamel surface, which is confirmed by the Ra and Rp ($p > 0.001$) parameters. This effect can be explained by the synergic action of the cholecalciferol and the remineralizing components of the toothpaste on the structure of the enamel. **CONCLUSION:** In the individuals with homozygous polymorphism (A/A) of the VDR gene, significant changes were revealed in the parameters of dental enamel roughness (Ra and Rp) after the combined use of cholecalciferol and remineralizing toothpaste, which is related to the smoothing of surface due to the formation of the homogeneous layer consisting of the microRepair microcrystals.

Keywords: polymorphism; VDR gene; confocal profilometry; remineralizing toothpaste; vitamin D; cholecalciferol.

For citation:

Tikhonova SN, Kozlova MV, Gorbatoва EA. The Evaluation of Efficiency of the Impact of Vitamin D and Remineralizing Toothpaste on the Structure of the Dental Enamel in the Individuals with Homozygous Polymorphism in the Gene, Encoding the Intracellular Vitamin D Receptor (VDR). *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(2):41–52. doi: 10.17816/clinpract678365 EDN: MJYCOQ

Submitted 10.04.2025

Accepted 13.06.2025

Published online 27.06.2025

точный рецептор витамина D (VDR Bsm1 rs1544410), является причиной дефицита витамина D [3, 4]. X. Qin и соавт. [5] отметили взаимосвязь между низким уровнем холекальциферола в крови и высокой интенсивностью кариеса зубов.

Ранее у лиц с гомозиготным полиморфизмом (A/A) гена VDR в эксперименте по изучению структуры эмали с помощью электронной сканирующей микроскопии установлены морфологические изменения её поверхности, обусловленные процес-

сом деминерализации. Результаты спектрометрического анализа подтвердили активацию фазы резорбции твёрдых тканей зуба, которая проявлялась нарушением микроэлементного состава [6]. Согласно современной концепции Всемирной организации здравоохранения, одной из самых эффективных стратегий профилактики кариеса является реминерализующая терапия [7–9]. Профилактическое и лечебное действие минеральных элементов (фосфора, кальция, фтора) основано на их включении в кристаллическую решётку апатитов эмали зуба [10].

Имеются данные об эффективной эндогенной профилактике кариеса в виде дополнительного приёма витамина D, влияющего на кальций-фосфорный обмен [11].

У пациентов с гомозиготным генотипом A/A отмечается дефицит витамина D в крови, что является

причиной нарушения метаболизма кальция и развития дисбаланса костного ремоделирования [12].

Одним из вариантов экспериментального исследования структуры эмали зуба является конфокальная оптическая профилометрия [13], позволяющая оценить поверхность эмали с применением цифровых методов и провести статистический анализ результатов.

Цель исследования — изучить действие витамина D и зубной пасты с реминерализующим составом на структуру поверхности эмали удалённых ретенированных зубов у лиц с гомозиготным полиморфизмом (A/A) гена *VDR*.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное рандомизированное исследование (рис. 1).

ОБСЛЕДОВАНО

200 человек в возрасте 22–25 лет (68 мужчин, 132 женщины), обучающихся на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО ЦГМА в 2023–2025 гг.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Изучение генотипов *VDR* (BsmI rs1544410)

Критерии включения

- пациенты с выявленным гомозиготным (A/A) полиморфизмом гена *VDR* и диагностированным дефицитом витамина D при ежедневном приёме холекальциферола в дозировке 1000 ME, имеющие ортодонтические показания к удалению третьих моляров нижней челюсти, с диагнозом «K07.35 Ретенированные или импактные зубы»
- удалённые третьи моляры нижней челюсти со сформированной анатомической структурой вышеуказанных пациентов

Критерии невключения

- обследованные лица с болезнями желудочно-кишечного тракта, патологией почек, онкологическими, аутоиммунными, эндокринными заболеваниями
- беременность, период лактации

36 обследованных (16 мужчин, 20 женщин) с гомозиготным полиморфизмом A/A гена *VDR* (BsmI rs1544410) и дефицитом витамина D в крови

24 удалённых (по ортодонтическим показаниям) ретенированных нижних моляра распределены в ёмкости с искусственной слюной (4 группы по 6 зубов)

I, контроль	II	III	IV
только искусственная слюна	+ холекальциферол 1000 ME на 100 мл раствора	+ обработка реминерализующей пастой	+ холекальциферол 1000 ME на 100 мл раствора + обработка реминерализующей пастой

КОНФОКАЛЬНАЯ ОПТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛОМЕТРИЯ

Рис. 1. Дизайн исследования.

На кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (ФГБУ ДПО ЦГМА) обследовали 200 обучающихся в возрасте 22–25 лет (68 мужчин и 132 женщины), которым проводили тест на определение полиморфизма гена *VDR* (BsmI rs1544410).

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с выявленным гомозиготным (A/A) полиморфизмом гена *VDR* и диагностированным дефицитом витамина D при ежедневном приёме холекальциферола в дозировке 1000 МЕ, имеющие ортодонтические показания к удалению третьих моляров нижней челюсти, с диагнозом «K07.35 Ретенные или импактные зубы»; удалённые третьи моляры нижней челюсти со сформированной анатомической структурой.

Критерии не включения: лица с болезнями желудочно-кишечного тракта, патологией почек, онкологическими, аутоиммунными, эндокринными заболеваниями; беременность, период лактации.

Условия проведения

Клиническое исследование, сбор генетического материала, удаление ретенных моляров нижней челюсти проводили на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО ЦГМА.

Генетический тест на определение полиморфизма гена *VDR*, кодирующего внутриклеточный рецептор витамина D, выполняли в Национальном центре генетических исследований MyGenetics (Новосибирск).

Измерение параметров шероховатости эмали зубов осуществляли при помощи конфокального оптического профилометра S Neox (Sensofar, Испания) в ФГБНУ «Технологический институт сверхтвёрдых и новых углеродных материалов» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (Москва, Троицк).

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 2023 по 2025 год.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам с гомозиготным полиморфизмом (A/A) гена *VDR* ($n=18$) под проводниковой и инфильтрационной анестезией Ультракаином Д-С форте (Sol. Ultracaini forte) 1,7 мл формировали и отсла-

ивали слизисто-надкостничный лоскут на уровне проекции третьего моляра нижней челюсти, затем фиссурным бором снимали костный капюшон и элеватором удаляли ретенные зубы. Далее слизисто-надкостничный лоскут укладывали на место и ушивали простыми узловыми швами. Всего удалено 24 зуба.

Удалённые зубы очищали от мягких тканей, помещали в колбы с искусственной слюной (структурированная вода; электролиты: Na^+ 0,3 г/л, K^+ 1 г/л, Ca^{2+} 0,05 г/л, Mg^{2+} 0,01 г/л, Cl^- 0,1 г/л, $(\text{PO})_4^{3-}$ 0,1 г/л; органические вещества: 0,5% карбоксиметилцеллюлоза и альгиновая кислота, мочевины). Образцы зубов по шесть штук распределяли в четыре колбы соответственно группам: группа I содержала только раствор искусственной слюны (далее учитывается как контрольная группа); в группе II в раствор искусственной слюны добавляли холекальциферол в концентрации 1000 МЕ/100 мл; в группе III в эмаль удалённых зубов при помощи электрической зубной щётки в течение 2 минут втирали зубную пасту, в состав которой входят микрокристаллы microRepair, дважды в день, при соблюдении интервала 10 часов; в группе IV удалённые зубы, обработанные зубной пастой по протоколу группы III, помещали в колбу, содержащую искусственную слюну с холекальциферолом в концентрации 1000 МЕ/100 мл.

Колбы хранили в термостате при 37°C в течение 72 часов, после чего зубы извлекали и промывали водой в течение 60 секунд.

Методы регистрации исходов

Измерения параметров шероховатости эмали зуба выполняли на контактной поверхности моляров на уровне экватора в диагональном и горизонтальном профилях при помощи конфокального оптического профилометра S Neox (Sensofar, Испания). Трёхмерные изображения поверхности получали при использовании объектива $\times 50$ (размер видимого поля 351×264 мкм, разрешение 0,13 мкм) с применением LED-источника света (от Light Emitting Diode — светоизлучающий диод) с разной длиной волны: красный (630 нм), зелёный (530 нм), голубой (460 нм) и белый.

Цифровую обработку сканов поверхности эмали зуба осуществляли при помощи программных обеспечений Senso SCAN и Gwyddion.

Исследования показателей шероховатости поверхности эмали выполняли в соответствии со

стандартом ГОСТ Р ИСО 25178-2-2014¹, регламентируемым ГОСТ 2789-73. Автоматический расчёт данных производили при помощи программного обеспечения Sensofar (в соответствии с ISO 4287).

Рассматривали следующие параметры в пределах базовой длины, позволяющие интерпретировать изменение шероховатости поверхности эмали зубов на этапах эксперимента: Ra (roughness average) — среднее арифметическое отклонение оцениваемого профиля; Rp (maximum peak height) — максимальная высота пика профиля.

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов и описания данных использовали программное обеспечение Statistica 13.3 (StatSoft Inc.), GraphPad Prism 9 версии 9.4.1. Средние значения показателей приводятся в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — ошибка среднего. Статистически значимыми приняты различия по величине уровня значимости (p), не превышающие 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

На кафедре стоматологии ФГБУ ДПО ЦГМА обследовали 200 обучающихся в возрасте 22–25 лет (68 мужчин и 132 женщины), которым проводи-

ли тест на определение полиморфизма гена *VDR* (BsmI rs1544410).

По результатам генетического тестирования в группу с гомозиготным аллелем A/A гена *VDR* вошли 36 человек (16 мужчин, 20 женщин) с установленным дефицитом витамина D (концентрация в сыворотке крови составляла $9,04 \pm 2,02$ нг/мл). Из данной группы отобрано 18 человек (7 мужчин, 11 женщин), которым по ортодонтическим показаниям провели экстракцию третьих моляров нижней челюсти (диагноз: «K07.35 Ретенционные или импактные зубы»).

Основные результаты исследования

У лиц с гомозиготным полиморфизмом (A/A) гена *VDR* микроструктура образцов эмали зубов, находившихся в растворе искусственной слюны (группа I, контрольная), имела изменённый структурный рельеф. Трёхмерное изображение поверхности образцов зубов, визуализированных на рис. 2, характеризовалось множеством пикообразных возвышений относительно базовой поверхности, представляющей собой неоднородную плоскость преимущественно красного цвета. На рис. 3 изображён графический профиль данной поверхности, имеющий высокую частоту чередования пиков и впадин. При цифровой обработке полученных данных определён показатель Ra, который составил в измерениях по диагонали $0,436 \pm 0,052$, по горизонтали — $0,308 \pm 0,172$ (рис. 4), показатель максимального перепада высот Rp — $1,421 \pm 0,16$ и $1,440 \pm 0,46$ соответственно (рис. 5).

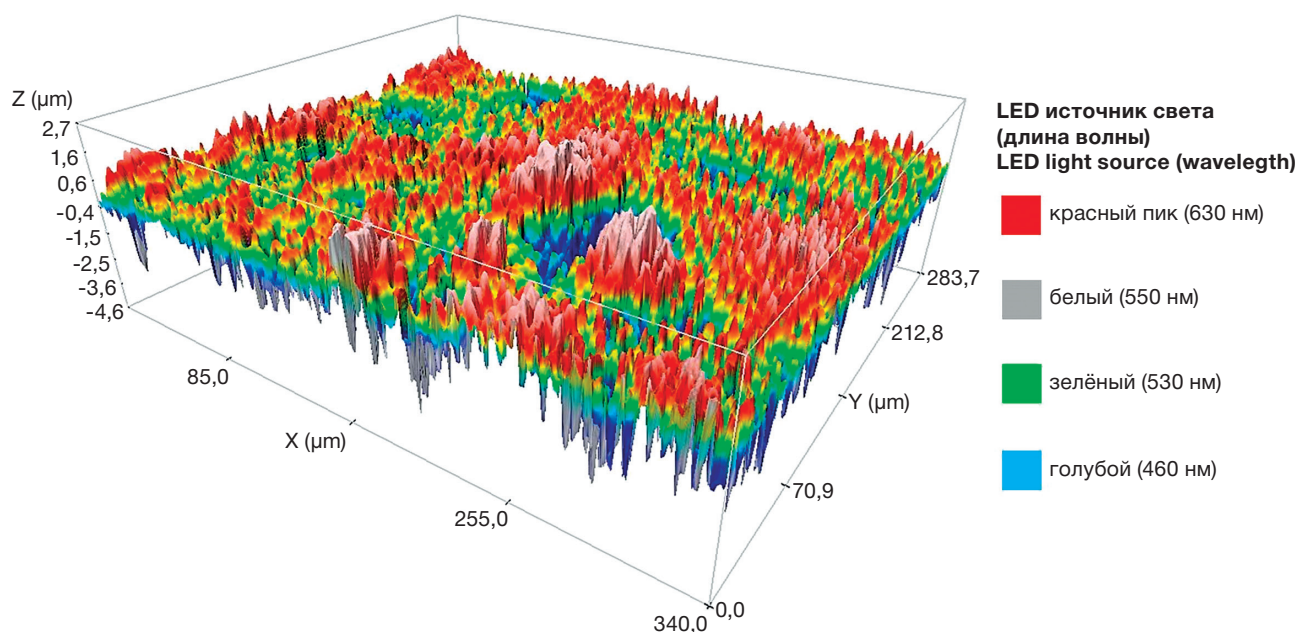


Рис. 2. Трёхмерное изображение поверхности эмали образца зуба (группа I).

¹ Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р ИСО 25178-2-2014. Геометрические характеристики изделий (GPS). Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200116349?ysclid=mc1xy4b8js53577141>

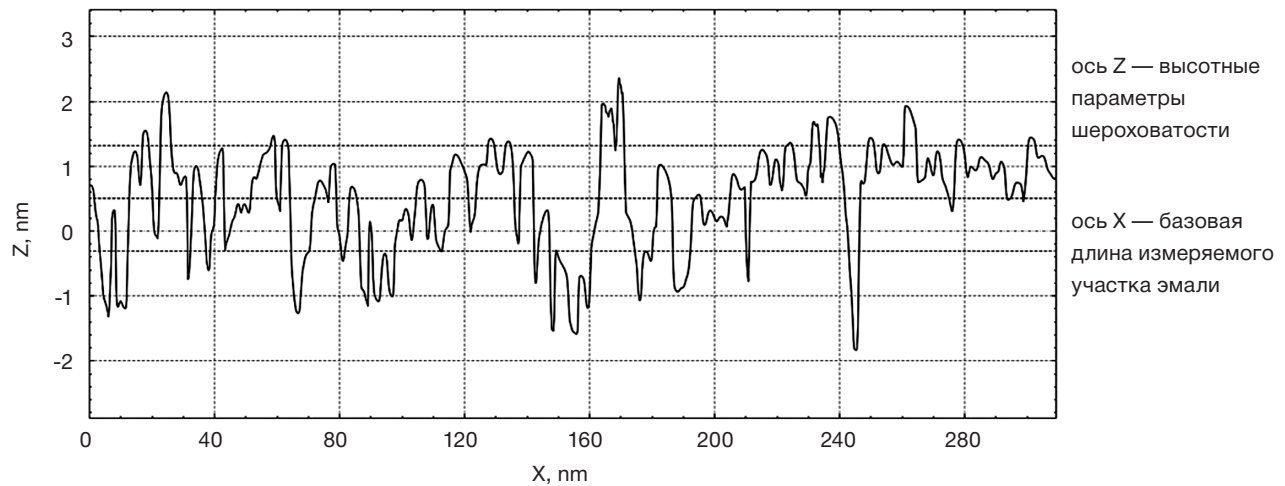


Рис. 3. Профиль поверхности эмали образца зуба (группа I).

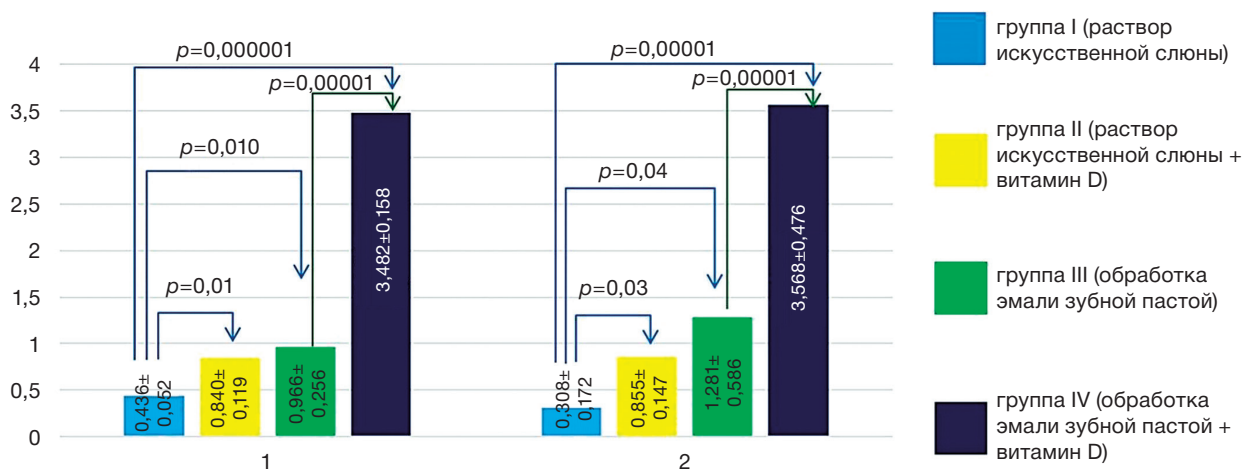


Рис. 4. Диаграмма параметра Ra (среднее арифметическое отклонение оцениваемого профиля: 1 — диагональное измерение; 2 — горизонтальное измерение).

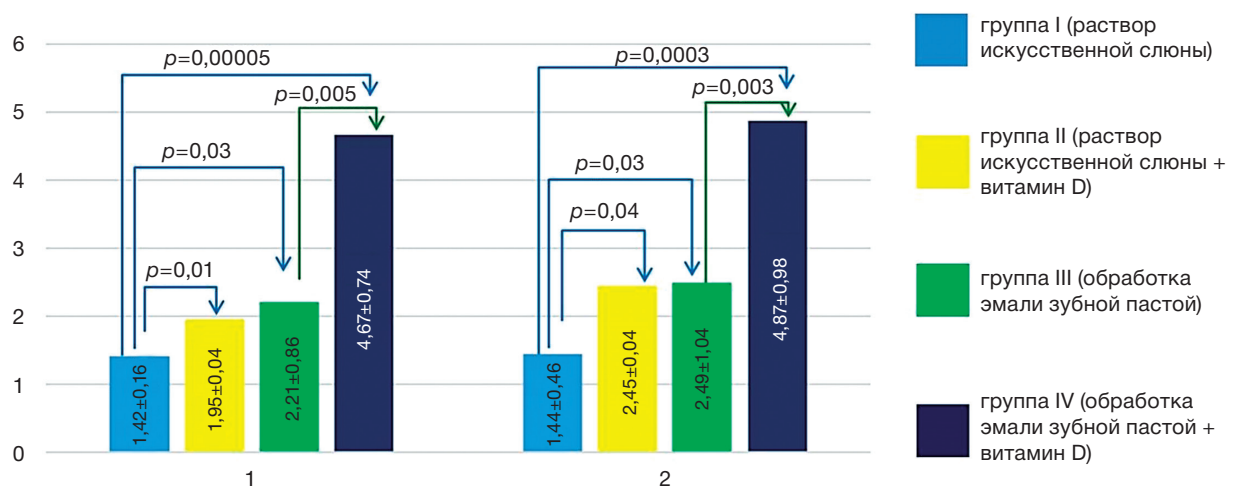


Рис. 5. Диаграмма параметра Rp (максимальная высота пика оцениваемого профиля: 1 — диагональное измерение; 2 — горизонтальное измерение).

Поверхность эмали удалённых ретенрованных зубов в группе II с добавлением к раствору искусственной слюны 1000 МЕ холекальциферола на трёхмерном изображении имела увеличенные площади участков зелёного и голубого цвета (рис. 6). Графическое отображение пиков высоты приобрело умеренный перепад между самой высокой и низкой точкой графика линии шероховатости (рис. 7). При цифровой оценке профиля поверхности параметр Ra по диагональному измерению составил $0,840 \pm 0,119$, по горизонтальному измерению — $0,855 \pm 0,147$ (см. рис. 4), критерий Rp соответствовал значениям $1,95 \pm 0,04$ и $2,45 \pm 0,04$ (см. рис. 5).

Рельеф поверхности образцов зубов после втирания зубной пасты с реминерализующим комплексом в группе III визуализировали на трёх-

мерном изображении как преобладание цветовых полей зелёного и голубого спектра по отношению к умеренно выраженным участкам красного цвета (рис. 8). Распределение цветов имело выраженные оптические границы. Графическое отражение поверхности эмали, обработанной зубной пастой, наблюдали в виде волнообразной линии, на протяжении которой участки сглаженного вида высот чередовались с пикообразными (рис. 9). Значения шероховатости Ra составили $0,966 \pm 0,256$ (диагональное измерение) и $1,281 \pm 0,586$ (горизонтальное измерение) (см. рис. 4), перепад высот Rp — $2,21 \pm 0,86$ и $2,49 \pm 0,41$ соответственно (см. рис. 5).

В группе IV при обработке зубной пастой с реминерализующим эффектом и добавлении витамина D (1000 МЕ на 100 мл) на трёхмерном изображе-

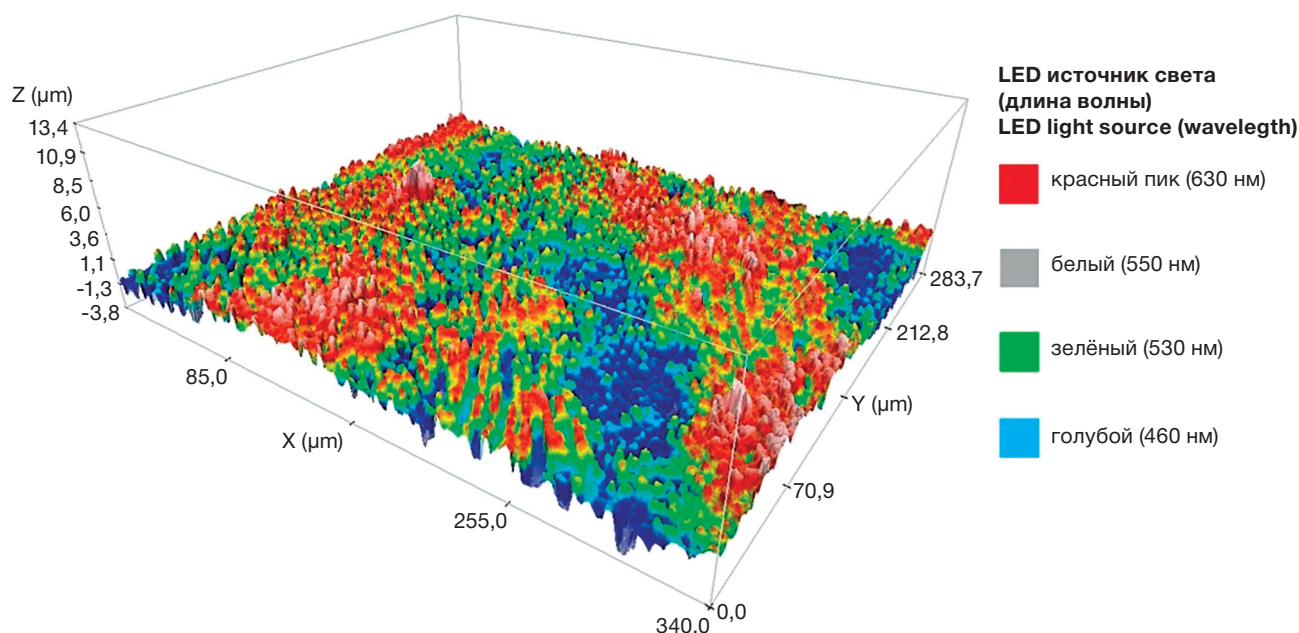


Рис. 6. Трёхмерное изображение поверхности эмали образца зуба (группа II).

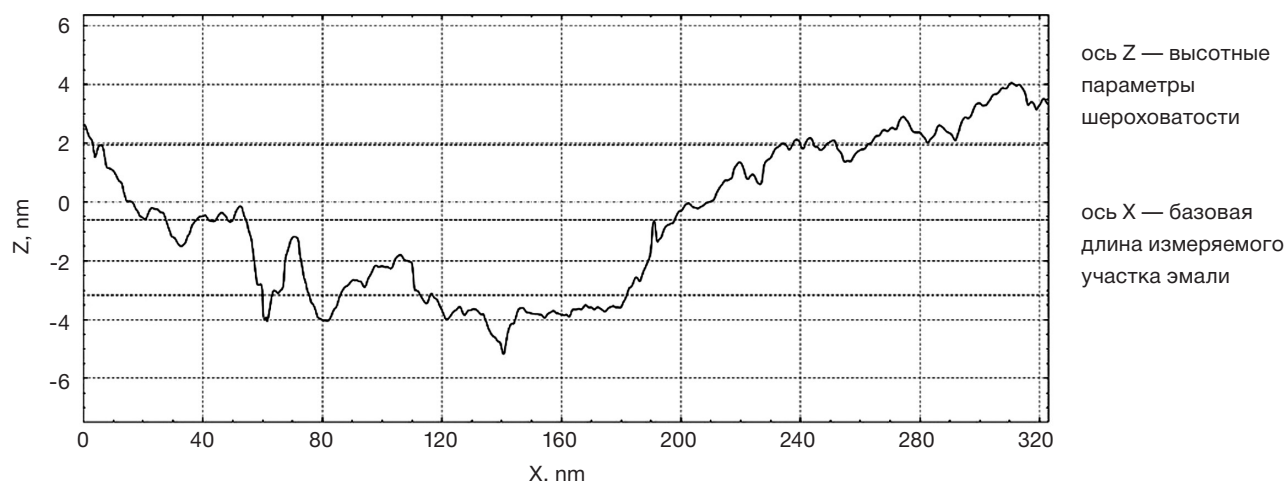


Рис. 7. Профиль поверхности эмали образца зуба (группа II).

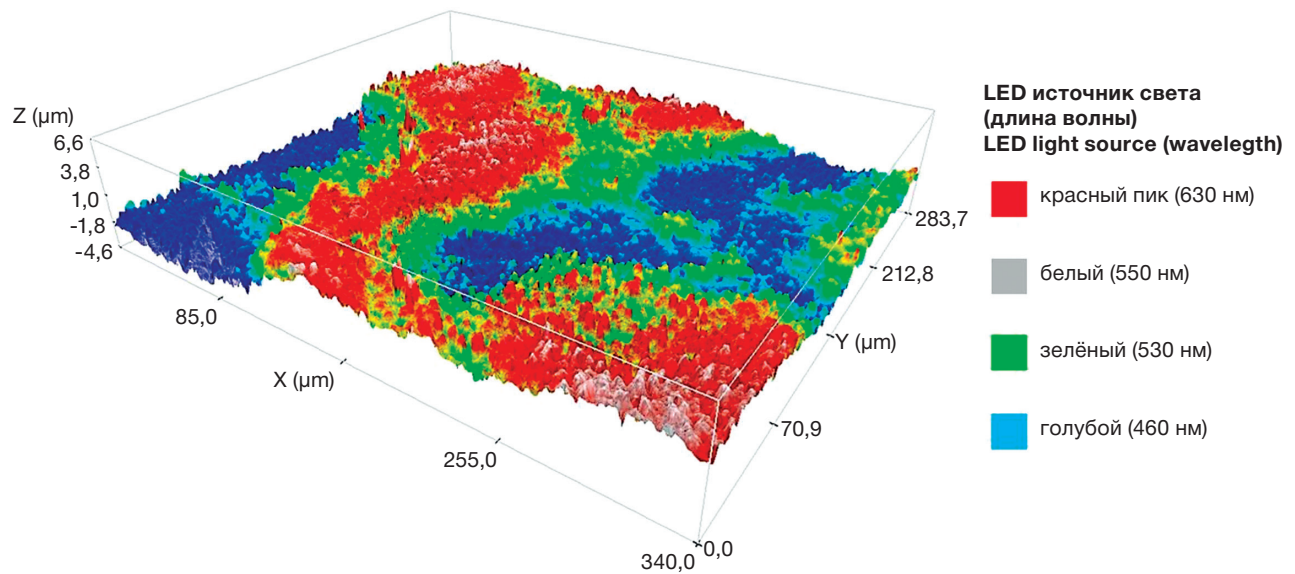


Рис. 8. Трёхмерное изображение поверхности эмали образца зуба (группа III).

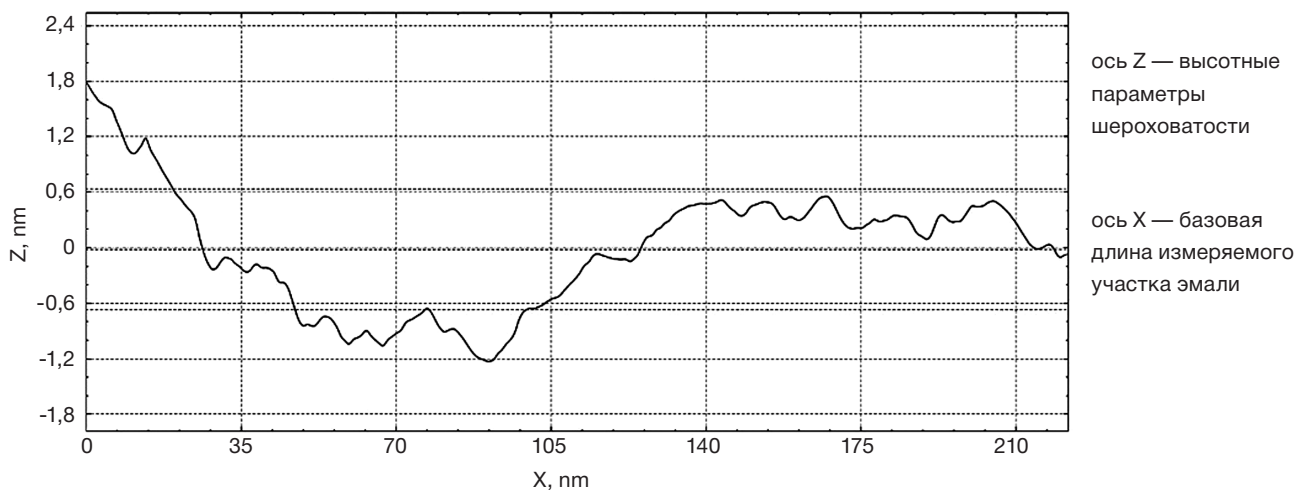


Рис. 9. Профиль поверхности эмали образца зуба (группа III).

нии поверхность выглядела структурированно, без резко выраженных пиков и впадин, имела чёткую геометрию цветовых зон (рис. 10). На графике профиля отсутствовал пикообразный перепад графической высоты, а поверхность эмали приобрела достаточно гладкий вид, без признаков пористой структуры (рис. 11). Показатель шероховатости Ra соответствовал значениям по диагональному измерению $3,482 \pm 0,158$, по горизонтальному — $3,568 \pm 0,476$, Rp — $4,67 \pm 0,74$ и $4,87 \pm 0,98$ соответственно (см. рис. 4, 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех группах при анализе результатов измерений в горизонтальном и диагональном направ-

лениях нами получены показатели без значимой разницы, что свидетельствовало о достоверности данных, фиксированных с поверхности, имеющей объёмную нелинейную форму объекта — экватор контактной поверхности зуба.

У пациентов с гомозиготным полиморфизмом (A/A) гена *VDR*, оценивая результаты конфокальной профилометрии, отметили, что в группе II (зубы, находившиеся в растворе искусственной слюны и витамина D) произошло изменение шероховатости поверхности эмали удалённых зубов. Увеличение параметров Ra (в 1,4 раза; $p=0,01$) и Rp (в 2 раза; $p=0,01$) в сравнении с группой I (контрольной) свидетельствовало о сглаженности рельефа (см. рис. 4, 5). На трёхмерном изображении дополнительно визуализи-

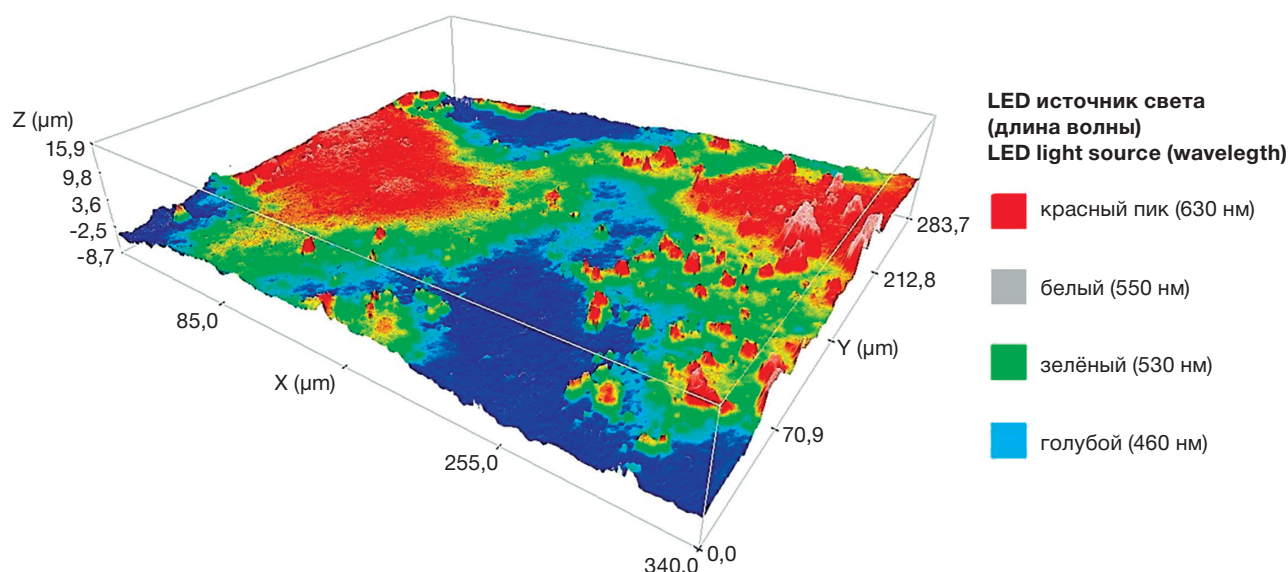


Рис. 10. Трёхмерное изображение поверхности эмали образца зуба (группа IV).

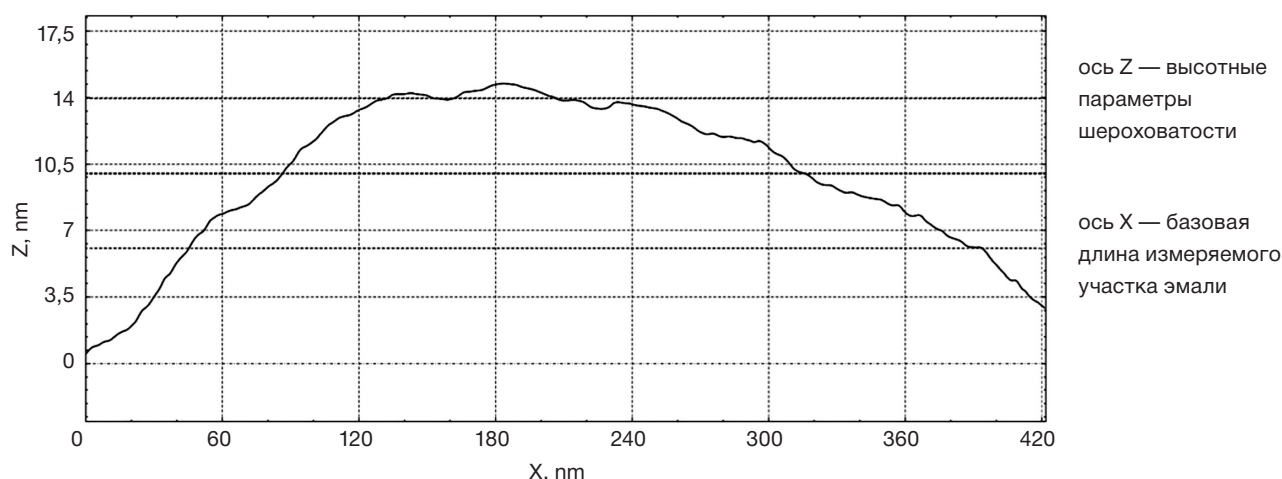


Рис. 11. Профиль поверхности эмали образца зуба (группа IV).

зировали увеличение площади участков зелёного и голубого цвета (см. рис. 6). Можно предположить, что данная трансформация поверхности эмали связана с образованием зон минерализации за счёт выпадения кальций-фосфатных соединений из раствора искусственной слюны в присутствии витамина D.

Результаты групп II (добавление холекальциферола к раствору искусственной слюны) и III (обработка эмали удалённых зубов реминерализующей пастой) имели достоверное изменение параметров шероховатости в сравнении с группой I (контрольной).

При сопоставлении цифровых показателей Ra и Rp групп II и III установлены статистически недостоверные различия: присутствие холекальциферола в искусственной слюне или обработка ре-

минерализующей пастой показали одинаковые цифровые значения шероховатости.

У образцов группы IV (удалённые зубы, находившиеся в растворе искусственной слюны с витамином D и обработанные реминерализующей пастой) выявлено значительное изменение шероховатости поверхности эмали, что подтверждалось увеличением параметров Ra (в 8 раз; $p=0,000001$) и Rp (в 3 раза; $p=0,00005$) в сравнении с контрольной группой I (см. рис. 4, 5). Полученные результаты обусловлены синергическим эффектом действия витамина D и микрокристаллов microRepair, входящих в состав зубной пасты.

Данные исследования свидетельствуют о том, что у лиц, являющихся носителями гомозигот-

ного полиморфизма (A/A) гена *VDR*, комбинированное применение реминерализующей пасты и холекальциферола способствует улучшению структуры эмали зубов и повышает уровень её резистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с гомозиготным полиморфизмом (A/A) гена *VDR* при экспозиции удалённых ретенорированных зубов в растворе искусственной слюны с последующим добавлением холекальциферола в концентрации 1000 ME/100 мл и обработкой эмали реминерализующей зубной пастой установлено достоверно значимое изменение параметров Ra и Rp. Повышение значений данных показателей приводит к снижению выраженной шероховатости эмали зубов, что связано с образованием в присутствии витамина D равномерно распределённого по поверхности гомогенного слоя, состоящего из микрокристаллов microRepair.

Полученные результаты могут быть использованы для разработки программы профилактики кариеса зубов у пациентов, входящих в группу риска, связанного с нарушениями минерального обмена, обусловленного гомозиготным полиморфизмом (A/A) гена *VDR*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *С.Н. Тихонова* — сбор, анализ литературных источников, проведение экспериментальной части исследования, подготовка и написание текста статьи; *М.В. Козлова* — идея и дизайн исследования, хирургическое лечение пациентов, участвующих в исследовании, редактирование текста статьи; *Е.А. Горбатова* — анализ литературных источников, редактирование текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили рукопись, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части).

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам ООО «Национальный центр генетических исследований» MyGenetics (Новосибирск, Россия) — руководителю отдела разработки В.В. Полуновскому, старшему специалисту О.В. Чедуловой за проведение анализа генетического материала и интерпретацию полученных данных.

Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику лаборатории ФГБНУ «Технологический институт сверхтвёрдых и новых углеродных материалов» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (Москва, Троицк, Россия) Е.В. Гладких за предоставление оборудования и помощь в проведении экспериментальной части исследования.

Этическая экспертиза. Все пациенты, включённые в исследование, подписывали добровольное согласие на проведение всех медицинских вмешательств, согласно приказу Минздравсоцразвития РФ № 390н от 23.04.2012, в соответствии со статьёй 20 Федерального закона № 323 от 21.11.2011. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ ДПО ЦГМА, выписка из протокола заседания № 1 от 07.02.2023.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе неприменима, данные могут быть опубликованы в открытом доступе.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. *S.N. Tikhonova*: collection and analysis of literary sources, conducting the experimental part of the study, preparing and writing the text of the article; *M.V. Kozlova*: idea and design of the study, surgical treatment of patients participating in the study, editing the text of the article; *E.A. Gorbato*: analysis of literary sources, editing the text of the article. Thereby, all authors provided approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring

that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements. The authors express gratitude to the employees of “MyGenetics” National Center of Genetic Tests” LLC (Novosibirsk, Russia): to the Head of the Development Department V.V. Polunovskiy, to the Senior Specialist O.V. Chedulova for arranging the analysis of genetic material and for the interpretation of the obtained data.

The authors express gratitude to the Senior Research Associate of the Laboratory of the FSBSI “Technological Institute for Superhard and Novel Carbon Materials” under the National Research Center “Kurchatov’s Institute” (Moscow, Troitsk, Russia) E.V. Gladkikh for the provision of equipment and for the help in arranging the experimental part of the research.

Ethics approval. All the patients enrolled into the research have signed the voluntary consents for the conduction of all the medical procedures, according to the Decree issued by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 390n dated 23.04.2012, in accordance with the Article 20 of the Federal Law No. 323 dated 21.11.2011. The research protocol was approved by the local Ethics Committee of the FSBI CPE CSMA, extract from the session protocol No. 1, dated 07.02.2023.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Statement of originality. The authors did not utilize previously published information (text, illustrations, data) in conducting the research and creating this paper.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, data can be published as open access.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кузьмина Э.М., Янушевич О.О., Кузьмина И.Н., Лапатина А.В. Тенденции распространенности и интенсивности кариеса зубов среди населения России за 20-летний период // *Dental forum*. 2020. № 3. С. 2–8. [Kuzmina EM, Yanushevich OO, Kuzmina IN, Lapatina AV. Tendency in the prevalence of dental
- Shungin D, Haworth S, Divaris K, et al. Genome-wide analysis of dental caries and periodontitis combining clinical and self-reported data. *Nat Commun*. 2019;10(1):2773. doi: 10.1038/s41467-019-10630-1
- Николаева В.В., Терещенко Л.Ф., Волобуев В.В. Роль витамина D в развитии стоматологических заболеваний (обзор литературы) // *Colloquium-Journal*. 2019. № 10-3. С. 26–28. [Nikolaeva VV, Tereshchenko LF, Volobuev VV. The role of vitamin D in the development of dental diseases (literature review). *Colloquium-Journal*. 2019;(10-3):26–28]. EDN: YWGGDV
- Тихонова С.Н., Козлова М.В., Горбатова Е.А. Влияние полиморфизма гена VDR на показатели интенсивности и распространенности кариеса зубов // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023. № 3. С. 68–72. [Tikhonova SN, Kozlova MV, Gorbatova EA. The influence of the VDR gene polymorphism on the indicators of the intensity and prevalence of dental caries. *Kremlin medicine. Clinical bulletin*. 2023;(3):68–72]. doi: 10.48612/cgma/eabv-bb58-h8k7 EDN: ECERGF
- Qin X, Wang M, Wang L, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with caries risk in children: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):650. doi: 10.1186/s12887-024-05127-w
- Тихонова С.Н., Козлова М.В., Горбатова Е.А., Евстафьева О.Л. Влияние витамина D и реминерализующей пасты на поверхность эмали у пациентов с полиморфизмом гена VDR // *Российский стоматологический журнал*. 2024. Т. 28, № 1. С. 61–69. [Tikhonova SN, Kozlova MV, Gorbatova EA, Evstafyeva OL. Changes in the enamel surface in patients with polymorphism of the VDR gene under the action of remineralizing composition and vitamin D. *Russian Journal of Dentistry*. 2024;28(1):61–69]. doi: 10.17816/dent623808 EDN: UPYQCE
- Гегамян А.О., Саран Л.Р., Зейберт А.Ю. Оценка скорости реминерализации эмали при помощи количественной светоиндуцированной флуоресценции // *Клиническая стоматология*. 2021. Т. 24, № 4. С. 13–17. [Gegamyan AO, Sarap LR, Zejbert AYU. Evaluation of the rate of enamel remineralization using quantitative light-induced fluorescence. *Clinical Dentistry*. 2021;24(4):13–17]. doi: 10.37988/1811-153X_2021_4_13 EDN: KKQQAG
- Екимов Е.В., Скрипкина Г.И., Сметанин А.А., Коршунов А.П. Объективная оценка эффективности кариеспрофилактических средств // *Стоматология*. 2021. Т. 100, № 5. С. 15–18. [Ekimov EV, Skripkina GI, Smetanin AA, Korshunov AP. Objective assessment of the effectiveness of caries-preventive agents. *Dentistry*. 2021;100(5):15–18]. doi: 10.17116/stomat202110005115 EDN: KXNPTJ
- Farooq I, Bugshan A. The role of salivary contents and modern technologies in the remineralization of dental enamel: A narrative review. *F1000Res*. 2020;9:171. doi: 10.12688/f1000research.22499.3
- Grohe B, Mittler S. Advanced non-fluoride approaches to dental enamel remineralization: The next level in enamel repair management. *Biomater Biosyst*. 2021;4:100029. doi: 10.1016/j.bbiosy.2021.100029
- Дьячкова Е.Ю., Трифонова Д.О., Ибадулаева М.О., и др. Влияние дефицита витамина D на состояние зубочелюстной системы: обзорная статья // *Остеопороз и остеопатии*. 2021. Т. 24, № 1. С. 19–25. [Dyachkova EYu, Trifonova DO, Ibadulaeva MO, et al. The effect of vitamin D deficiency on the state of the dental system: A review article. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(1):19–25]. doi: 10.14341/osteo12719 EDN: WUDDUU
- Şengün Berber E, Koç FU, Aykut A, et al. The role of serum vitamin D levels and vitamin D receptor (VDR) gene variants on dental caries. *Children (Basel)*. 2024;12(1):7. doi: 10.3390/children12010007
- Austin RS, Giusca CL, Macaulay G, et al. Confocal laser scanning microscopy and area-scale analysis used to quantify enamel surface textural changes from citric acid demineralization and salivary remineralization in vitro. *Dent Mater*. 2016;32(2):278–284. doi: 10.1016/j.dental.2015.11.016

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Козлова Марина Владленовна, д-р мед. наук,
профессор;
адрес: Россия, 121359, Москва,
ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А;
ORCID: 0000-0002-3066-206X;
eLibrary SPIN: 5546-2489;
e-mail: profkoz@mail.ru

Соавторы:

Тихонова Светлана Николаевна;
ORCID: 0009-0004-7372-8833;
eLibrary SPIN: 6610-7509;
e-mail: tixonovalana@gmail.com

Горбатова Екатерина Александровна, д-р мед. наук,
профессор;
ORCID: 0000-0002-7729-7979;
eLibrary SPIN: 5836-2399;
e-mail: gorbatova_k@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Marina V. Kozlova, MD, PhD, Professor;
address: 19 Marshal Timoshenko st, bldg. 1A,
Moscow, Russia, 121359;
ORCID: 0000-0002-3066-206X;
eLibrary SPIN: 5546-2489;
e-mail: profkoz@mail.ru

Co-authors:

Svetlana N. Tikhonova;
ORCID: 0009-0004-7372-8833;
eLibrary SPIN: 6610-7509;
e-mail: tixonovalana@gmail.com

Ekaterina A. Gorbatoва, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0002-7729-7979;
eLibrary SPIN: 5836-2399;
e-mail: gorbatoва_k@mail.ru

Комбинированная физическая активность в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: от физиологических к молекулярным механизмам адаптации

А.Р. Магомедов¹, П.В. Рыкова², Б.А. Анохин³, А.Х. Меликян⁴, М.А. Агаронян¹,
А.Г. Саркисян¹, Е.С. Шимко¹, А.Ю. Юсупова⁴, Э.Р. Иргалиева⁴, Э.М. Бокова⁵,
Р.С. Мокаев¹, Д.В. Леонова⁶, А.Ш. Кенджаметов⁷

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия;

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

³ Лидер Стом Компани, Ростов-на-Дону, Россия;

⁴ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия;

⁵ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

⁶ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия;

⁷ Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

АННОТАЦИЯ

Физическая активность признана важнейшим немедикаментозным инструментом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, однако наибольшую эффективность демонстрируют программы, сочетающие различные виды физических нагрузок. В настоящем обзоре обобщены современные научные данные о влиянии комбинированной физической активности, включающей аэробные нагрузки умеренной и высокой интенсивности и упражнения на развитие мышечной силы, на систему кардиометаболической регуляции. Описаны мультиуровневые механизмы адаптации, охватывающие физиологические, вегетативные, гормональные, молекулярные и эпигенетические уровни. Обосновано, что комбинированные тренировочные режимы оказывают синергетическое действие, способствуя снижению артериального давления, повышению вариабельности сердечного ритма, улучшению инсулиночувствительности, снижению хронического воспаления и активации кардиопротективных транскрипционных программ. Детально рассматриваются ключевые молекулярные пути, участвующие в адаптационном ответе (AMPK, mTOR, PGC-1 α , аутофагия, UPR), а также роль экзеркинов — сигнальных молекул, продуцируемых в ответ на физическую нагрузку. Отдельное внимание уделено эпигенетическим модификациям, включая метилирование ДНК, регуляцию микроРНК и теломерную стабильность, как механизмам долговременной защиты от сердечно-сосудистых заболеваний. Представленные данные подчёркивают необходимость внедрения комбинированных режимов физической активности в программы индивидуальной и популяционной профилактики. Кроме того, требуется дальнейшее изучение оптимального сочетания интенсивности, объёма и направленности физических нагрузок для различных категорий населения с целью максимизации адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: физическая активность; сердечно-сосудистая система; профилактика; физиологическая адаптация; эпигенетика; экзеркины; mTOR; AMPK; PGC-1 α ; вариабельность сердечного ритма.

Для цитирования:

Магомедов А.Р., Рыкова П.В., Анохин Б.А., Меликян А.Х., Агаронян М.А., Саркисян А.Г., Шимко Е.С., Юсупова А.Ю., Иргалиева Э.Р., Бокова Э.М., Мокаев Р.С., Леонова Д.В., Кенджаметов А.Ш. Комбинированная физическая активность в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: от физиологических к молекулярным механизмам адаптации. *Клиническая практика*. 2025;16(2):53–68. doi: 10.17816/clinpract678330 EDN: XZBVMK

Поступила 10.04.2025

Принята 27.05.2025

Опубликована online 18.06.2025

Combined Physical Activity in the Prevention of Cardiovascular Diseases: From Physiological to Molecular Adaptation Mechanisms

A.R. Magomedov¹, P.V. Rykova², B.A. Anokhin³, A.H. Melikian⁴, M.A. Agaronyan¹, A.G. Sarkisyan¹, E.S. Shimko¹, A.Yu. Yusupova⁴, E.R. Irgalieva⁴, E.M. Bokova⁵, R.S. Mokaev¹, D.V. Leonova⁶, A.Sh. Kendzhametov⁷

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

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

³ Leader Stom Company, Rostov-on-Don, Russia;

⁴ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

⁵ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁶ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

⁷ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

ABSTRACT

Physical activity is recognized as the most important non-medicinal tool for the prevention of cardiovascular diseases, however, the highest efficiency is demonstrated by the programs combining various types of physical load. The present review summarizes the current scientific data on the effects of combined physical activity, including the aerobic exercises of moderate and high intensity and the muscle strengthening exercises, as well as the ones affecting the system of cardiometabolic regulation. A disclosure is provided for the multi-level adaptation mechanisms, encompassing the physiological, vegetative, hormonal, molecular and epigenetic levels. It was justified that combined training modalities possess the synergetic effects, facilitating the decrease of blood pressure, the increase in the cardiac rhythm variability, the improvement of insulin sensitivity, the decrease of chronic inflammation and the activation of cardioprotective transcription programs. A detailed description was provided for the key molecular pathways participating in the adaptational response (AMP-activated protein kinase, mTOR, PGC-1 α , autophagia and the unfolded protein response), as well as the role of exerkinases — the signaling molecules produced in response to physical load. Special attention was paid to the epigenetic modifications, including the methylation of DNA, the regulation of microRNA and the telomere stability, as the mechanisms of long-term protection from the cardiovascular diseases. The data provided emphasizes the necessity of introducing the combined modalities of physical activity into the programs of individual and populational prevention. Besides, further research is required on the optimal combination of intensity, extent and patterns of physical load for various population categories for the purpose of maximizing the protective adaptation of the cardiovascular system.

Keywords: physical activity; cardiovascular system; prevention; physiological adaptation; epigenetics; exerkinases; mTOR; AMP-activated protein kinase; PGC-1 α ; variability of cardiac rhythm.

For citation:

Magomedov AR, Rykova PV, Anokhin BA, Melikian AH, Agaronyan MA, Sarkisyan AG, Shimko ES, Yusupova AY, Irgalieva ER, Bokova EM, Mokaev RS, Leonova DV, Kendzhametov AS. Combined Physical Activity in the Prevention of Cardiovascular Diseases: From Physiological to Molecular Adaptation Mechanisms. *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(2):53–68. doi: 10.17816/clinpract678330 EDN: XZBBMK

Submitted 10.04.2025

Accepted 27.05.2025

Published online 18.06.2025

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин инвалидизации, заболеваемости и преждевременной смертности, представляя собой одну из наиболее острых проблем современного общественного здравоохра-

нения [1]. Согласно данным исследования Global Burden of Disease за 2022 год, глобальное число летальных исходов, обусловленных ССЗ, возросло с 12,4 млн в 1990 году до 19,8 млн в 2022 году [2]. Эта динамика свидетельствует о непрекращающемся росте бремени ССЗ, причём данная пато-

логия продолжает занимать первое место среди причин смертности и утраты трудоспособности в Российской Федерации [3].

Примечательно, что высокая распространённость ССЗ наблюдается не только в странах с высоким уровнем дохода: около 80% всех смертей от ССЗ регистрируются в странах с низким и средним уровнем дохода, что подчёркивает универсальность и многоаспектность данной эпидемиологической проблемы [4]. В России с середины 60-х годов прошлого века наблюдался рост общей смертности, особенно от ССЗ, в отличие от устойчивого снижения в западных странах. Основными факторами роста стали урбанизация, распространённость алкоголизации и других факторов риска (повышенное артериальное давление, курение, гиперхолестеринемия). С 2003 года началось снижение смертности, во многом за счёт уменьшения распространённости факторов риска и улучшения доступности и качества медицинской помощи, однако Россия по-прежнему остаётся страной с высокими показателями смертности от ССЗ с выраженными региональными и гендерными различиями [5].

Сердечно-сосудистые заболевания формируются под влиянием целого комплекса факторов, среди которых особое место занимают поведенческие и модифицируемые детерминанты, включая недостаточную физическую активность, несбалансированное питание, хронический стресс, нарушение режима сна и воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды. Недостаточная физическая активность, в частности, признана одним из ключевых глобальных факторов риска ССЗ, ассоциируемых со значительным увеличением относительного риска общей и сердечно-сосудистой смертности [6].

Согласно актуальному глобальному обзору [7], распространённость недостаточного уровня физической активности составляет 26,3% от общей популяции. Эта проблема занимает центральное место в перечне модифицируемых поведенческих факторов риска, согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (АНА), изложенным в концепции Life's Essential 8, наряду с контролем артериального давления, липидного профиля, уровня глюкозы, нормализацией массы тела и отказом от курения.

Несмотря на признанную эффективность физической активности в контексте профилактики ССЗ, остаётся дискуссионным вопрос о том, суще-

ствует ли оптимальное распределение и сочетание различных типов физической нагрузки — умеренной, интенсивной и направленной на укрепление мышц — с точки зрения кардиопротекции. В одном из наиболее репрезентативных когортном исследовании, основанном на данных Национального обследования состояния здоровья (NHIS, США) [8], было установлено, что наибольшее снижение риска сердечно-сосудистой смертности наблюдалось при комбинированном участии во всех трёх типах физической активности. Это подчёркивает необходимость включения силовых тренировок в дополнение к аэробной активности умеренной и высокой интенсивности в стратегии профилактики ССЗ.

Сходные выводы приводят М. Hollings и соавт. [9], указавшие, что прогрессивная мышечная нагрузка способствует улучшению кардиореспираторной выносливости — одного из наиболее значимых предикторов выживаемости у пациентов с ишемической болезнью сердца. Таким образом, мультикомпонентные физические вмешательства, включающие аэробные и силовые нагрузки, играют ключевую роль в первичной профилактике и снижении глобального бремени ССЗ.

Нами осуществлён всесторонний анализ существующих данных о влиянии различных типов физической активности (аэробной умеренной и высокой интенсивности, а также упражнений на укрепление мышц) на сердечно-сосудистое здоровье с акцентом на механизмы их действия в контексте первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Методология поиска и отбора исследований

Проведён анализ научной литературы, опубликованной в период с 2000 по 2024 год в международных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, а также на платформах Google Scholar и eLIBRARY.

Для отбора релевантных источников использовали ключевые слова и логические операторы: «physical activity» AND «cardiovascular adaptation», «combined exercise» AND «prevention of cardiovascular disease», «molecular mechanisms» OR «epigenetics» AND «exercise», «autonomic nervous system» AND «training», «exerkines» OR «PGC-1α» OR «AMPK» OR «mTOR».

Из первоначальной выборки более чем из 600 публикаций было отобрано 72 источника, отражающих наиболее значимые и современные данные по теме.

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПО СРАВНЕНИЮ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ ВИДАМИ НАГРУЗОК

Современная кардиология и превентивная медицина всё более активно рассматривают физическую активность как неотъемлемую часть комплексной профилактики ССЗ. Систематическое участие в двигательной активности признано одним из наиболее эффективных и доступных инструментов модификации факторов риска, ассоциированных с развитием ССЗ и преждевременной смертностью. Однако для достижения максимального терапевтического и профилактического эффекта всё большее внимание уделяется не только объёму и регулярности физической активности, но и её структуре, интенсивности и разнообразию.

Согласно рекомендациям по первичной профилактике ССЗ, представленным в 2019 году [10], взрослым рекомендуется выполнять не менее 150 минут в неделю физической активности умеренной интенсивности, либо 75 минут — высокой интенсивности, или их эквивалентную комбинацию. Эти рекомендации, направленные на снижение риска развития ССЗ, отражают универсальный подход к профилактике, однако в них недостаточно освещены доказанные преимущества включения в тренировочную программу упражнений, направленных на укрепление скелетной мускулатуры. Согласно ряду эпидемиологических и интервенционных исследований, именно комбинированная модель физической активности, включающая аэробные и силовые компоненты, ассоциирована с наиболее выраженным снижением риска как сердечно-сосудистой, так и общей смертности [8, 11].

Физиологические механизмы, лежащие в основе этих эффектов, различны. Умеренная физическая активность, как правило, ассоциируется с увеличением суммарных энергозатрат, нормализацией липидного и гликемического профиля, снижением висцерального жира и улучшением артериального тонуса [12], в то время как высокоинтенсивная нагрузка оказывает выраженное влияние на развитие кардиореспираторной выносливости, являющейся независимым предиктором выживаемости, независимо от пола, возраста, индекса массы тела и расовой принадлежности [13, 14].

Клинические и популяционные исследования подтверждают, что сочетание нагрузок разной интенсивности обеспечивает синергетический эффект. Например, даже умеренная физическая

активность способствует снижению кардиометаболического риска, однако её сочетание с интенсивной нагрузкой демонстрирует существенно более выраженное снижение смертности от ССЗ [15]. Более того, польза сохраняется и при минимальной модификации образа жизни: например, при замене сидячего поведения на лёгкую активность в течение дня в совокупности с регулярными аэробными тренировками [16].

Метаанализ интервенционных исследований [17] показал, что активная физическая нагрузка снижает уровень воспалительных маркеров, нормализует показатели вариабельности сердечного ритма и способствует снижению артериального давления. Эти эффекты особенно выражены при сочетании аэробной и силовой нагрузки, при этом силовая нагрузка сама по себе способствует улучшению метаболического гомеостаза, снижению инсулинорезистентности и повышению мышечной массы, что имеет важное значение в пожилом возрасте. Для этой возрастной группы дополнительно рекомендованы упражнения на равновесие и координацию, способствующие снижению риска падений и сопутствующей инвалидизации [18].

С точки зрения патофизиологии, интенсивность нагрузки напрямую влияет на степень выраженности адаптационных процессов. В рандомизированных исследованиях установлено, что интенсивная физическая активность способствует более выраженному увеличению частоты сердечных сокращений и уровня лактата, тогда как умеренные нагрузки оказывают устойчивое влияние на сосудистую реактивность и микроциркуляторное русло. Кроме того, физическая активность различной интенсивности может по-разному воздействовать на экспрессию микроРНК, участвующих в ремоделировании сосудов и ангиогенезе, что открывает новые перспективы в контексте молекулярной медицины [19, 20].

Особого внимания заслуживают данные, полученные с использованием акселерометрии, свидетельствующие о том, что замена даже 5 минут сидячего поведения на активность высокой интенсивности может привести к улучшению телосложения, повышению уровня безжировой массы тела и улучшению кардиореспираторной функции, особенно у детей и подростков [21]. У молодых людей с избыточной массой тела доказано, что умеренная и высокая физическая активность эффективнее лёгкой в улучшении кардиометаболического здоровья [22]. В то же время следует

учитывать, что для большинства популяции, особенно лиц старшей возрастной группы, высокоинтенсивные упражнения могут быть менее приемлемыми, а потому именно разумная комбинация нагрузок различной интенсивности и направленности является наиболее практически реализуемой стратегией.

Как показывают сравнительные исследования, умеренные и интенсивные нагрузки оказывают сходное влияние на снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, однако именно интенсивная физическая активность в большей степени ассоциирована со снижением онкологической смертности [23]. Это дополнительно подчёркивает мультисистемный эффект физической активности и актуальность индивидуализированного подхода к построению тренировочных программ.

Комбинированные модели тренировок демонстрируют не только профилактический, но и терапевтический потенциал. Когортное исследование на основе данных NHIS (США) [8] продемонстрировало, что наибольшее снижение сердечно-сосудистой смертности наблюдается у лиц, совмещающих аэробные нагрузки различной интенсивности с силовыми тренировками. Подобные результаты были получены в контролируемом клиническом исследовании [24], где 12-недельная программа, включающая кардио- и силовые компоненты, привела к значительному снижению частоты сердечных сокращений в покое, артериального давления, массы тела и жировой массы, а также к улучшению показателей максимального потребления кислорода ($VO_2 \text{ max}$).

Комбинированная физическая активность (аэробная+силовая) обеспечивает более выраженные кардиометаболические и профилактические эффекты по сравнению с изолированными видами нагрузок. Таким образом, очевидной становится необходимость пересмотра существующих руководств с акцентом на структурное разнообразие физической активности. Включение в официальные рекомендации положений о значимости комбинированной физической активности позволит повысить эффективность как первичной, так и вторичной профилактики ССЗ, а также степень приверженности пациентов к здоровому образу жизни. Формирование целостного подхода, в основе которого лежит интеграция различных типов и уровней физической активности, должно стать неотъемлемой частью современных программ профилактики и реабилитации ССЗ.

ГОРМОНАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ К ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ: МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ЭНДОКРИННЫЕ ЭФФЕКТЫ

Физическая активность оказывает системное положительное влияние на метаболическое здоровье человека во многом благодаря своему регуляторному воздействию на гормональный гомеостаз [25]. Одним из ключевых эндокринных эффектов регулярной двигательной активности является повышение чувствительности тканей-мишеней к инсулину, особенно при выполнении упражнений, направленных на развитие мышечной силы и увеличение мышечной массы [26].

Установлено, что систематическая физическая активность способствует модуляции передачи инсулиновых сигналов в скелетных мышцах [27], стимулируя биогенез митохондрий и ремоделирование мышечной ткани через активацию ряда молекулярных сигнальных путей, включая эндотелиальную синтазу оксида азота (endothelial nitric oxide synthase, eNOS), коактиватор γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 α , PGC-1 α), и митофузин [28–30]. Эти механизмы играют ключевую роль в повышении окислительной способности мышц, улучшая как метаболическую гибкость, так и инсулиночувствительность [31].

Физиологически eNOS увеличивает перфузию тканей, чувствительных к инсулину, таких как миокард и скелетная мускулатура, тем самым усиливая доставку глюкозы и других метаболитов [32]. Более того, в ходе рандомизированного контролируемого исследования было показано, что 10-недельная силовая тренировка способствует улучшению локализации нейрональной синтазы оксида азота (neuronal nitric oxide synthase, nNOS) в скелетной мускулатуре, что критически важно для эффективной вазорегуляции [33].

Физическая активность также активирует экспрессию и транслокацию глюкозного транспортера GLUT4 (glucose transporter type 4), обеспечивая повышенное поглощение глюкозы мышечными клетками и способствуя накоплению её в виде гликогена [34, 35]. Даже однократная тренировка (например, 45–60 минут езды на велосипеде при 60–70% $VO_2 \text{ max}$) повышает экспрессию GLUT4 на мембране скелетных мышц у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [36]. Этот механизм лежит в основе улучшения гликемического контроля у данной категории лиц.

Особую значимость приобретает физическая активность, направленная на развитие мышечной силы, поскольку она способствует увеличению мышечной массы — основного депо глюкозы в организме — и улучшению её метаболического качества [37, 38]. Так, всего два занятия прогрессивными силовыми тренировками в неделю, даже без дополнительных вмешательств в диету, достоверно улучшают чувствительность к инсулину, снижают уровень глюкозы натощак и уменьшают висцеральное ожирение у пожилых мужчин с сахарным диабетом 2-го типа [39].

Эффективность физических тренировок распространяется и на лиц с преддиабетом, а также тех, кто находится в группе высокого риска по развитию сахарного диабета 2-го типа. Сетевой мета-анализ [40], включающий данные 13 рандомизированных контролируемых исследований, показал, что 12-недельные программы физической активности, сочетающие аэробные и силовые нагрузки, достоверно снижают уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у лиц с нарушением толерантности к глюкозе. Более того, регулярная физическая активность как в сочетании с контролем массы тела, так и автономно доказанно способствует предотвращению или значительной отсрочке манифестации сахарного диабета 2-го типа [41, 42].

Отдельного внимания заслуживает роль катехоламинов — адреналина и норадреналина — в регуляции метаболизма и сердечно-сосудистой функции в ответ на физическую нагрузку. Эти гормоны синтезируются мозговым веществом надпочечников и высвобождаются в ответ на острый стресс, включая физическую активность [43]. Стимуляция β -адренорецепторов катехоламинами усиливает частоту и силу сердечных сокращений, расширяет артериолы в скелетных мышцах и повышает доступность метаболических субстратов [44].

Катехоламины также модулируют функции иммунной системы, в частности активность Т- и В-лимфоцитов, синтез цитокинов и антител, что имеет значение как для иммунометаболической регуляции, так и для системного противовоспалительного ответа [45]. Кроме того, они обеспечивают мобилизацию жирных кислот и глюкозы, необходимых для обеспечения энергетических потребностей скелетных мышц при длительной физической нагрузке [45, 46].

Уровень секреции катехоламинов напрямую коррелирует с уровнем физической подготовки: у лиц, тренирующихся на выносливость, отме-

чается более высокая способность к секреции адреналина, что получило название феномена «спортивной гиперплазии мозгового слоя надпочечников» [44]. Более того, регулярная физическая активность индуцирует адаптацию симпатoadrenalовой системы, повышая чувствительность периферических адренорецепторов и эффективность ответных реакций на физическую нагрузку [47], что вносит дополнительный вклад в улучшение регуляции артериального давления, гликемического контроля и липидного обмена. В табл. 1 представлены основные гормональные эффекты физической активности [26–47].

Таким образом, гормональные адаптации, индуцируемые регулярной физической активностью, реализуются через многоуровневые механизмы — от молекулярной активации инсулинозависимых сигнальных путей до системной модуляции катехоламиновой активности и сосудистой регуляции. Эти процессы не только способствуют улучшению метаболического и гормонального статуса, но и играют ключевую роль в профилактике и контроле хронических неинфекционных заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа и ССЗ. В этой связи интеграция аэробных и силовых компонентов физической активности в структуру повседневной жизни является обоснованной стратегией сохранения гормонального равновесия и метаболического здоровья на всех этапах жизненного цикла.

ВЕГЕТАТИВНАЯ АДАПТАЦИЯ К РЕГУЛЯРНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Физическая активность выступает важным стимулом вегетативной перестройки, способствуя формированию устойчивых нейрофизиологических изменений, направленных на повышение эффективности сердечно-сосудистой, метаболической и дыхательной регуляции. Адаптационные процессы со стороны вегетативной нервной системы играют ключевую роль в обеспечении гомеостатической устойчивости организма к физическим нагрузкам различной интенсивности и продолжительности.

Вегетативная нервная система функционирует посредством двух взаимодополняющих отделов — симпатической и парасимпатической нервной системы. Активизация симпатической нервной системы инициирует так называемую реакцию «бей или беги», сопровождающуюся учащением сердечного ритма, повышением артериального давления, вазоконстрикцией и снижением желудочно-кишечной

Таблица 1

Гормональные эффекты физической активности

Гормональный эффект	Механизм действия	Тип физической активности	Источник
Повышение чувствительности к инсулину	Активация сигнальных путей в мышцах (eNOS, PGC-1 α , митофузин); стимуляция биогенеза митохондрий	Силовая, аэробная	[26–31]
Улучшение кровотока к органам-мишеням	Повышение активности eNOS и nNOS	Аэробная, силовая	[32, 33]
Транслокация GLUT4, повышение утилизации глюкозы	Повышенная экспрессия GLUT4	Аэробная, особенно при нагрузке	[34–36]
Увеличение мышечной массы и метаболической активности мышц	Рост мышечной массы, повышение резервов для утилизации глюкозы	Силовая	[37–39]
Снижение инсулинорезистентности у лиц с преддиабетом	Комплексная адаптация: снижение жировой массы, улучшение HbA1c	Комбинированная (аэробная+силовая)	[40]
Профилактика сахарного диабета 2-го типа у лиц группы риска	Физнагрузка, снижение массы тела, диетическое вмешательство	Аэробная, силовая	[41, 42]
Стимуляция секреции катехоламинов	Активация надпочечников и симпатической нервной системы в ответ на физическую нагрузку	Интенсивная	[43–45]
Улучшение функции сердечно-сосудистой системы через β -рецепторы	Повышение частоты сердечных сокращений, силы сокращений, вазодилатация	Аэробная, интервальная	[44]
Повышение липолиза и окисления жиров	Усиление катехоламинового ответа; мобилизация энергетических субстратов	Интенсивная	[45, 46]
Повышение чувствительности адренорецепторов	Долговременная адаптация симпатoadреналовой системы	Регулярная аэробная и силовая	[47]

Примечание. eNOS/nNOS — эндотелиальная/нейрональная синтаза оксида азота; PGC-1 α — коактиватор γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, регулятор митохондриального биогенеза; GLUT4 — глюкозный транспортёр, тип 4; HbA1c — гликированный гемоглобин.

моторики. В противоположность этому парасимпатическая нервная система реализует восстановительные процессы в фазе покоя, снижая частоту сердечных сокращений, способствуя вазодилатации, активации секреции и перистальтики в пищеварительном тракте [48].

Одним из ключевых маркеров вегетативно-го тонуса, применяемым в клинической практике и спортивной медицине, является вариабельность сердечного ритма — отражение степени колебаний интервалов между последовательными сердечными сокращениями. Низкий уровень вариабельности сердечного ритма достоверно ассоциирован с повышенным риском внезапной сердечной смерти, сердечной недостаточности, гипертонии и метаболических нарушений, включая сахарный диабет 2-го типа [49].

Одной из важнейших адаптаций к регулярной физической активности, независимо от её модальности, является усиление парасимпатического

тонуса с одновременным снижением активности симпатического отдела. Эти изменения, происходящие при сохранении нормальной функции синусового узла, обусловлены повышенной вагусной модуляцией частоты сердечных сокращений, способствуя её снижению в покое и увеличению вариабельности сердечного ритма [50]. Такой парасимпатический сдвиг расценивается как маркер высокого уровня функциональной адаптации сердечно-сосудистой системы и снижения риска развития ССЗ [51].

Установлено, что регулярная физическая активность, особенно аэробного характера, приводит к увеличению вариабельности сердечного ритма как у лиц с уже диагностированными ССЗ, так и у здоровых индивидов, что подтверждает её универсальное влияние на вегетативный баланс [52]. Одновременно нейрофизиологические адаптации происходят и на уровне центральной регуляции, в частности, в ростральной вентролатеральной

части продолговатого мозга, играющей ключевую роль в модуляции симпатического тонуса. Эти изменения способствуют снижению гиперактивации симпатической нервной системы, особенно характерной для лиц с хроническим стрессом и кардио-метаболическими нарушениями [53].

Умеренная и интенсивная физическая активность улучшает чувствительность симпатической нервной системы к физиологическим стимулам, повышая эффективность ответов при физических нагрузках за счёт более рационального использования энергетических ресурсов и мобилизации катехоламинов [54, 55], что сопровождается увеличением сердечного выброса, вазодилатацией в скелетных мышцах, улучшением транспорта глюкозы и усилением липолиза.

Интересно, что даже в состоянии покоя регулярные аэробные нагрузки снижают симпатическую активность, а при выполнении субмаксимальных физических усилий достигается более экономичная регуляция вегетативного баланса, что указывает на повышение общей вегетативной эффективности [54, 55].

Вегетативная адаптация характерна и для силовых тренировок. Систематические упражнения на развитие мышечной силы способствуют активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обеспечивая модуляцию секреции кортизола, при этом отмечается снижение его концентрации в состоянии покоя и угнетение хронического воспалительного ответа [55]. Снижение уровня кортизола имеет положительный эффект, поскольку его хроническая гиперсекреция коррелирует с развитием инсулинорезистентности, артериальной гипертензии и атерогенной дислипидемии — основных компонентов метаболического синдрома [56].

Регулярные упражнения на укрепление мышечного корсета улучшают чувствительность β -адренорецепторов в скелетных мышцах, усиливая эффект катехоламинов и способствуя более тонкой регуляции сосудистого тонуса и метаболических процессов [47]. Помимо этого, силовая активность способствует увеличению вариабельности сердечного ритма, что свидетельствует о восстановлении вегетативного равновесия, аналогичном наблюдаемому при аэробных нагрузках [57].

Таким образом, вне зависимости от вида физической активности, при её регулярном выполнении формируется благоприятная вегетативная адаптация, включающая повышение вагусного влияния на сердце, снижение симпатической активации,

улучшение гормональной и нейрососудистой регуляции. Совокупность этих изменений обеспечивает снижение риска кардиометаболических нарушений, улучшение общей устойчивости к стрессу и повышение функциональных резервов организма.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ АДАПТАЦИЯ К ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Физическая активность является мощным триггером широкого спектра молекулярных адаптационных процессов, которые опосредуют положительное влияние двигательной активности на здоровье. Эти процессы включают активацию множества внутриклеточных сигнальных каскадов, регулирующих клеточный гомеостаз, энергетический обмен, пластичность тканей и стрессоустойчивость. Особую роль в модуляции адаптивных ответов играет не только тип и интенсивность физической нагрузки, но и доступность питательных субстратов, определяющая метаболическую направленность клеточной регуляции [58].

Одним из ключевых механизмов, запускаемых в ответ на физическую активность, является активация аутофагии — эволюционно консервативного пути утилизации и переработки повреждённых органелл и белков. Аутофагия обеспечивает метаболическую гибкость и поддержание клеточного гомеостаза, играя критическую роль в адаптации к физиологическому стрессу, связанному с мышечными сокращениями [59]. Кроме того, митохондриальный биогенез, аутофагия и митофагия (селективное поглощение митохондрий) формируют координированный ответ в высокоэнергетических тканях, таких как скелетная мускулатура и миокард, способствуя повышению устойчивости к нагрузкам и улучшению тканевого метаболизма [60].

В условиях физической активности наблюдается скоординированная активация путей mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1 — механическая мишень рапамицинового комплекса 1) и AMPK (5' adenosine monophosphate-activated protein kinase — 5-аденозинмонофосфатактивируемая протеинкиназа), что отражает сложную интеграцию анаболических и катаболических сигналов. Такая конвергенция молекулярных каскадов особенно важна при сочетании силовых и аэробных тренировок, объясняя феномен так называемого одновременного тренировочного эффекта [61].

На уровне транскрипционной регуляции физическая активность индуцирует экспрессию генов, контролирующих мышечную гипертрофию, ангио-

генез и ремоделирование мышечных волокон. Отмечено, что физические нагрузки активируют как миогенные, так и ангиогенные транскрипционные программы, обеспечивая комплексную тканевую адаптацию, направленную на оптимизацию доставки кислорода и субстратов [62].

Важнейшую роль в регуляции клеточного ответа на физическую активность играет активируемый в условиях повышенной синтетической нагрузки ответ на несвёрнутые белки (unfolded protein response, UPR). Этот механизм позволяет клеткам справляться со стрессом эндоплазматического ретикула, поддерживая протеостаз в условиях интенсифицированного метаболизма [63].

Центральным звеном молекулярной адаптации к физической активности признан коактиватор γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом-1 α (PGC-1 α) — ключевым регулятором митохондриального биогенеза. Активация PGC-1 α способствует увеличению плотности митохондрий, улучшению окислительной способности мышечных клеток и устойчивости к утомлению [64]. Регуляция PGC-1 α также связана с модуляцией экспрессии генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, что имеет значение в контексте защиты от окислительного стресса.

Молекулярные ответы на физическую активность носят комплексный и многокомпонентный характер, что требует всестороннего анализа. Понимание интеграции сигнальных путей AMPK, mTOR, MAPK (mitogen-activated protein kinase — митогенактивируемые протеинкиназы), UPR и факторов транскрипции, активируемых при умеренной и высокой интенсивности физической активности, критически важно для раскрытия механизмов клеточной адаптации [65]. Путь mTOR продемонстрировал наряду с метаболическими функциями важную роль в регуляции нейропластичности, когнитивных способностей и структурной реорганизации нейрональных сетей головного мозга в ответ на физические нагрузки [66], что открывает перспективы использования физической активности как немедикаментозного средства улучшения когнитивного статуса при нейродегенеративных и сосудистых патологиях.

Регуляция экспрессии генов, чувствительных к физической активности, включая эпигенетические модификации, остаётся предметом активного изучения. Особый интерес вызывают экзеркины — сигнальные молекулы, выделяемые скелетными мышцами в ответ на сокраще-

ние, обладающие системным эндокриноподобным действием. Экзеркины рассматриваются как потенциальные терапевтические агенты при сердечно-сосудистых, метаболических и нейродегенеративных заболеваниях [67].

Таким образом, физическая активность запускает широкий спектр молекулярных механизмов, обеспечивающих структурно-функциональную перестройку тканей, повышение метаболической эффективности и устойчивости к стрессу. Разнообразие адаптивных ответов подтверждает необходимость персонализированного подхода к выбору типа и интенсивности физической нагрузки в целях профилактики и коррекции хронических заболеваний. Молекулярные механизмы адаптации к физической активности представлены в табл. 2 [59–61, 63, 64, 66, 67]. Физическая активность стимулирует также ключевые молекулярные пути (AMPK, mTOR, PGC-1 α , аутофагию), обеспечивая улучшение энергетического обмена, устойчивости к стрессу и тканевой перестройки (табл. 3) [61, 63, 64, 66, 67] — процессов, лежащих в основе метаболической гибкости и кардиопротекторного эффекта тренировок.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ АДАПТАЦИИ В ОТВЕТ НА ФИЗИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Современные исследования убедительно подтверждают, что регулярная физическая активность оказывает выраженное эпигенетическое влияние, играя ключевую роль в регуляции генетической экспрессии без изменения первичной последовательности ДНК. Эти молекулярные модификации способствуют долговременной перестройке клеточных функций, формируя основу для устойчивого улучшения кардиометаболического профиля и общего физиологического статуса.

Эпигенетические механизмы, индуцируемые физической активностью, включают метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов, изменения в структуре хроматина, а также регуляцию экспрессии некодирующих РНК, в том числе микроРНК и длинных некодирующих РНК [68]. Данные процессы способствуют активации защитных транскрипционных программ, направленных на подавление воспалительных и пролиферативных сигналов, что имеет особенно важное значение в профилактике таких хронических заболеваний, как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, онкологические и нейродегенеративные патологии [69].

Таблица 2

Молекулярные механизмы адаптации к физической активности

Молекулярный механизм	Основные эффекты	Источник
Аутофагия	Удаление повреждённых органелл и белков, поддержание клеточного гомеостаза	[59]
Митохондриальный биогенез	Увеличение количества митохондрий, улучшение окислительного метаболизма	[60]
mTORC1	Стимуляция белкового синтеза, рост мышц, участие в нейропластичности	[61]
AMPK	Активация катаболизма, мобилизация энергии, стимуляция митофагии	[61]
PGC-1 α	Регуляция митохондриальных генов, антиоксидантная защита, ангиогенез	[64]
UPR	Адаптация к метаболическому стрессу, контроль протеостаза	[63]
Экзеркины	Секреция миокинов, системная регуляция обмена веществ и сосудистой функции	[67]
mTOR и когнитивная функция	Улучшение памяти, нейрогенез, синаптическая пластичность	[66]

Примечание. AMPK — AMP-активируемая протеинкиназа, ключевой энергетический сенсор клетки, активируемый при дефиците энергии; mTORC1 — основной компонент сигнального пути mTOR, регулирующий клеточный рост, белковый синтез и метаболизм; PGC-1 α — главный регулятор митохондриального биогенеза и окислительного метаболизма в скелетных мышцах; UPR — ответ на несвёрнутые белки, клеточный механизм адаптации к стрессу эндоплазматического ретикула; экзеркины — общее название сигнальных молекул, в том числе миокинов, выделяемых в системный кровоток в ответ на физическую активность.

Таблица 3

Основные сигнальные пути адаптации к физической активности

Сигнальный путь	Условия активации	Основные эффекты	Источник
AMPK	Физическая нагрузка и дефицит энергии (повышение AMP/ATP)	Активация катаболизма, стимуляция митофагии, улучшение окисления жиров	[61]
mTOR	Достаточный энергетический статус, особенно после нагрузки	Стимуляция синтеза белка, рост мышечной массы, участие в нейропластичности	[61, 66]
PGC-1 α	Повышенная метаболическая активность и аэробная нагрузка	Усиление митохондриального биогенеза, ангиогенез, антиоксидантная защита	[64]
UPR	Стресс ЭПР при интенсивной тренировке	Поддержание протеостаза и адаптация к метаболическому стрессу	[63]
Экзеркины	Сокращение скелетных мышц	Системная регуляция обмена веществ, сосудистая функция, противовоспалительное действие	[67]

Примечание. AMPK — AMP-активируемая протеинкиназа (энергетический сенсор клетки); mTOR — механистическая мишень рапамицина, регулирующая рост и метаболизм; PGC-1 α — коактиватор γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, регулятор митохондриального биогенеза; UPR — ответ на несвёрнутые белки, клеточный механизм адаптации к стрессу эндоплазматического ретикула; экзеркины — сигнальные молекулы, выделяемые скелетными мышцами в ответ на сокращение; ЭПР — эндоплазматический ретикулум.

Физическая активность, особенно при её регулярном выполнении, индуцирует стойкие эпигенетические перестройки в клетках сердечно-сосудистой системы. Эти модификации способствуют репрессии атерогенных генов, снижению экспрессии провоспалительных цитокинов, улучшению эндотелиальной функции и усилению антиоксидан-

ной защиты [68]. Таким образом, эпигенетическая регуляция рассматривается как один из центральных механизмов, опосредующих кардиопротективные эффекты двигательной активности.

Накапливаются данные о том, что интенсивная физическая активность способна предотвращать повреждение ДНК, модулировать экспрессию ге-

нов, контролирующих длину теломер, и замедлять эпигенетическое старение организма [70]. Эти эффекты обусловлены в том числе стабилизацией метилирования в промоторных участках генов, участвующих в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза.

Особый интерес представляет феномен транс-генерационной эпигенетической передачи: согласно последним данным, физическая активность родителей может оказывать влияние на эпигенетические маркеры в половых клетках и, соответственно, на экспрессию генов у потомства [71]. Эти изменения, индуцируемые благоприятными внешнесредовыми факторами (включая физическую нагрузку), могут передаваться следующим поколениям, обеспечивая наследуемую устойчивость к метаболическим нарушениям, сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. Такая межпоколенная передача адаптивных фенотипов придаёт физической активности статус не только индивидуального, но и потенциально межгенерационного превентивного инструмента.

Несмотря на прогресс в изучении молекулярной биологии адаптации к физической нагрузке, остаётся недостаточно ясной степень участия различных типов активности (аэробной, силовой,

интервальной) в модуляции конкретных эпигенетических мишеней, однако совокупные данные указывают на то, что каждый тип физической активности способен оказывать уникальное эпигенетическое воздействие, регулируя специфические каскады транскрипционных и посттранскрипционных изменений [72].

Таким образом, физическая активность представляет собой мощный экзогенный фактор, формирующий долговременную эпигенетическую перестройку на уровне отдельных клеток, тканей и организма в целом. Эти изменения лежат в основе не только краткосрочной функциональной адаптации, но и долговременной защиты от хронических заболеваний, способствуя увеличению продолжительности жизни и улучшению её качества.

Индуктируемые физической активностью эпигенетические изменения в виде метилирования ДНК, модификации гистонов и изменения профиля микроРНК способствуют подавлению воспаления и замедлению старения. Эти эффекты обеспечивают долговременную защиту от сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, а также могут передаваться потомству. Эпигенетические механизмы адаптации к физической активности представлены в табл. 4 [68, 70, 71].

Таблица 4

Эпигенетические механизмы адаптации к физической активности

Эпигенетический механизм	Описание механизма	Физиологические эффекты	Источник
Метилирование ДНК	Добавление метильных групп к цитозиновым остаткам в промоторных участках генов	Снижение экспрессии провоспалительных и атерогенных генов, замедление старения	[68, 70]
Модификации гистонов	Ацетилирование, метилирование и другие посттрансляционные изменения гистонов	Ремоделирование хроматина, регуляция доступности ДНК для транскрипции	[68]
Некодирующие РНК (miRNA, lncRNA)	Регуляция транскрипции и трансляции через микроРНК и длинные некодирующие РНК	Снижение воспаления; регуляция ангиогенеза, метаболизма	[68, 71]
Метилирование РНК	Изменения на уровне мРНК, влияющие на стабильность и трансляцию	Пластичность клеточного ответа на нагрузку, усиление адаптации	[68]
Теломерная регуляция	Сохранение длины теломер, предотвращение хромосомной нестабильности	Замедление клеточного старения, защита генома	[70]
Трансгенерационная эпигенетика	Наследуемые изменения экспрессии генов без изменения последовательности ДНК	Передача потомству устойчивости к заболеваниям	[71]

Примечание. miRNA (microRNA) — микроРНК, некодирующие молекулы РНК (регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне; lncRNA (long non-coding RNA) — длинные некодирующие молекулы РНК (участвуют в регуляции транскрипции и хроматиновой организации); мРНК (messenger RNA) — матричная РНК (переносит информацию о последовательности белков от ДНК к рибосомам).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий обзор обобщает накопленные научные данные, подтверждающие высокую эффективность комбинированной физической активности, включающей аэробные нагрузки умеренной и высокой интенсивности в сочетании с упражнениями, направленными на развитие мышечной силы. Подобная мультикомпонентная стратегия демонстрирует достоверное превосходство над изолированными видами физической активности по спектру положительных физиологических адаптаций, особенно в отношении сердечно-сосудистой системы.

Систематическое применение разнообразных форм физической активности позволяет достичь синергетического эффекта, что выражается повышением кардиореспираторной выносливости, улучшением нейровегетативного баланса, метаболической устойчивостью и снижением воспалительного фона. Эти адаптации играют ключевую роль в снижении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и повышении качества жизни в различных возрастных и клинических группах.

Полученные результаты имеют важное значение как для разработки персонализированных профилактических программ, так и для формирования популяционных стратегий укрепления здоровья. Интеграция различных типов физической активности в повседневную практику должна рассматриваться как центральный элемент комплексных вмешательств в области общественного здравоохранения и кардиологической профилактики.

Перспективным направлением дальнейших исследований является уточнение оптимального соотношения интенсивности, объёма и структурного состава различных видов физической активности с учётом пола, возраста, функционального статуса и наличия коморбидных состояний для максимизации профилактического потенциала в отношении сердечно-сосудистых исходов.

В практическом аспекте полученные данные подчёркивают необходимость рекомендации комбинированной физической активности для широкой популяции: пациентам следует сочетать аэробные упражнения (умеренной и высокой интенсивности) с силовыми тренировками не менее двух раз в неделю, а врачам — индивидуализировать рекомендации с учётом возраста, уровня подготовки и наличия хронических заболеваний, используя объективные маркеры адаптации (например, вариабельность сердечного ритма и показатели угле-

водного обмена) для мониторинга эффективности вмешательства.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *А.Р. Магомедов* — концепция и дизайн исследования, общее научное руководство, редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; *П.В. Рыкова* — методологический поиск и систематизация данных, подготовка разделов по физиологической и молекулярной адаптации, участие в написании текста; *Б.А. Анохин* — анализ литературных источников, участие в написании разделов по гормональной и эпигенетической адаптации, литературное оформление; *А.Х. Меликян* — составление таблиц и иллюстративного материала, оформление библиографических ссылок; *М.А. Агаронян, А.Г. Саркисян, Е.С. Шимко* — аналитическая обработка данных, подготовка текстов для разделов «Введение» и «Заключение»; *А.Ю. Юсупова, Э.Р. Иргалиева* — научное редактирование и критическая оценка рукописи, проверка фактологической точности; *Э.М. Бокова* — участие в подготовке английской версии аннотации, ключевых слов и перевода названия статьи; *Р.С. Мокаев, Д.В. Леонова, А.Ш. Кенджаметов* — техническая поддержка в форматировании документа, проверка цитируемых источников, согласование финальной версии рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили рукопись, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части).

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. A.R. Magomedov: conceptualization and study design, overall scientific supervision, manuscript editing, and approval of the final version of the article; P.V. Rykova: methodology, data acquisition and systematization, drafting sections on physiological and molecular adaptation, and contribution to manuscript writing; B.A. Anokhin: literature analysis, contribution to sections on hormonal and epigenetic adaptation, and reference formatting; A.Kh. Melikian: preparation of tables and illustrative materials, formatting of bibliographic references; M.A. Agaronian, A.G. Sarkisyan, E.S. Shimko: analytical data processing, drafting of the «Introduction» and «Conclusion» sections; A.Yu. Yusupova, E.R. Irgalieva: scientific editing and critical manuscript review, verification of factual accuracy; E.M. Bokova: preparation of the English version of the abstract, keywords, and article title translation; R.S. Mokaev, D.V. Leonova, A.Sh. Kendzhametov: technical support with document formatting, verification of references, and coordination of the final manuscript version. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) while conducting this work.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing is not applicable to this work.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Косолапов В.П., Ярмонова М.В. Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальной проблемы и поиск путей ее решения // *Уральский медицинский журнал*. 2021. Т. 20, № 1. С. 58–64. [Kosolapov VP, Yarmonova MV. The analysis of high cardiovascular morbidity and mortality in the adult population as a medical and social problem and the search for ways to solve it. *Ural Medical Journal*. 2021;20(1):58–64]. doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64 EDN: HCWKUA
2. Mensah GA, Fuster V, Murray CJ, Roth GA; Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(25):2350–2473. doi: 10.1016/j.jacc.2023.11.007
3. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Игнатьева В.И., и др. Экономика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т. 28, № 9. С. 5521. [Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, Ignatieva VI, et al. Economics of cardiovascular prevention in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(9):5521]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5521 EDN: KNLBZO
4. Bhattarai S, Aryal A, Pyakurel M, et al. Cardiovascular disease trends in Nepal: An analysis of global burden of disease data 2017. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;30:100602. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100602
5. Семенов В.Ю., Самородская И.В. Динамика мужской и женской смертности от болезней системы кровообращения в Российской Федерации (2013–2022 гг.) // *Российский кардиологический журнал*. 2025. Т. 30, № 5. С. 30–35. [Semenov VYu, Samorodskaya IV. Changes of male and female cardiovascular mortality in the Russian Federation over 2013–2022. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(5):30–35]. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6086 EDN: STSCBP
6. Санер Х. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний посредством физической активности и тренировок: нагрузка как лекарство // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013. Т. 6, № 6. С. 17–23. [Saner Kh. Prevention of cardiovascular diseases through physical activity and exercises: Exercise stress as a medicine. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2013;6(6):17–23]. EDN: RSYZIR
7. López-Bueno R, Núñez-Cortés R, Calatayud J, et al. Global prevalence of cardiovascular risk factors based on the Life's Essential 8 score: An overview of systematic reviews and meta-analysis. *Cardiovasc Res*. 2024;120(1):13–33. doi: 10.1093/cvr/cvad176
8. López-Bueno R, Ahmadi M, Stamatakis E, et al. Prospective associations of different combinations of aerobic and muscle-strengthening activity with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality. *JAMA Intern Med*. 2023;183(9):982–990. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.3093
9. Hollings M, Mavros Y, Freeston J, Fiatarone Singh M. The effect of progressive resistance training on aerobic fitness and strength in adults with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(12):1242–1259. doi: 10.1177/2047487317713329
10. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e563–e595. doi: 10.1161/CIR.0000000000000677
11. Liu Y, Lee DC, Li Y, et al. Associations of resistance exercise with cardiovascular disease morbidity and mortality. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(3):499–508. doi: 10.1249/MSS.0000000000001822

12. Julian V, Ciba I, Olsson R, et al. Association between metabolic syndrome diagnosis and the physical activity-sedentary profile of adolescents with obesity: A complementary analysis of the beta-JUDO study. *Nutrients*. 2021;14(1):60. doi: 10.3390/nu14010060
13. Ross R, Arena R, Myers J, et al. Update to the 2016 American Heart Association cardiorespiratory fitness statement. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024;83:10–15. doi: 10.1016/j.pcad.2024.02.003
14. Kokkinos P, Faselis C, Samuel IB, et al. Cardiorespiratory fitness and mortality risk across the spectra of age, race, and sex. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(6):598–609. doi: 10.1016/j.jacc.2022.05.031
15. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, et al.; 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical activity, all-cause and cardiovascular mortality, and cardiovascular disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1270–1281. doi: 10.1249/MSS.0000000000001939
16. Alves AJ, Viana JL, Cavalcante SL, et al. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Overview updated. *World J Cardiol*. 2016;8(10):575–583. doi: 10.4330/wjc.v8.i10.575
17. Batacan RB, Duncan MJ, Dalbo VJ, et al. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Br J Sports Med*. 2017;51(6):494–503. doi: 10.1136/bjsports-2015-095841
18. Paterson DH, Jones GR, Rice CL. Ageing and physical activity: Evidence to develop exercise recommendations for older adults. *Can J Public Health*. 2007;98(Suppl 2):S69–108.
19. Sieland J, Niederer D, Engeroff T, et al. Changes in miRNA expression in patients with peripheral arterial vascular disease during moderate- and vigorous-intensity physical activity. *Eur J Appl Physiol*. 2023;123(3):645–654. doi: 10.1007/s00421-022-05091-2
20. Pope ZC, Gabriel KP, Whitaker KM, et al. Association between objective activity intensity and heart rate variability: Cardiovascular disease risk factor mediation (CARDIA). *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(6):1314–1321. doi: 10.1249/MSS.0000000000002259
21. Leppänen MH, Nyström CD, Henriksson P, et al. Physical activity intensity, sedentary behavior, body composition and physical fitness in 4-year-old children: Results from the ministop trial. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(7):1126–1133. doi: 10.1038/ijo.2016.54
22. Cao Y, Zhu L, Chen Z, et al. The effect of different intensity physical activity on cardiovascular metabolic health in obese children and adolescents: An isothermal substitution model. *Front Physiol*. 2023;14:1041622. doi: 10.3389/fphys.2023.1041622
23. Wang Y, Nie J, Ferrari G, et al. Association of physical activity intensity with mortality: A national cohort study of 403 681 US adults. *JAMA Intern Med*. 2021;181(2):203–211. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6331
24. Alemayehu A, Teferi G. Effectiveness of aerobic, resistance, and combined training for hypertensive patients: A randomized controlled trial. *Ethiop J Health Sci*. 2023;33(6):1063–1074. doi: 10.4314/ejhs.v33i6.17
25. Ройтберг Г.Е., Слестникова И.Д., Дорош Ж.В., Дмитриева О.Ю. Влияние физической нагрузки на основные компоненты метаболического синдрома // *Профилактическая медицина*. 2016. Т. 19, № 3. С. 28–33. [Roytberg GE, Slastnikova ID, Dorosh ZhV, Dmitrieva OYu. Effect of physical exercise on the major components of metabolic syndrome. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2016;19(3):28–33]. doi: 10.17116/profmed201619328-33 EDN: WFEYBD
26. Zouhal H, Jayavel A, Parasuraman K, et al. Effects of exercise training on anabolic and catabolic hormones with advanced age: A systematic review. *Sports Med*. 2022;52(6):1353–1368. doi: 10.1007/s40279-021-01612-9
27. Демидова Т.Ю., Титова В.В. Преимущества физических нагрузок различной интенсивности для пациентов с сахарным диабетом 1 типа и их влияние на углеводный обмен // *Ожирение и метаболизм*. 2020. Т. 17, № 4. С. 385–392. [Demidova TYu, Titova VV. Advantages of physical activity of varying intensity for patients with type 1 diabetes and its influence on glucose metabolism. *Obesity and metabolism*. 2020;17(4):385–392]. doi: 10.14341/omet12394 EDN: LYWMKF
28. Mesquita PH, Lamb DA, Parry HA, et al. Acute and chronic effects of resistance training on skeletal muscle markers of mitochondrial remodeling in older adults. *Physiol Rep*. 2020;8(15):e14526. doi: 10.14814/phy2.14526
29. Vettor R, Valerio A, Ragni M, et al. Exercise training boosts eNOS-dependent mitochondrial biogenesis in mouse heart: role in adaptation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(5):E519–528. doi: 10.1152/ajpendo.00617.2013
30. He W, Wang P, Chen Q, Li C. Exercise enhances mitochondrial fission and mitophagy to improve myopathy following critical limb ischemia in elderly mice via the PGC1α/FNDC5/irisin pathway. *Skelet Muscle*. 2020;10(1):25. doi: 10.1186/s13395-020-00245-2
31. Houzelle A, Jörgensen JA, Schaart G, et al. Human skeletal muscle mitochondrial dynamics in relation to oxidative capacity and insulin sensitivity. *Diabetologia*. 2021;64(2):424–436. doi: 10.1007/s00125-020-05335-w
32. Hulett NA, Scalzo RL, Reusch JE. Glucose uptake by skeletal muscle within the contexts of type 2 diabetes and exercise: An integrated approach. *Nutrients*. 2022;14(3):647. doi: 10.3390/nu14030647
33. Jensen L, Andersen LL, Schrøder HD, et al. Neuronal nitric oxide synthase is dislocated in type I fibers of myalgia muscle but can recover with physical exercise training. *Biomed Res Int*. 2015;2015:265278. doi: 10.1155/2015/265278
34. Holten MK, Zacho M, Gaster M, et al. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(2):294–305. doi: 10.2337/diabetes.53.2.294
35. Klip A, McGraw TE, James DE. Thirty sweet years of GLUT4. *J Biol Chem*. 2019;294(30):11369–11381. doi: 10.1074/jbc.REV119.008351
36. Richter EA. Is GLUT4 translocation the answer to exercise-stimulated muscle glucose uptake? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;320(2):E240–E243. doi: 10.1152/ajpendo.00503.2020
37. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2898–2903. doi: 10.1210/jc.2011-0435
38. Haines MS, Dichtel LE, Santoso K, et al. Association between muscle mass and insulin sensitivity independent of detrimental adipose depots in young adults with overweight/obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(9):1851–1858. doi: 10.1038/s41366-020-0590-y
39. Huschtscha Z, Parr A, Porter J, Costa RJ. The effects of a high-protein dairy milk beverage with or without progressive resistance training on fat-free mass, skeletal muscle strength and power, and functional performance in healthy active older adults: A 12-week randomized controlled trial. *Front Nutr*. 2021;8:644865. doi: 10.3389/fnut.2021.644865
40. Huang L, Fang Y, Tang L. Comparisons of different exercise interventions on glycemic control and insulin resistance in prediabetes: A network meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):181. doi: 10.1186/s12902-021-00846-y
41. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. doi: 10.1056/NEJMoa012512
42. Arsenault BJ, Després JP. Physical activity for type 2 diabetes prevention: Some is better than none, more is better, and earliest is best. *Diabetes Care*. 2023;46(6):1132–1134. doi: 10.2337/dci22-0065
43. Kjaer M. Adrenal medulla and exercise training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1998;77(3):195–199. doi: 10.1007/s004210050321
44. Zouhal H, Jacob C, Delamarche P, Gratas-Delamarche A. Catecholamines and the effects of exercise, training

- and gender. *Sports Med.* 2008;38(5):401–423. doi: 10.2165/00007256-200838050-00004
45. Kruk J, Kotarska K, Aboul-Enein BH. Physical exercise and catecholamines response: Benefits and health risk: Possible mechanisms. *Free Radic Res.* 2020;54(2-3):105–125. doi: 10.1080/10715762.2020.1726343
46. Masuo K, Lambert GW. Relationships of adrenoceptor polymorphisms with obesity. *J Obes.* 2011;2011:609485. doi: 10.1155/2011/609485
47. Leosco D, Parisi V, Femminella GD, et al. Effects of exercise training on cardiovascular adrenergic system. *Front Physiol.* 2013;4:348. doi: 10.3389/fphys.2013.00348
48. Li YW, Li W, Wang ST, et al. The autonomic nervous system: A potential link to the efficacy of acupuncture. *Front Neurosci.* 2022;16:1038945. doi: 10.3389/fnins.2022.1038945
49. Schippers A, Aben B, Griep Y, van Overwalle F. Ultra-short term heart rate variability as a tool to assess changes in valence. *Psychiatry Res.* 2018;270:517–522. doi: 10.1016/j.psychres.2018.10.005
50. Пустовойт В.И., Ключников М.С., Никонов Р.В., и др. Характеристика основных показателей вариабельности сердечного ритма у спортсменов циклических и экстремальных видов спорта // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2021. № 1. С. 26–30. [Pustovoyt VI, Klyuchnikov MS, Nikonov RV, et al. Characteristics of the main indicators of heart rate variability in cyclical and extreme sports athletes. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin.* 2021;(1):26–30]. doi: 10.26269/ns60-0r26 EDN: OGBBLV
51. Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002;346(11):793–801. doi: 10.1056/NEJMoa011858
52. Jarczok MN, Weimer K, Braun C, et al. Heart rate variability in the prediction of mortality: A systematic review and meta-analysis of healthy and patient populations. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;143:104907. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104907
53. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
54. Carter JB, Banister EW, Blaber AP. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Med.* 2003;33(1):33–46. doi: 10.2165/00007256-200333010-00003
55. Katayama K, Saito M. Muscle sympathetic nerve activity during exercise. *J Physiol Sci.* 2019;69(4):589–598. doi: 10.1007/s12576-019-00669-6
56. Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, Kelly JJ. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(4):291–299. doi: 10.2147/vhrm.2005.1.4.291
57. Caruso FR, Arena R, Phillips SA, et al. Resistance exercise training improves heart rate variability and muscle performance: A randomized controlled trial in coronary artery disease patients. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015;51(3):281–289.
58. Gibala MJ. Nutritional strategies to support adaptation to high-intensity interval training in team sports. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2013;75:41–49. doi: 10.1159/000345817
59. Rocchi A, He C. Regulation of exercise-induced autophagy in skeletal muscle. *Curr Pathobiol Rep.* 2017;5(2):177–186. doi: 10.1007/s40139-017-0135-9
60. Roberts FL, Markby GR. New insights into molecular mechanisms mediating adaptation to exercise: A review focusing on mitochondrial biogenesis, mitochondrial function, mitophagy and autophagy. *Cells.* 2021;10(10):2639. doi: 10.3390/cells10102639
61. Галлямутдинов Р.В., Каштанов А.Д., Куставинова Е.В., и др. Основные способы адаптации мышечных волокон к нагрузке и пути их реализации // *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал).* 2019. Т. 3, № 4. С. 28–33. [Gallyamutdinov RV, Kashtanov AD, Kustavinova EV, et al. Primary methods of adaptation of muscle fibers to physical activity and the ways of their implementation. *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy.* 2019;3(4):28–33]. doi: 10.17116/operhirurg2019304128 EDN: NBZDWY
62. Palstra AP, Rovira M, Rizo-Roca D, et al. Swimming-induced exercise promotes hypertrophy and vascularization of fast skeletal muscle fibers and activation of myogenic and angiogenic transcriptional programs in adult zebrafish. *BMC Genomics.* 2014;15(1):1136. doi: 10.1186/1471-2164-15-1136
63. Hart CR, Ryan ZC, Pfaffenbach KT, et al. Attenuated activation of the unfolded protein response following exercise in skeletal muscle of older adults. *Aging (Albany NY).* 2019;11(18):7587–7604. doi: 10.18632/aging.102273
64. Vega RB, Konhilas JP, Kelly DP, Leinwand LA. Molecular mechanisms underlying cardiac adaptation to exercise. *Cell Metab.* 2017;25(5):1012–1026. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.025
65. MoTrPAC Study Group; Lead Analysts; MoTrPAC Study Group. Temporal dynamics of the multi-omic response to endurance exercise training. *Nature.* 2024;629(8010):174–183. doi: 10.1038/s41586-023-06877-w
66. Chen K, Zheng Y, Wei JA, et al. Exercise training improves motor skill learning via selective activation of mTOR. *Sci Adv.* 2019;5(7):eaaw1888. doi: 10.1126/sciadv.aaw1888
67. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(5):273–289. doi: 10.1038/s41574-022-00641-2
68. Yang Q, Chen S, Wang X, et al. Exercise mitigates endothelial pyroptosis and atherosclerosis by downregulating NEAT1 through N6-methyladenosine modifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(6):910–926. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.319251
69. Grazioli E, Dimauro I, Mercatelli N, et al. Physical activity in the prevention of human diseases: Role of epigenetic modifications. *BMC Genomics.* 2017;18(Suppl 8):802. doi: 10.1186/s12864-017-4193-5
70. Sellami M, Bragazzi N, Prince MS, et al. Regular, intense exercise training as a healthy aging lifestyle strategy: Preventing DNA damage, telomere shortening and adverse DNA methylation changes over a lifetime. *Front Genet.* 2021;12:652497. doi: 10.3389/fgene.2021.652497
71. Denham J. Exercise and epigenetic inheritance of disease risk. *Acta Physiol (Oxf).* 2018;222(1). doi: 10.1111/apha.12881
72. Petracci I, Gabbianelli R, Bordoni L. The role of nutri(epi)genomics in achieving the body's full potential in physical activity. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(6):498. doi: 10.3390/antiox9060498

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:
Магомедов Абдурагим Рафикович;
адрес: Россия, 350063, Краснодар,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4;
ORCID: 0009-0008-9366-5648;
e-mail: ktrnkzhvkv@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:
Abduragim R. Magomedov;
address: 4 Mitrofan Sedin st, Krasnodar,
Russia, 350063;
ORCID: 0009-0008-9366-5648;
e-mail: ktrnkzhvkv@gmail.com

Соавторы:

Рыкова Полина Валерьевна;
ORCID: 0009-0000-5613-0160;
e-mail: polina.rykova123@yandex.ru

Анохин Богдан Александрович;
ORCID: 0009-0000-4512-1621;
e-mail: bogdananohin111@gmail.com

Меликян Артур Хачикович;
ORCID: 0009-0003-2690-8148;
e-mail: bibbobbub@mail.ru

Агаронян Минас Арменович;
ORCID: 0009-0007-8446-0424;
e-mail: Minas8434@gmail.com

Саркисян Арина Гагиковна;
ORCID: 0009-0001-4729-3424;
e-mail: sarkisyan.arina@bk.ru

Шимко Екатерина Сергеевна;
ORCID: 0009-0008-4748-1362;
e-mail: kateshimko@yandex.ru

Юсупова Айшат Юнусовна;
ORCID: 0000-0002-6835-5751;
e-mail: ayshat.yusupova.01@list.ru

Иргалиева Эльвина Раильевна;
ORCID: 0009-0001-3549-4173;
e-mail: elvina.i.r@mail.ru

Бокова Эсет Магомедовна;
ORCID: 0009-0004-0326-0577;
e-mail: dalismirnova688@gmail.com

Мокаев Рашид Сергеевич;
ORCID: 0009-0003-7849-3853;
e-mail: borka22817@gmail.com

Леонова Дарья Викторовна;
ORCID: 0009-0003-3697-5782;
e-mail: dashadasha101220@mail.ru

Кенджаметов Адиль Шевкетович;
ORCID: 0009-0008-8069-0895;
e-mail: kendzhametov2016@gmail.com

Co-authors:

Polina V. Rykova;
ORCID: 0009-0000-5613-0160;
e-mail: polina.rykova123@yandex.ru

Bogdan A. Anokhin, MD;
ORCID: 0009-0000-4512-1621;
e-mail: bogdananohin111@gmail.com

Arthur Kh. Melikian, MD;
ORCID: 0009-0003-2690-8148;
e-mail: bibbobbub@mail.ru

Minas A. Agaronyan;
ORCID: 0009-0007-8446-0424;
e-mail: Minas8434@gmail.com

Arina G. Sarkisyan;
ORCID: 0009-0001-4729-3424;
e-mail: sarkisyan.arina@bk.ru

Ekaterina S. Shimko;
ORCID: 0009-0008-4748-1362;
e-mail: kateshimko@yandex.ru

Ayshat Yu. Yusupova;
ORCID: 0000-0002-6835-5751;
e-mail: ayshat.yusupova.01@list.ru

Elvina R. Irgalieva;
ORCID: 0009-0001-3549-4173;
e-mail: elvina.i.r@mail.ru

Eset M. Bokova;
ORCID: 0009-0004-0326-0577;
e-mail: dalismirnova688@gmail.com

Rashid S. Mokaev;
ORCID: 0009-0003-7849-3853;
e-mail: borka22817@gmail.com

Darya V. Leonova;
ORCID: 0009-0003-3697-5782;
e-mail: dashadasha101220@mail.ru

Adil Sh. Kendzhametov;
ORCID: 0009-0008-8069-0895;
e-mail: kendzhametov2016@gmail.com

Многоканальная функциональная электростимуляция: метод восстановления функции ходьбы у пациентов, перенёвших острое нарушение мозгового кровообращения

Д.В. Скворцов^{1, 2, 3}, Л.В. Климов¹, Д.А. Лобуныко¹, Г.Е. Иванова^{1, 2}

¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия;

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

³ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Многоканальная функциональная электростимуляция (МФЭС) представляет собой перспективный метод реабилитации постинсультных больных, направленный на восстановление функции ходьбы в различные периоды после острого нарушения мозгового кровообращения. Обзор систематизирует современные представления о применении МФЭС у пациентов с последствиями церебрального инсульта, анализируя технические параметры стимуляции, методические подходы к проведению процедур и клиническую эффективность метода. Анализ литературных данных демонстрирует значительную вариабельность протоколов МФЭС: частота стимуляции варьирует от 20 до 100 Гц, длительность процедур составляет от 15 до 60 минут, курс лечения может продолжаться от 3 до 30 недель. Основными мишенями воздействия являются четыре группы мышц нижних конечностей — передняя большеберцовая мышца, подошвенные сгибатели, четырёхглавая мышца бедра и группа мышц задней поверхности бедра. Синхронизация стимуляции с циклом ходьбы осуществляется преимущественно посредством контактных датчиков, акселерометров и электромиографических сигналов; современные разработки включают инерциальные системы навигации и алгоритмы машинного обучения. В обзоре представлен комплексный анализ технических аспектов МФЭС с позиций этапности двигательного обучения и индивидуализации параметров стимуляции. Особое внимание уделено интеграции МФЭС с робототехническими устройствами, включая экзоскелеты, что представляет новое направление в реабилитации. Наряду с отсутствием единых критериев выбора параметров стимуляции следует отметить необходимость дифференцированного подхода в зависимости от типа двигательных нарушений, периода заболевания и когнитивных возможностей пациента. Представленный анализ обосновывает необходимость разработки персонализированных протоколов МФЭС и проведения масштабных исследований для оптимизации параметров стимуляции в реабилитации постинсультных больных.

Ключевые слова: функциональная электростимуляция; реабилитация; инсульт; ходьба.

Для цитирования:

Скворцов Д.В., Климов Л.В., Лобуныко Д.А., Иванова Г.Е. Многоканальная функциональная электростимуляция: метод восстановления функции ходьбы у пациентов, перенёвших острое нарушение мозгового кровообращения. *Клиническая практика*. 2025;16(2):69–81. doi: 10.17816/clinpract684717 EDN: JCFLTU

Поступила 16.06.2025

Принята 18.06.2025

Опубликована online 06.07.2025

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из основных целей ранней реабилитации пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) является восстановление независимой функции ходьбы [1, 2].

Как правило, уже на ранней стадии после ОНМК развивается гемипарез, сопровождающийся нарушением ходьбы вследствие возникающей асим-

метрии как пространственных, так и временных параметров цикла шага, что существенно ограничивает возможность самостоятельного передвижения и оказывает отрицательное влияние на контроль равновесия, приводя к повышенному риску падений [3, 4].

По данным исследования биомеханики ходьбы, параметры походки у пациентов, перенёвших ин-

Multi-Channel Functional Electrostimulation: The Method of Restoring the Walking Function in Patients with a Past History of Acute Cerebrovascular Event

D.V. Skvortsov^{1, 2, 3}, L.V. Klimov¹, D.A. Lobunko¹, G.E. Ivanova^{1, 2}

¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

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

³ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

ABSTRACT

Multi-channel functional electrostimulation (MFES) represents a promising method for the rehabilitation of post-stroke patients, aimed at restoring the walking function in various periods after an acute cerebrovascular event. The review systematizes the modern concepts of using the MFES in patients with the consequences of cerebral stroke, analyzing the technical parameters of stimulation, the methodical approaches to conducting the procedures and the clinical efficiency of the method. The analysis of literature data demonstrates significant variability of MFES protocols: the stimulation frequency varies from 20 to 100 Hz, the duration of the procedure ranges from 15 to 60 minutes, the treatment course can last from 3 to 30 weeks. The main targets of stimulation are the four groups of muscles in the lower limbs — the anterior tibial muscle, the plantar flexors, the quadriceps muscle of thigh and the group of muscles on the posterior surface of thigh. The synchronization of stimulation with the walking cycle is conducted predominantly by means of contact sensors, accelerometers and electromyographic signals; modern developments include the inertial systems and the machine learning algorithms. The review presents a combined analysis of the technical aspects of MFES from the point of view of staging of motor learning and individualization of the stimulation parameters. Special attention was paid to the integration of MFES with the robotic devices, including the exoskeletons, which represents a new trend in rehabilitation. Along with the absence of the unified criteria for choosing the stimulation parameters, it is worth noting that there is a necessity of differentiated approach depending on the type of motor disorders, on the duration of the disease and on the cognitive capabilities of the patient. The analysis presented justifies the necessity of developing personalized MFES protocols and arranging a large-scale research for optimizing the stimulation parameters in the rehabilitation of post-stroke patients.

Keywords: multichannel functional electrical stimulation; stroke rehabilitation; gait; motor recovery.

For citation:

Skvortsov DV, Klimov LV, Lobunko DA, Ivanova GE. Multi-Channel Functional Electrostimulation: The Method of Restoring the Walking Function in Patients with a Past History of Acute Cerebrovascular Event. *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(2):69–81. doi: 10.17816/clinpract684717 EDN: JCFLTU

Submitted 16.06.2025

Accepted 18.06.2025

Published online 06.07.2025

сульт, имеют типичные нарушения этой функции [5–8]. Больные после перенесённого церебрального инсульта имеют меньшую скорость ходьбы, их ходьба асимметрична по многим параметрам, период опоры паретичной стороны существенно меньше такового на контралатеральной. Значительно меньше и амплитуды движений в суставах паретичной стороны [5–7]. Электромиографические (ЭМГ) исследования мышц нижних конечностей у пациентов с гемипарезом показывают изменения электрической активности мышц, что

проявляется отсутствием или снижением амплитуды и наличием преждевременных или задержанных пиков мышечной активности [8].

Одним из вариантов восстановления функции ходьбы в целом и достижения симметричности параметров шага в частности является методика повторного обучения двигательным навыкам, для чего необходимы высокоинтенсивные, повторяющиеся и специфичные тренировки в раннем периоде реабилитации после ОНМК [9]. Одним из многообещающих методов восстановления функции

ходьбы является метод функциональной электростимуляции мышц (ФЭС)¹. Именно контекст выполнения определённой функциональной задачи, как и было описано первоначально авторами метода J.H. Мое и H.W. Post [10], делает данное направление актуальным в современной реабилитации. В частности, ФЭС используется для воспроизведения образца автоматической активации мышц нижних конечностей в процессе восстановления функции ходьбы [11], и именно с этой целью используется искусственное внешнее возбуждение мышц электрическим током.

Механизм эффективности ФЭС тем не менее остаётся неясным. К примеру, в работе G.F. Santos и соавт. [12] отмечено, что ФЭС улучшает ходьбу больных с синдромом отвисающей стопы, при этом основа данного эффекта не является очевидной.

Метод МФЭС оценивается как перспективный для восстановления функции ходьбы начиная с раннего восстановительного периода церебрального инсульта и до периода резидуального неврологического дефицита. При этом в раннем восстановительном периоде, когда патологическая походка находится в стадии формирования, применение МФЭС, очевидно, может сопровождаться большей эффективностью.

Целью данного исследования является систематизация данных о применении МФЭС для восстановления функции ходьбы у больных, перенёсших церебральный инсульт.

Методология поиска источников

Для поиска источников литературы использованы базы данных PubMed, eLibrary, Google Scholar. Поиск глубиной до 10 лет производился по следующим ключевым словам и комбинациям: «инсульт», «ОНМК», «реабилитация», «ходьба», «многоканальная функциональная электростимуляция», «stroke», «rehabilitation», «gait», «multichannel functional electrical stimulation». Критериям включения в анализ соответствовали аналитические обзоры, клинические и экспериментальные исследования, рекомендации научных сообществ, полные тексты статей на русском или английском языке. Критерии исключения: клинические случаи; работы, посвящённые синдрому свисающей стопы; исследования, в которых стимуляции подвергалась только одна мышца; применение

имплантируемых систем стимуляции; иные способы ходьбы, кроме обычной, или статичное положение; стимуляция с применением тренажёров (вело- и др.); исследования методом опроса; исследования, в которых стимуляция использовалась в качестве экспериментальной переменной; работы с многоканальной постоянной стимуляцией, а также с многоканальной стимуляцией здоровых испытуемых.

КОЛИЧЕСТВО КАНАЛОВ И СТИМУЛИРУЕМЫЕ МЫШЦЫ

ФЭС впервые была применена в 1961 году V.T. Liberson и его коллегами [13] для компенсации синдрома свисающей стопы в реабилитации после инсульта. Авторы получили положительные результаты коррекции симптома отвисшей стопы у лиц после ОНМК. В дальнейшем многочисленные исследования показали, что ФЭС является эффективным методом улучшения двигательной функции [14], увеличения скорости ходьбы [15] и снижения степени выраженности спастичности после инсульта. При этом известно, что одно- или двухканальная ФЭС достаточно эффективно стимулирует тыльное сгибание голеностопного сустава, которое сопровождается уменьшением амплитуды сгибания коленного сустава и подошвенного сгибания голеностопного сустава во второй половине периода опоры, в начале периода переноса [11], снижая импульс отталкивания, генерируемый в конце периода опоры. Применение многоканальной ФЭС может скомпенсировать и дать недостающую движущую силу. В частности, в ряде исследований были отмечены положительные результаты использования МФЭС в ранней реабилитации лиц после ОНМК в контексте влияния на контроль равновесия и подвижность. В исследованиях групп Z. Tan [16] и T. Yan [17] было продемонстрировано, что использование четырёхканальной ФЭС для основных сгибателей-разгибателей бедра и голени может улучшить двигательную функцию, равновесие, способность ходить, а также выполнение повседневных действий у пациентов после ОНМК в ранний восстановительный период.

В исследовании влияния ФЭС передней большеберцовой мышцы описан эффект увеличения скорости и частоты шага [14], при этом ФЭС передней большеберцовой мышцы, длинной малоберцовой мышцы, квадрицепса и группы мышц *hamstring* в значительной степени увеличивала эффективность и скорость ходьбы [18], а вовлечение в процесс стимуляции абдуктора бедра стабилизи-

¹ Приказ Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688/?ysclid=mc8qui3cc6321811374>

ровало положение тазобедренного сустава и увеличивало необходимый контроль самостоятельной ходьбы, способствовало восстановлению равновесия [19].

Если вынести за скобки отдельную тему стимуляции при синдроме отвисающей стопы, то в остальных случаях мышцы, используемые для ФЭС, — это основные сгибатели-разгибатели голени и бедра. Во время тренировки ходьбы с помощью ФЭС основными мышцами-мишенями являются группы, представленные в табл. 1 [17, 20–25].

ОПТИМАЛЬНЫЕ ВРЕМЕННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ

К основным параметрам МФЭС можно отнести длительность одной процедуры, частоту их проведения и общую продолжительность курса. В проведённых исследованиях описываются различные временные параметры проведения. Например, рассматривалась возможность использования стимуляции от 15–30 [26] до 30–45 минут [17, 27]. В целом следует отметить, что оптимальное время использования ФЭС, например, в случае коррекции симптома отвисающей стопы у пациентов с ОНМК, может сильно варьировать. В частности, S.K. Sabut и соавт. [15] сообщают о положительных результатах при ежедневном использовании устройства в течение 20–30 минут. В некоторых исследованиях описано постепенное увеличение продолжительности сеансов (с 15 минут в первую неделю до 30–45 минут в последующие [14]), что может способствовать лучшей адаптации пациентов к электрической стимуляции и снижать риск мышечной

усталости на начальных этапах реабилитации, при этом само устройство стимуляции позиционируется как средство протезирования функции.

Что касается частоты тренировок, то в большинстве протоколов использования ФЭС рекомендуется проведение занятий не менее 5 раз в неделю [17, 28], хотя никаких обоснований авторами не приводится. В исследовании Z. Hong и соавт. [29] тренировки с ФЭС больным в хронической стадии инсульта проводились по 20 минут 3 раза в неделю в течение 7 недель с хорошим клиническим эффектом. В систематическом обзоре 2024 года [30] авторы пришли к выводу, что менее продолжительные тренировки являются более эффективными, чем длительные.

Таким образом, практика использования ФЭС чаще всего включает в себя так называемые стандартные протоколы, которые применяются независимо от периода инсульта, а именно: от 3 до 5 тренировок в неделю продолжительностью от 30 до 60 минут в зависимости от состояния пациента в течение 3–12 недель с целью улучшения параметров ходьбы, таких как скорость, равновесие, и для коррекции спастичности [14, 31]. В случае необходимости продолжительность ФЭС может достигать 6 месяцев для получения стойкого эффекта ежедневно или несколько раз в неделю [25]. Отмечается, что раннее начало ФЭС и её длительное применение имеют решающее значение для достижения оптимальных результатов.

В настоящее время наблюдается тенденция к объединению собственно МФЭС с другими технологиями тренировки ходьбы (тренировка на бе-

Таблица 1

Мышцы нижней конечности и их комбинации, используемые для функциональной электростимуляции

Источник	Стимулируемые мышцы
Allen, 2018 [20]; Aout, 2023 [21]	Передняя большеберцовая мышца имеет решающее значение для выполнения тыльного сгибания голеностопного сустава в период переноса
Allen, 2018 [20]; Aout, 2023 [21]	Подошвенные сгибатели голеностопного сустава стимулируются во второй половине периода опоры, чтобы усилить отталкивание и движение вперёд во время ходьбы
Hakansson, 2011 [22]	Изолированная стимуляция только передней большеберцовой и икроножной мышц голени
Tenniglo, 2018 [23]	Стимуляция только задней группы мышц бедра
Purohit, 2024 [24]	Четырёхглавая мышца стимулируется изолированно с целью улучшения стабильности нижней конечности
Shin, 2022 [25]	Отводящая мышца бедра и большая ягодичная мышца для поддержания вертикального положения тела во время ходьбы
Yan, 2005 [17]	Четыре мышцы одновременно (основные сгибатели-разгибатели) — передняя большеберцовая, медиальная икроножная, вся задняя группа мышц бедра и четырёхглавая мышца бедра

говой дорожке, тренировка на моторизованном велотренажёре и др.) для повышения функциональности процесса [32, 33].

РЕЖИМЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ

В настоящее время модели стимуляции, известные как последовательности переменной частоты (variable-frequency trains, VFT), имеют ряд преимуществ по сравнению с традиционными последовательностями постоянной частоты (constant-frequency trains, CFT). В частности, отмечено, что VFT усиливает изометрические [34] и неизометрические [35] параметры мышц в здоровых четырёхглавых мышцах бедра человека по сравнению с CFT аналогичной частоты, особенно когда мышцы утомлены. Помимо обеспечения улучшенной производительности скелетных мышц, VFT считаются более физиологически обоснованным паттерном стимуляции по сравнению с CFT [36].

Сложность прогнозирования эффекта ФЭС имеет множество факторов, которые трудно учитывать в реальных условиях: так, например, может существенно меняться режим работы мышцы в различные фазы движения, реакция на ФЭС также может быть различной. Для более точного воздействия разрабатываются математические модели, оперирующие доступным на сегодняшний день набором данных [12], тем не менее имеющейся информации недостаточно, и исследования необходимо продолжать.

Основные параметры ФЭС в опубликованных статьях обобщены в табл. 2 [10, 11, 14–18, 20, 22–24, 26–28, 31–33, 37–42]. Анализ параметров стимуляции выявил широкую вариативность протоколов ФЭС, применяемых различными исследователями, для разных форм и клинических стадий инсульта. Частота стимуляции варьирует от 30 до 100 Гц с преобладанием диапазона 30–40 Гц в большинстве исследований. Важно отметить, что только 8 из 22 исследований указывают силу тока. Средняя длительность процедуры составляет около 30 минут с крайними значениями от 15 до 60 минут. Примечательно, что кратность процедур колеблется от 2 до 7 в неделю (в среднем 5 сеансов), а общая продолжительность курса — от 3 до 30 недель, чаще 4–6 недель.

Синхронизация ФЭС с циклом ходьбы представляет собой критически важный аспект эффективного применения методики. Анализ литературы показывает разнообразие методов синхронизации, применяемых в различных исследованиях. Так, наиболее распространённым является использование

контактных выключателей, размещаемых в обуви пациента [14, 18, 21, 22, 37]. Контактные датчики определяют цикл шага, а далее алгоритм предполагает наличие необходимой задержки для включения того или иного канала, однако контактные датчики капризны, имеют порог срабатывания и технические недостатки, такие как дребезг и др. Более современные системы используют данные акселерометров [27, 38] или более сложных инерциальных систем [11], что позволяет повысить точность определения цикла шага. В некоторых исследованиях применяется синхронизация на основе ЭМГ-активности контралатеральной конечности [16] или собственной паретической конечности [32], а также ручная активация [10, 17]. Современные разработки включают интеграцию инерциальных сенсоров (inertial measurement unit, IMU) с алгоритмами машинного обучения [39], что потенциально может обеспечить более адаптивную и персонализированную синхронизацию стимуляции с индивидуальными особенностями патологической походки пациента.

ВНЕШНИЕ ПРИСПОСОБЛЕНИЯ ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИИ ДВИЖЕНИЯ

Полная коррекция имеющихся двигательных нарушений при ходьбе с помощью ФЭС невозможна для большинства пациентов, поэтому во время проведения стимуляции, как и в повседневной жизни, им продолжает оказываться помощь с помощью специальных технических средств, не просто помогающих движению, но и его организующих. К техническим средствам относятся как простые ортезы для удержания нормального положения голеностопного сустава [40], так и гораздо более сложно устроенные тренажёры и имитаторы ходьбы, робототехнические устройства и нейропротезы [41]. На сегодняшний день гибридный комплекс, включающий в себя экзоскелет в сочетании с ФЭС, оценивается как одна из наиболее перспективных технологий для восстановления функции ходьбы. В ряде исследований было отмечено, что использование ФЭС вызывает быстрое наступление мышечной усталости [43], что в свою очередь снижает способность мышц поддерживать или производить силу сокращения и значительно уменьшает время тренировки. Исходя из этого производились попытки комбинировать ФЭС с пассивным ортезом [44], который применялся для смягчения последствий мышечной усталости, но данные устройства не смогли обеспечить дополнительный крутящий момент, необходимый, в частности, для коленных

Таблица 2

Параметры стимуляции

Источник	Частота, Гц	Длительность одиночного импульса	Продолжительность, мин	Ток, мА	Количество в нед.	Длительность курса, нед.	Способ синхронизации
Hakansson, 2011 [22]	30	300 мс	30	-	3	12	Контактные выключатели
Tenniglo, 2018 [23]	40	125–475	-	-	3	5	Контактные выключатели
Nam, 2019 [37]	80	300	15	-	5	4	Контактные выключатели
Kojić, 2009 [27]	50	400 мкс	45	12–38	5	4	Акселерометр/ контактные выключатели
Kesar, 2010 [11]	30	300 мкс	20–30	Не указано	3–5	4	Гироскоп/гониометр Контактные выключатели
Yang, 2009 [18]	40	250 мкс	20	Не указано	5	4	Контактные выключатели
Sabut, 2010 [14]	40	300 мкс	Первая неделя: 15 Последующие недели: 30–45	20–60	5	12	Контактные выключатели
Sabut, 2011 [15]	35	280 мкс	60	-	5	12	Контактные выключатели
Tan, 2014 [16]	30	200 мкс	30	Не указано	5	3	ЭМГ контралатеральной конечности
Yan, 2005 [17]	30	300 мкс	60	20–30	5	3	Ручной триггер в фазе переноса
Bloemendaal, 2016 [26]	35	350 мкс	30	10–50	5	4	Контактные выключатели (сила)
Lee, 2013 [32]	Не указано	50 мкс	30	Не указано	5	4	ЭМГ-активность
Alon, 2011 [33]	50	250 мкс	30	Не указано	3	8	Синхропривод
Sharif, 2017 [31]	40	Не указано	20–30	Не указано	5	6	-
Dantas, 2023 [38]	-	-	30	-	2	6	Акселерометр
Purohit, 2024 [24]	20–45	450 мс	45	30–55	-	-	-
Allen, 2018 [20]	Не указано	Не указано	30	Не указано	3	6	Контактные выключатели
Ji, 2022 [39]	30–45	200–350 мкс	25	25–70	4	5	Инерционные + машинное обучение
Moe, 1962 [10]	30	0,1–0,5 мс	15	Не указано	5	6	Ручной триггер в фазе переноса
Cheng, 2010 [28]	40	200–300 мкс	30	Не указано	3	4	-
Kluding, 2013 [40]	30–50	200 мкс	30	Не указано	2	30	Контактные выключатели
Thrasher, 2006 [41]	35	300 мкс	15–30	18–110	2–5	12–18	Ручной триггер в фазе переноса
Bao, 2020 [42]	30	0,3 мс	45	15	5	8	Контактные выключатели

суставов. Автономные экзоскелеты [45, 46] могут компенсировать этот и другие моменты: в данной комбинации поддерживаемая роботизированная помощь снижает общий рабочий цикл мышечных сокращений, вызванных ФЭС, и задерживает наступление мышечной усталости во время выполнения физических упражнений с высоким крутящим моментом, таких как «сесть-встать». Кроме того, активные мышечные сокращения, вызванные ФЭС, способствуют нейропластичности, восстанавливающей утраченную функцию конечности, в отличие от экзоскелетов с электроприводом, которые осуществляют лишь пассивное движение [47].

Экзоскелеты с интегрированной ФЭС на российском медицинском рынке появились в начале 2020-х годов. Тема интеграции обсуждалась ранее [48], что привело к увеличению предложения такого рода изделий на отечественном медицинском рынке и позволило провести исследование сочетания ФЭС во время движения в экзоскелете для больных после церебрального инсульта [49, 50]. Авторами обнаружен положительный эффект для острого и раннего восстановительного периода, однако пока опыт применения таких устройств существенно ограничен.

Поскольку основной функцией экзоскелета является снижение избыточной монотонной нагрузки и тяжёлой работы со среднего медицинского персонала [51], применение дополнительных методов повышения эффективности тренировки представляется оправданным. В более поздней работе М.Т. Dantas и соавт. [38] отмечают, что ФЭС, несомненно, вносит положительный вклад при тренировке постинсультного пациента в экзоскелете, и предлагают адаптивный алгоритм стимуляции с учётом развиваемой амплитуды движений.

ЭТАПНОСТЬ ОБУЧЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫМ НАВЫКАМ

Процесс обучения двигательным навыкам можно и нужно рассматривать поэтапно [52]. И хотя на практике переходы от стадии к стадии освоения моторного навыка носят плавный характер и не всегда чётко понятно, на какой именно стадии находится пациент, можно выделить три фазы — начальную, ассоциативную и автономную.

На начальной стадии обучения двигательным навыкам, или так называемой когнитивной стадии, для освоения определённой двигательной задачи применяются различные стратегии для подбора оптимального варианта движения. Поддержка ре-

билитолога на этой стадии крайне важна и, в зависимости от выраженности дефицита у пациента, может осуществляться либо физически, либо в форме устной обратной связи [53].

При переходе к ассоциативной стадии обучения пациент демонстрирует более отточенный навык тренируемого движения. Двигательная задача выполняется с меньшей вариабельностью, пока не будет окончательно найдена оптимальная стратегия [54]. С этого момента специалист должен воздержаться от ручной поддержки, но целевая обратная связь по-прежнему актуальна. Данная обратная связь должна быть предоставлена с задержкой по отношению к двигательной задаче, чтобы избежать перекрытия с внутренней обратной связью для контроля движения [55]. После того как стратегия движения установлена, упражнения можно немного варьировать.

Автономная стадия предполагает уже в основном автоматический двигательный навык, задание следует продолжать варьировать до тех пор, пока его можно будет выполнить в любых условиях окружающей среды. На автономной стадии двигательного обучения программа уже автоматизирована: это означает, что движение может быть выполнено почти оптимально, не требуя большого внимания или концентрации [54]. На этой стадии можно более точно сосредоточиться на отдельных компонентах движения, чтобы сохранить их. Вариация упражнений, а также включение усложнений теперь необходимы для поддержания мотивации пациента [53].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ И ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В рандомизированном исследовании Z. Тап и соавт. [16] эффективный реабилитационный цикл продолжался в течение 3 недель, а улучшения могли сохраняться в течение как минимум 3 месяцев по окончании курса. Обращает на себя внимание время наступления возможного положительно-го эффекта ФЭС, например, увеличения скорости ходьбы. Отмечается, что происходит постепенное увеличение данного параметра при использовании ФЭС в течение первых 18 недель, но в дальнейшем изменений может не наблюдаться [40].

В доступной литературе исследователи не делают какого-либо акцента на клинической форме инсульта и в каком именно периоде после ОНМК лучше всего начинать тренировки. В работе Т.М. Kesar и соавт. [11] отмечается, что ФЭС применяется для восстановления утраченных или из-

менённых движений. Тем не менее наиболее эффективной считается ФЭС, которая была начата в подострой стадии инсульта, обычно в течение нескольких недель или месяцев после инсульта, поскольку этот период имеет решающее значение для максимального восстановления двигательной активности и функциональных улучшений [31]. Проведение ФЭС после 6 месяцев с момента дебюта заболевания также рассматривается эффективным, так как занятия позволяют сохранить или улучшить функцию ходьбы и мобильность, хотя скорость функциональных изменений уже не такая высокая [21]. По данным обзора Z. Hong и соавт. [29], ФЭС остаётся эффективной и у больных в хронической стадии инсульта. Показано, что можно улучшить качество ходьбы и её симметричность, применяя стимуляцию передней большеберцовой мышцы и трёхглавой мышцы голени у больных с недостаточным контролем движений голеностопного сустава. В одном из последних систематических обзоров авторы делают осторожный вывод, что ФЭС может быть более эффективной для больных именно в хронической фазе [30]. Аналогичный вывод сделан и в исследовании M.J. Nam и соавт. [37]: на основании собственных данных авторы рекомендуют ФЭС для больных в хронической стадии инсульта.

Из технических аспектов проведения ФЭС отмечается важность правильного расположения электродов на стимулируемых мышцах: для осуществления этой задачи необходимы не только знания функциональной анатомии, но и возможность индивидуального подхода в каждом конкретном случае. На данный момент времени существует общее правило для определения расположения электродов: электроды сначала помещаются над нервом(-ами), иннервирующим(-и) стимулируемую мышцу, после чего проводится стимуляция. Если полученное в результате движение является желаемым, то оно сохраняется. При наличии отрицательного результата электроды переставляются (обычно не более нескольких сантиметров), и проба повторяется, пока не будет получено желаемое движение, при этом пациент должен иметь мотивацию для проведения ФЭС [56]. Большинство производителей данного оборудования приводят стереотипные схемы расположения электродов без учёта места входа нерва, но с тем, чтобы основное брюшко мышцы оказывалось между электродами. В данном случае используется свойство применяемой стимуляции возбуждать непосредственно мышечные волокна.

ПРОБЛЕМЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ДИЗАЙНА КУРСА МФЭС

Большинство исследований ФЭС сфокусированы на одноканальной стимуляции для компенсации синдрома отвисающей стопы [20–22], при этом многоканальная стимуляция в различных вариантах признаётся более эффективной, однако применяется куда реже. Варианты её различны, но основные включают четыре группы сгибателей-разгибателей нижней конечности: четырёхглавую мышцу бедра (или её головки), заднюю группу мышц бедра (или отдельные мышцы), переднюю большеберцовую и одну или обе икроножные. Наш анализ показал, что клинических исследований МФЭС у больных после перенесённого церебрального инсульта за весь период нашего наблюдения опубликовано совсем немного, из них современных, исследующих столь важные для клинического понимания параметры стимуляции — единицы.

Длительность проведения ФЭС существенно варьирует (от 15 до 60 минут), при этом обоснования той или иной длительности авторами не приводятся. Параметры ФЭС также не сопоставляются с физической выносливостью пациентов. Очевидно, что та или иная длительность должна быть сильной для всей исследуемой группы, но это всё, что можно предположить, с учётом того, что больные с одной клинической формой и степенью гемипареза могут обладать разной толерантностью к нагрузке и, возможно, требуют разного времени проведения ФЭС. Наше предположение, что специалисты, занимающиеся проведением ФЭС, в этом вопросе остаются в плену традиционных схем лечения, где время проведения процедуры есть некая константа, не предполагающая индивидуального подхода.

Количество процедур в неделю также подвержено вариативности, в основном в пределах от 3 до 5, без какого-либо рационального обоснования. Очевидно, что это связано с организационными аспектами реабилитационного процесса, а не с физиологическим обоснованием. Тенденция к проведению 5 сеансов в неделю, как в работах J.S. Cheng [28] и T. Yan [17], может быть обусловлена привязкой к количеству рабочих дней, а не оптимальным режимом стимуляции. Для первого случая (3 дня в неделю) они идут через день (понедельник, среда, пятница), а для второго (5 дней в неделю) — все рабочие дни. Таким образом, и этот параметр фактически не связан с клинической формой или состоянием пациента.

Длительность проведения курса ФЭС варьирует от 3 до 24 недель, при этом ряд авторов отмечают, что чем более длительный курс, тем больше его эффективность [23]. Объективные критерии продолжительности того или иного курса также не определены, однако, все исследователи разделяют точку зрения, что резидуальные нарушения локомоции после инсульта требуют поддерживающих мероприятий пожизненно. Но, похоже, что разумный баланс здесь будет зависеть от очень многих факторов, включая систему организации восстановительного лечения, и пока находится в стадии поиска.

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СТИМУЛЯЦИИ

Анализ опубликованных работ показал значительную вариабельность параметров электрической стимуляции. В отношении частотного режима ФЭС большинство исследований используют постоянную частоту, что объясняется двумя обстоятельствами. Первое — устройства стимуляции с постоянной частотой технически на порядок проще и более доступны к применению [57]. Второе — методики с изменяющейся частотой не просто значительно сложнее: опыт их применения крайне ограничен, а критерии управления новой переменной (частотой) ещё менее понятны, при этом эффект снижения спастичности — один из существенных — отмечается при стимуляции током постоянной частоты [58]. Кроме этого, известно, что разные мышцы даже в нормальном состоянии имеют разную чувствительность и реакцию к изменению частоты в разные фазы активности [58], ещё меньше ответов на вопросы о различных состояниях мышц у больных, перенёсших церебральный инсульт, в зависимости от конкретной его формы. Кроме этого, необходимо отметить, что транслировать данные для здоровых мышц на мышцы с патологическими изменениями нервно-мышечной регуляции пока не представляется возможным. Ещё один существенный момент — патологическая локомоция сама по себе приводит к изменению функции мышц [57], в связи с чем причина и следствие не всегда могут быть точно дифференцированы.

Частота стимуляции в большинстве работ варьирует от 30 до 50 Гц [16, 17, 22, 27], хотя в отдельных исследованиях применяются как более низкие (20–45 Гц [24]), так и значительно более высокие (80 Гц [37]) частоты. Частота 30–50 Гц имеет определённое физиологическое обоснование [59], од-

нако для больных после инсульта, имеющих гемипарез, состояние мышц изменяется от острого к резидуальному периоду. Вопрос о том, какая частота для какого поражения мышцы и в какой период будет наилучшей, остаётся открытым.

Длительность импульса также существенно различается — от 50 мкс [32] до 450 мс [24], при этом наиболее часто используемый диапазон составляет 200–350 мкс. Длительность импульса имеет ряд обоснованных критериев [59], но чем нужно руководствоваться, определяя этот параметр для конкретной мышцы данного пациента, остаётся неясным. При прочих равных условиях более длительный импульс несёт большую энергию, но это, пожалуй, пока единственный очевидный критерий получения необходимого мышечного ответа.

Амплитуда тока, где она указана, обычно варьирует от 10–12 до 60–70 мА с индивидуальной настройкой для каждого пациента. Зачастую амплитуда вообще не указывается в исследовании, и это не ошибка авторов. Дело в том, что данный параметр слишком сильно связан с многими другими факторами, среди которых следующие: площадь используемых электродов, сама стимулируемая мышца и её состояние, толщина подкожно-жировой клетчатки, некоторые технические особенности стимулирующего канала и др. Таким образом, даже там, где амплитуда тока приводится, это может служить лишь ориентиром.

Важно отметить отсутствие единых критериев выбора параметров стимуляции для конкретных групп пациентов. Большинство протоколов разрабатывается эмпирически, без чёткого обоснования выбора тех или иных параметров. S. Chen и соавт. [30] в своей работе отмечают острую необходимость в изучении особенностей работы ФЭС с различными настройками частоты стимуляции и других параметров.

СИНХРОНИЗАЦИЯ СТИМУЛЯЦИИ С ХОДЬБОЙ

Вопрос синхронизации ФЭС с ходьбой является технически наиболее сложным. Метод контактных выключателей, который применяется в большинстве случаев, — это результат допустимого упрощения. Сами контактные датчики применяются для различных типов и конструкций, но они работают в жёстких условиях воздействия веса тела и при этом должны обладать низким порогом включения и коротким (миллисекунды) гистерезисом (возвращение в прежнее состояние при снятии нагрузки).

Данные вопросы выходят за рамки чисто медицинской темы, однако в текущем веке были предложены новые способы определения цикла шага, в частности инерционные сенсоры, которые на данный момент почти полностью заменили контактные датчики в автономных системах для коррекции отвисающей стопы. Синхроприводы возможно использовать только в роботизированных устройствах с имитацией ходьбы, что ограничивает их применение. Способы инициализации пачки стимулирующих импульсов на основе детектирования ЭМГ-активности — ещё один новый метод. С методической точки зрения его можно признать адекватным только для мышц, которые не имеют нарушений фазовой активности. В остальных случаях данный метод неприменим. Насколько точно ЭМГ-сигнал может определять временные параметры синхронизации, тоже остаётся открытым. В одной из работ [16] этот метод применяется в варианте использования на здоровой стороне для запуска ФЭС на паретичной. Такой вариант нельзя признать хорошим и применимым по причине того, что ЭМГ-активность на здоровой стороне не просто компенсаторно изменяется, но и сами циклы шага имеют существенные смещения реципрокности, т.е. смещение циклов шага относительно друг друга, которые могут достигать 10–30%. Таким образом, ошибка «определения» цикла шага становится неприемлемой. Тем не менее синхронизация от ЭМГ-активности может быть очень неплохим выбором для произвольных движений, но это уже выходит за пределы функции ходьбы. Ручной вариант включения ФЭС, пожалуй, имеет сейчас только исторический аспект в силу чрезвычайной неточности.

Несомненно, что при существенном нарушении биомеханики ходьбы может требоваться её сильная коррекция. Возможно ли таким образом добиться снижения степени двигательных расстройств, остаётся невыясненным и требует дальнейшего изучения. Насколько и для каких клинических случаев может быть полезен экзоскелет или другие устройства с интегрированной системой стимуляции, покажут результаты будущих исследований.

Этапность восстановления может служить для индивидуальной оценки текущего состояния пациента и его динамики, однако при прочих равных условиях даёт основания и к применению МФЭС с первых дней обучения пациента самостоятельным движениям.

КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТОРЫ ВЫБОРА ПАРАМЕТРОВ МФЭС

Можно констатировать, что не существует универсального протокола МФЭС, подходящего для всех пациентов после инсульта. Необходим дифференцированный подход, учитывающий несколько ключевых факторов, наиболее существенные из которых следующие.

Тип двигательного нарушения. Для пациентов преимущественно со снижением силы мышц без выраженной спастичности может быть эффективна стимуляция с параметрами, направленными на укрепление мышц и улучшение их выносливости (низкая частота 20–30 Гц, более продолжительные сеансы). У пациентов с выраженной спастичностью может быть более эффективен режим с высокой частотой стимуляции (более 50 Гц) [15, 58].

Восстановительный период после инсульта. В остром и раннем периодах восстановления МФЭС может способствовать предотвращению развития патологических двигательных стереотипов и быть ценным дополнением к традиционным методам реабилитации. В резидуальной стадии МФЭС может быть особенно полезна для преодоления плато восстановления и улучшения функциональных возможностей [30].

Когнитивные возможности пациента. Для пациентов с когнитивными нарушениями могут быть более предпочтительны системы с автоматической синхронизацией, не требующие активного участия пациента в процессе стимуляции. Для пациентов с сохранёнными когнитивными функциями могут быть эффективнее системы с биологической обратной связью, требующие активного участия пациента [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многоканальная функциональная электростимуляция считается эффективным методом восстановления функции ходьбы у больных после инсульта, однако существующие протоколы применения характеризуются значительной вариабельностью параметров без чёткого физиологического обоснования. Установлено, что рекомендуемая длительность процедур варьирует от 15 до 60 минут, частота стимуляции — от 20 до 80 Гц, а продолжительность курса — от 3 до 24 недель, при этом выбор конкретных параметров носит преимущественно эмпирический характер. Выявлена необходимость разработки дифференцированного подхода к применению МФЭС с учётом типа двигательного нарушения, периода восстановления после инсульта и когни-

тивных возможностей пациента. Определены оптимальные технические параметры стимуляции: частота 30–50 Гц, длительность импульса 200–300 мкс с индивидуальной настройкой амплитуды и обязательной синхронизацией с циклом шага паретичной конечности. Современные тенденции развития метода включают интеграцию МФЭС с робототехническими устройствами и системами биологической обратной связи, что открывает новые возможности для персонализированной реабилитации. Полученные результаты обосновывают необходимость проведения масштабных клинических исследований для стандартизации протоколов МФЭС и создания научно обоснованных рекомендаций по её применению в различных клинических ситуациях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *Д.В. Скворцов* — разработка концепции исследования, поиск и анализ литературы, написание первоначального текста статьи; *Л.В. Климов* — поиск литературы, анализ данных, редактирование и интерпретация результатов; *Д.А. Лобунько* — поиск литературы, редактирование текста и визуализация данных; *Г.Е. Иванова* — куриация проекта и обеспечение организационной поддержки. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили рукопись, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части).

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках НИР «НейроСтим 2024» [ЛОС1], рег. № ЕГИСУ НИОКТР 124031100047-5.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе неприменима, данные могут быть опубликованы в открытом доступе.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. *D.V. Skvortsov*: research concept development, literature search and analysis, writing the original draft; *L.V. Klimov*: literature search, data analysis, editing, and results interpretation; *D.A. Lobunko*: literature search, text editing, and data visualization; *G.E. Ivanova*: project supervision and organizational support. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding sources. The work was carried out as part of the R&D project “NeuroStim 2024” [LOS1] Reg. No. EGISU R&D 124031100047-5.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) while conducting this work.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, data can be published as open access.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Maeda A, Yuasa T, Nakamura K, et al. Physical performance tests after stroke: Reliability and validity. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000;79(6):519–525. doi: 10.1097/00002060-200011000-00008
2. Langhammer B, Stanghelle JK, Lindmark B. Exercise and health-related quality of life during the first year following acute stroke. A randomized controlled trial. *Brain Inj.* 2008;22(2):135–145. doi: 10.1080/02699050801895423
3. Lewek MD, Bradley CE, Wutzke CJ, Zinder SM. The relationship between spatiotemporal gait asymmetry and balance in individuals with chronic stroke. *J Appl Biomech.* 2014;30(1):31–36. doi: 10.1123/jab.2012-0208

4. Awad LN, Palmer JA, Pohlig RT, et al. Walking speed and step length asymmetry modify the energy cost of walking after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(5):416–423. doi: 10.1177/1545968314552528
5. Perry J, Burnfield JM. *Gait analysis: Normal and pathological function*. Slack Incorporated: West Deptford, NJ, USA; 2010.
6. Wang Y, Mukaino M, Ohtsuka K, et al. Gait characteristics of post-stroke hemiparetic patients with different walking speeds. *Int J Rehabil Res*. 2020;43(1):69–75. doi: 10.1097/MRR.0000000000000391
7. Skvortsov DV, Kaurkin SN, Grebenkina NV, Ivanova GE. Typical changes in gait biomechanics in patients with subacute ischemic stroke. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(5):511. doi: 10.3390/diagnostics15050511
8. Do A, Soares S, Almeida C, et al. Late physiotherapy rehabilitation changes gait patterns in post-stroke patients. *Biomed Hum Kinet*. 2017;9(1):14–18. doi: 10.1515/bhk-2017-0003
9. Veerbeek JM, van Wegen E, van Peppen R, et al. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e87987. doi: 10.1371/journal.pone.0087987
10. Moe JH, Post HW. Functional electrical stimulation for ambulation in hemiplegia. *Lancet*. 1962;82:285–288.
11. Kesar TM, Perumal R, Jancosko A, et al. Novel patterns of functional electrical stimulation have an immediate effect on dorsiflexor muscle function during gait for people poststroke. *Phys Ther*. 2010;90(1):55–66. doi: 10.2522/ptj.20090140
12. Santos GF, Jakubowitz E, Pronost N, et al. Predictive simulation of post-stroke gait with functional electrical stimulation. *Sci Rep*. 2021;11(1):21351. doi: 10.1038/s41598-021-00658-z
13. Liberson WT, Holmquest HJ, Scot D, Dow M. Functional electrotherapy: Stimulation of the peroneal nerve synchronized with the swing phase of the gait of hemiplegic patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1961;42:101–105.
14. Sabut SK, Sikdar C, Mondal R, et al. Restoration of gait and motor recovery by functional electrical stimulation therapy in persons with stroke. *Dis Rehab*. 2010;32(19):1594–1603. doi: 10.3109/09638281003599596
15. Sabut SK, Sikdar C, Kumar R, Mahadevappa M. Functional electrical stimulation of dorsiflexor muscle: Effects on dorsiflexor strength, plantarflexor spasticity, and motor recovery in stroke patients. *NeuroRehab*. 2011;29(4):393–400. doi: 10.3233/NRE-2011-0717
16. Tan Z, Liu H, Yan T, et al. The effectiveness of functional electrical stimulation based on a normal gait pattern on subjects with early stroke: A randomized controlled trial. *Biomed Res Int*. 2014;2014:545408. doi: 10.1155/2014/545408
17. Yan T, Hui-Chan CW, Li LS. Functional electrical stimulation improves motor recovery of the lower extremity and walking ability of subjects with first acute stroke: A randomized placebo-controlled trial. *Stroke*. 2005;36(1):80–85. doi: 10.1161/01.STR.0000149623.24906.63
18. Yang CY, Kim TJ, Lee JH, et al. The effect of functional electrical stimulation on the motor function of lower limb in hemiplegic patients. *J Korean Acad Rehab Med*. 2009;33(1):29–35.
19. Mercer VS, Chang SH, Williams CD, et al. Effects of an exercise program to increase hip abductor muscle strength and improve lateral stability following stroke: A single subject design. *J Geriatr Phys Ther*. 2009;32(2):50–59.
20. Allen JL, Ting LH, Kesar TM. Gait rehabilitation using functional electrical stimulation induces changes in ankle muscle coordination in stroke survivors: A preliminary study. *Front Neurol*. 2018;9:1127. doi: 10.3389/fneur.2018.01127
21. Aout T, Begon M, Jegou B, et al. Effects of functional electrical stimulation on gait characteristics in healthy individuals: A systematic review. *Sensors*. 2023;23(21):8684. doi: 10.3390/s23218684
22. Hakansson NA, Kesar T, Reisman D, et al. Effects of fast functional electrical stimulation gait training on mechanical recovery in poststroke gait. *Artif Organs*. 2011;35(3):217–220. doi: 10.1111/j.1525-1594.2011.01215.x
23. Tenniglo MJ, Buurke JH, Prinsen EC, et al. Effect of reduced afferent feedback on adaptation of walking pattern in functional electrical stimulation. *J Rehabil Med*. 2018;50(8):719–724. doi: 10.2340/16501977-2367
24. Purohit R, Varas-Diaz G, Bhatt T. Functional electrical stimulation to enhance reactive balance among people with hemiparetic stroke. *Exp Brain Res*. 2024;242(3):559–570. doi: 10.1007/s00221-023-06729-z
25. Shin HE, Kim M, Lee D, et al. Therapeutic effects of functional electrical stimulation on physical performance and muscle strength in post-stroke older adults: A review. *Ann Geriatr Med Res*. 2022;26(1):16–24. doi: 10.4235/agmr.22.0006
26. Van Bloemendaal M, Bus SA, de Boer CE, et al. Gait training assisted by multi-channel functional electrical stimulation early after stroke: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):477. doi: 10.1186/s13063-016-1604-x
27. Kojović J, Djurić-Jovčić M, Dosen S, et al. Sensor-driven four-channel stimulation of paretic leg: Functional electrical walking therapy. *J Neurosci Methods*. 2009;181(1):100–105. doi: 10.1016/j.jneumeth.2009.04.005
28. Cheng JS, Yang YR, Cheng SJ, et al. Effects of combining electric stimulation with active ankle dorsiflexion while standing on a rocker board: A pilot study for subjects with spastic foot after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(4):505–512. doi: 10.1016/j.apmr.2009.11.022
29. Hong Z, Sui M, Zhuang Z, et al. Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation on lower limbs of patients with hemiplegia after chronic stroke: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99(5):1011–1022.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2017.12.019
30. Chen S, Gao J, Zhou Y, et al. Implications of neuromuscular electrical stimulation on gait ability, balance and kinematic parameters after stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroeng Rehabil*. 2024;21(1):164. doi: 10.1186/s12984-024-01462-2
31. Sharif F, Ghulam S, Malik AN, Saeed Q. Effectiveness of Functional Electrical Stimulation (FES) versus conventional electrical stimulation in gait rehabilitation of patients with stroke. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017;27(11):703–706.
32. Lee HJ, Cho KH, Lee WH. The effects of body weight support treadmill training with power-assisted functional electrical stimulation on functional movement and gait in stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92(12):1051–1059. doi: 10.1097/PHM.0000000000000040
33. Alon G, Conroy VM, Donner TW. Intensive training of subjects with chronic hemiparesis on a motorized cycle combined with functional electrical stimulation (fes): A feasibility and safety study. *Physiother Res Int*. 2011;16(2):81–91. doi: 10.1002/pri.475
34. Binder-Macleod S, Kesar T. Catchlike property of skeletal muscle: Recent findings and clinical implications. *Muscle Nerve*. 2005;31(6):681–193. doi: 10.1002/mus.20290
35. Maladen RD, Perumal R, Wexler AS, Binder-Macleod SA. Effects of activation pattern on nonisometric human skeletal muscle performance. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;102(5):1985–1991. doi: 10.1152/jappphysiol.00729.2006
36. Garland SJ, Griffin L. Motor unit double discharges: Statistical anomaly or functional entity? *Can J Appl Physiol*. 1999;24(2):113–130. doi: 10.1139/h99-010
37. Nam MJ, Kim YJ, Tian MY, Kim MK. Effects of functional electrical stimulation during gait training on gait, balance, and lower extremity function in chronic stroke patients. *J Korean Soc Phys Med*. 2024;19(3):29–36. doi: 10.13066/kspm.2024.19.3.29
38. Dantas MT, Fernani DC, da Silva TD, et al. Gait training with functional electrical stimulation improves mobility in people post-stroke. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(9):5728. doi: 10.3390/ijerph20095728
39. Ji F, Qiu S, Liu Y, et al. A trajectory-adaptive walking assistance strategy based on functional electrical stimulation for exoskeleton to help stroke patients restore natural gait. In: 2022 IEEE/ASME International Conference on Advanced Intelligent Mechatronics (AIM). doi: 10.1109/AIM52237.2022.9863314

40. Kluding PM, Dunning K, O'Dell MW, et al. Foot drop stimulation versus ankle foot orthosis after stroke: 30-week outcomes. *Stroke*. 2013;44(6):1660–1669. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000334
41. Thrasher TA, Flett HM, Popovic MR. Gait training regimen for incomplete spinal cord injury using functional electrical stimulation. *Spinal Cord*. 2006;44(6):357–361. doi: 10.1038/sj.sc.3101864
42. Bao X, Luo JN, Shao YC, et al. Effect of functional electrical stimulation plus body weight-supported treadmill training for gait rehabilitation in patients with poststroke: a retrospective case-matched study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(1):34–40. doi: 10.23736/S1973-9087.19.05879-9
43. Bickel CS, Gregory CM, Dean JC. Motor unit recruitment during neuromuscular electrical stimulation: A critical appraisal. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111:2399–2407. doi: 10.1007/s00421-011-2128-4
44. Sharma N, Mushahwar V, Stein R. Dynamic optimization of FES and orthosis-based walking using simple models. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2014;22(1):114–126. doi: 10.1109/tnsre.2013.2280520
45. Strausser K, Kazerooni H. The development and testing of a human machine interface for a mobile medical exoskeleton. In: *2011 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems*. San Francisco, CA, USA; 2011. P. 4911–4916. doi: 10.1109/iro.2011.6095025
46. Farris RJ, Quintero HA, Murray SA, et al. A preliminary assessment of legged mobility provided by a lower limb exoskeleton for persons with paraplegia. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2014;22(3):482–490. doi: 10.1109/TNSRE.2013.2268320
47. Popovic MR, Masani K, Micera S. *Functional electrical stimulation therapy: Recovery of function following spinal cord injury and stroke*. London: Springer London; 2012. P. 105–121. doi: 10.1007/978-1-4471-2277-7_7
48. Kastalskiy IA, Khoruzhko MA, Skvortsov DV. A functional electrical stimulation system for integration in an exoskeleton. *Modern technologies in medicine*. 2018;10(3):104–109. doi: 10.17691/stm2018.10.3.12 EDN: SIPAQH
49. Lutokhin GM, Kashezhev AG, Rassulova MA, et al. Application of exoskeleton with functional electrostimulation for rebalancing of patients in acute and early recovery periods of ischemic stroke. *Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy*. 2023;100(5):5–13. doi: 10.17116/kurort20231000515 EDN: QZOLDH
50. Lutokhin GM, Kashezhev AG, Pogonchenkova IV, et al. Effectiveness and safety of robotic mechanotherapy with FES and VR in restoring gait and balance in the acute and early rehabilitation period of ischemic stroke: Prospective randomized comparative study. *Bull of Rehabil Med*. 2023;22(5):22–29. doi: 10.38025/2078-1962-2023-22-5-22-29
51. Nam YG, Lee JW, Park JW, et al. Effects of electromechanical exoskeleton-assisted gait training on walking ability of stroke patients: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100(1):26–31. doi: 10.1016/j.apmr.2018.06.020
52. Fitts PM, Posner MI. *Human performance*. Belmont: Brooks/Cole Publishing Company; 1967.
53. Freivogel S, Fries W. Motorische rehabilitation. In: Frommelt P, Lösslein H, editors. *Neuro-rehabilitation*. Berlin/Heidelberg: Springer; 2010. P. 225–266.
54. Wulf D. Motorists lernen. In: Hüter-Becker A, Dölken M, editors. *Physiotherapie in der neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme; 2010. P. 41–72.
55. Majsak MJ. Application of motor learning principles to the stroke population. *Top Stroke Rehabil*. 1996;3(2):37–59. doi: 10.1080/10749357.1996.11754113
56. Marquez-Chin C, Popovic MR. Functional electrical stimulation therapy for restoration of motor function after spinal cord injury and stroke: A review. *Biomed Eng Online*. 2020;19(1):34. doi: 10.1186/s12938-020-00773-4
57. Vitenzon AC. *Patterns of normal and pathological human walking*. Moscow: Zerkalo-M; 1998. 271 p. (In Russ.)
58. Bakhtiyar AH, Fatemy E. Does electrical stimulation reduce spasticity after stroke? A randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2008;22(5):418–425. doi: 10.1177/0269215507084008
59. Skvortsov DV, Klimov LV, Grebenkina NV. Functional electrical stimulation method: Recommended application parameters. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2024;6(3):263–279. doi: 10.36425/rehab635187 EDN: QBJAEZ

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Скворцов Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10;
ORCID: 0000-0002-2794-4912;
eLibrary SPIN: 6274-4448;
e-mail: dskvorts63@mail.ru

Соавторы:

Климов Леонид Владимирович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-1314-3388;
eLibrary SPIN: 5618-0734;
e-mail: dr.klimov@mail.ru

Лобунько Данила Александрович;

ORCID: 0009-0009-7741-2904;
eLibrary SPIN: 6226-5283;
e-mail: doctorlobunko@gmail.com

Иванова Галина Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-3180-5525;
eLibrary SPIN: 4049-4581;
e-mail: reabilivanova@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Dmitry V. Skvortsov, MD, PhD, Professor;
address: 1 Ostrovityanova st, bldg 10, Moscow, Russia, 117513;
ORCID: 0000-0002-2794-4912;
eLibrary SPIN: 6274-4448;
e-mail: dskvorts63@mail.ru

Co-authors:

Leonid V. Klimov, MD, PhD;
ORCID: 0000-0003-1314-3388;
eLibrary SPIN: 5618-0734;
e-mail: dr.klimov@mail.ru

Danila A. Lobunko;

ORCID: 0009-0009-7741-2904;
eLibrary SPIN: 6226-5283;
e-mail: doctorlobunko@gmail.com

Galina E. Ivanova, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0003-3180-5525;
eLibrary SPIN: 4049-4581;
e-mail: reabilivanova@mail.ru

Нейропатия надлопаточного нерва в сочетании с массивными разрывами вращательной манжеты плеча: клиническая картина, диагностика, лечение

О.Г. Ушкова¹, С.Ю. Доколин², А.М. Шершнева², В.И. Кузьмина²

¹ Клиника семейной медицины (Центр клинической медицины «Эвкалипт»), Воронеж, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Нейропатия надлопаточного нерва — вид патологии, который до недавнего времени считался довольно редким и наблюдался в основном у спортсменов. На самом деле данная проблема встречается достаточно часто, особенно в качестве профессионального заболевания у людей, занимающихся тяжёлым физическим трудом. Синдром сдавления надлопаточного нерва — проблема комплексная, сочетающая множество причин, приводящая к атрофии надостной и подостной мышц. Компрессия надлопаточного нерва обусловлена его сложной анатомией, наличием дополнительных костных и других образований в области вырезки лопатки, а также травматическими повреждениями вращательной манжеты плеча и ости лопатки. Существует мнение, что сокращение повреждённых надостной и подостной мышц могут вызывать контузионные изменения надлопаточного нерва, которые могут сохраняться после реконструкции вращательной манжеты плеча. В представленной работе обобщены имеющиеся данные о нейропатии надлопаточного нерва, особенно в сочетании с массивными разрывами вращательной манжеты плеча, а также о причинах возникновения, клинических проявлениях, диагностике, сравнительных результатах различных методов лечения. Проведён анализ основных результатов хирургического лечения нейропатии надлопаточного нерва, в частности артроскопической декомпрессии в сочетании с лечением патологии вращательной манжеты плеча. Анализ литературы показал, что при наличии объёмных образований, костных деформаций в области вырезки лопатки хирургическая коррекция имеет значимые положительные результаты. В случае повреждения вращательной манжеты плеча сочетание артроскопического релиза надлопаточного нерва с её реконструкцией даёт хорошие клинические результаты, способствует уменьшению болевого синдрома в послеоперационном периоде, однако значимых различий при восстановлении вращательной манжеты как с процедурой релиза, так и без неё не выявлено. Большая часть пациентов с хроническим болевым синдромом и дегенеративными изменениями могут успешно лечиться консервативно. Несмотря на то, что связь разрывов вращательной манжеты плеча и нейропатии надлопаточного нерва не вызывает сомнений, многие исследователи описывают отсутствие статистически значимой разницы в клинических результатах реконструкции вращательной манжеты плеча с проведением процедуры артроскопического релиза и без таковой. Таким образом, вероятно, следует более чётко ограничить показания к артроскопическому релизу надлопаточного нерва при его нейропатии на основании данных исследования на больших выборках пациентов.

Ключевые слова: нейропатия надлопаточного нерва; вращательная манжета; надлопаточный нерв; артроскопическая декомпрессия надлопаточного нерва.

Для цитирования:

Ушкова О.Г., Доколин С.Ю., Шершнева А.М., Кузьмина В.И. Нейропатия надлопаточного нерва в сочетании с массивными разрывами вращательной манжеты плеча: клиническая картина, диагностика, лечение. *Клиническая практика*. 2025;16(2):82–89. doi: 10.17816/clinpract660106 EDN: PLLASI

Поступила 21.02.2025

Принята 30.05.2025

Опубликована online 21.06.2025

ВВЕДЕНИЕ

Боли в плечевом суставе являются весьма распространённой ортопедической проблемой. Боль в плече является третьей по распространённости жалобой на опорно-двигательный аппарат в первичной медицинской помощи [1, 2]. Жалобы на боли, связанные непосредственно с плечевым суставом, чаще всего являются следствием

повреждения костных и хрящевых структур плечевого, акромиально-ключичного или грудино-ключичного суставов, а также вращательной манжеты плеча или других мягких тканей плечевого комплекса. Распространённость боли в плече в обществе широко варьирует и, по данным последних исследований, оставляет 16%. Показатели выше для женщин, чем для мужчин. Частота болей в плече

Suprascapular Neuropathy Combined with Massive Rotator Cuff Tears: Clinical Signs, Diagnostics, Treatment

O.G. Ushkova¹, S.Yu. Dokolin², A.M. Shershnev², V.I. Kuzmina²

¹ Family Medicine Clinic (Eucalyptus Clinical Medicine Center), Voronezh, Russia;

² Vreden National Medical Center for Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Suprascapular neuropathy is a type of disease, which up until recently was considered quite rare and observed mainly among the athletes. On the contrary, this problem is observed quite often, especially as a professional disease among the individuals involved in heavy manual labour. The syndrome of suprascapular nerve compression is a complex problem, combining a multitude of reasons and resulting in the atrophy of the supraspinal and infraspinous muscles. The compression of the suprascapular nerve is developing due to its complex anatomy, the presence of additional bony and other types of structures in the area of the scapular notch, as well as due to the traumatic lesions of the rotator cuff and of the scapular spine. There is an opinion that the contraction of the damaged supraspinal and infraspinous muscles may cause contusion-related changes in the suprascapular nerve, which may persist after the reconstruction of the rotator cuff. The provided research summarizes the data available on the suprascapular neuropathy, especially combined with massive rotator cuff tears, as well as on the reasons of its development, the clinical manifestations, the diagnostics and the comparative results for various treatment methods. An analysis was conducted of the main research results obtained using the surgical treatment for suprascapular neuropathy, in particular, the arthroscopic decompression combined with the treatment of rotator cuff abnormalities. The analysis of literature data has shown that, in case of the presence of space-occupying masses or bone deformities in the area of the scapular notch, surgical correction shows significant positive results. In case of damaged rotator cuff, the combination of arthroscopic release of the suprascapular nerve with its reconstruction provides good clinical results, promoting to the decrease of the pain syndrome during the postoperative period, however, no significant differences were reported when restoring the rotator cuff both with the release procedure and without it. Most part of the patients with chronic pain syndrome and degenerative changes can be successfully treated conservatively. Despite the fact that the relation of rotator cuff tears and suprascapular neuropathy is undoubtful, many researchers describe the absence of statistically significant difference in the clinical results of reconstructing the rotator cuff together with arranging the procedure of arthroscopic release and without it. Thus, probably, the indications to arthroscopic release of the suprascapular nerve should be clearly limited to cases of its neuropathy based on the data obtained during the research including larger samples of patients.

Keywords: suprascapular neuropathy; rotator cuff; suprascapular nerve; arthroscopic decompression of the suprascapular nerve.

For citation:

Ushkova OG, Dokolin SYu, Shershnev AM, Kuzmina VI. Suprascapular Neuropathy Combined with Massive Rotator Cuff Tears: Clinical Signs, Diagnostics, Treatment. *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(2):82–89. doi: 10.17816/clinpract660106 EDN: PLLASI

Submitted 21.02.2025

Accepted 30.05.2025

Published online 21.06.2025

варьирует от 7,7 до 62 на 1000 человек в год (среднее значения 37,8 на 1000 человек в год) [3]. Примечательно, что у 20–40% пациентов наблюдаются бессимптомные разрывы вращательной манжеты плеча, свидетельствующие о том, что структурная патология не всегда может проявляться клинически, а также нарушать функцию плечевого сустава [4]. Патология надлопаточного нерва в последнее время стала одной из распространённых причин боли и слабости в плечевом суставе [4, 5].

За последнее время опубликовано множество научных статей о встречаемости, причинах, факторах риска и возможных вариантах консервативного и хирургического лечения нейропатии надлопаточного нерва в сочетании с массивным разрывом вращательной манжеты плеча, однако единого мнения о тактике лечения, по данным литературы, не сформировано.

В представленном обзоре мы обобщили имеющиеся на сегодняшний день данные о нейропа-

тии надлопаточного нерва, особенно в сочетании с массивными разрывами вращательной манжеты плеча, а также о причинах возникновения, клинических проявлениях, диагностике, сравнительных результатах различных методов лечения.

Методология поиска источников

В настоящий обзор вошли публикации из Pubmed до 2024 года включительно. Поиск проводился по ключевым словам «надлопаточный нерв», «нейропатия надлопаточного нерва», «надлопаточная вырезка», «спиногленоидальная вырезка», «артроскопическая декомпрессия (релиз) надлопаточного нерва», «массивные разрывы вращательной манжеты плеча». Был проведён анализ основных клинических результатов хирургического лечения.

НЕЙРОПАТИЯ НАДЛОПАТОЧНОГО НЕРВА В СОЧЕТАНИИ С МАССИВНЫМ РАЗРЫВОМ ВРАЩАТЕЛЬНОЙ МАНЖЕТЫ ПЛЕЧА: ПРИЧИНЫ ПОЯВЛЕНИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Анатомические особенности

Синдром компрессии надлопаточного нерва во многом обусловлен сложным анатомическим строением самого нерва, образованного ветвями верхнего ствола плечевого сплетения [6–8], иннервирующего надостную и подостную мышцы, акромиально-ключичный сустав, кожу задней поверхности плеча. В строении надлопаточного нерва выделяют два возможных участка ущемления — область надлопаточной вырезки (рис. 1) и область спиногленоидальной вырезки [9]. Вариантная

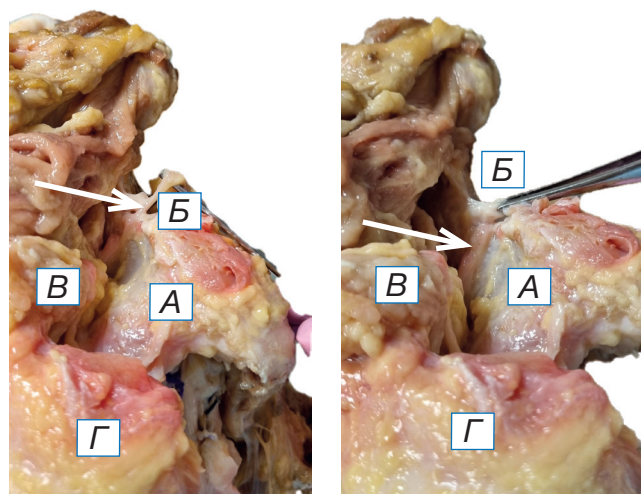


Рис. 1. Область надлопаточной вырезки. Лопатка (А), поперечная связка лопатки (Б), которая на рисунке слева рассечена, а справа — цела, отведённая надостная мышца (В), акромион (Г). Стрелкой указан надлопаточный нерв.

анатомия строения надлопаточной вырезки может являться причиной возможного сдавления надлопаточного нерва. Существует шесть типов строения надлопаточной вырезки: тип 1 — углубление; тип 2 — неглубокая V-образная вырезка; тип 3 — U-образная вырезка; тип 4 — глубокая V-образная вырезка; тип 5 — U-образная вырезка с частичным окостенением связки; тип 6 — полное окостенение поперечной связки [10]. Такая вариантная анатомия и обуславливает сложности диагностики нейропатии надлопаточного нерва, которая чаще развивается при 5-м и 6-м типах строения лопатки.

Патофизиология и причины возникновения нейропатии надлопаточного нерва

Нарушение функции плечевого сустава может быть обусловлено как поражением вращательной манжеты плеча, так и нарушением её иннервации. Выделяют два возможных уровня поражения надлопаточного нерва — проксимальный (между лестничными мышцами и точкой Эрба, т.е. место отхождения от плечевого сплетения) и дистальный (между надлопаточной вырезкой на верхнем краю лопатки и подостной мышцей). При движении плеча вперёд при наружной ротации волокна надлопаточного нерва смещаются, при этом происходит растяжение нерва: площадь его поперечного сечения уменьшается, а давление внутри нервных пучков повышается [5, 11]. Если при растяжении нерва не был превышен предел его эластичности, то нерв восстанавливает свою исходную длину, если же предел эластичности превышен, то нерв деформируется и не может восстановить исходную длину. Таким образом, ротационные повторяющиеся движения плеча являются причиной повторной травмы или компрессии надлопаточного нерва [5]. Сдавление нерва возможно также при костно-травматических изменениях и дополнительных костных образованиях лопатки, при наличии объёмных кист, опухолей в области вырезки лопатки [12–14].

В настоящее время большой интерес вызывает связь между нейропатией надлопаточного нерва и массивной ретракцией волокон при разрывах вращательной манжеты плеча. M.J. Albritton и соавт. [15] в своём исследовании обратили внимание, что медиальная ретракция сухожилия надостной мышцы резко увеличивает натяжение нерва. Установлено, что существует предел натяжения при латерализации надостной и подостной мышц при проведении оперативного лечения шва вращательной манжеты плеча, так как это может приве-

сти к избыточному натяжению ветвей надлопаточного нерва. В свою очередь, существует мнение, что у пациентов с увеличенным диапазоном движений в плечевом суставе и изолированными повреждениями подлопаточной мышцы имеется риск развития нейропатии надлопаточного нерва [16].

Клинические проявления

Клинические проявления нейропатии во многом зависят от локализации патологии и причин ущемления [9, 13]. При подробном опросе и осмотре пациента можно установить наличие нарушений кожной чувствительности в области задних отделов плеча, а также локализации боли в области лопатки, которая может усиливаться при приведении плечевой кости с одновременной её внутренней ротацией, либо при сгибании в плечевом суставе с одновременным приведением плеча, а также при повороте головы в противоположную сторону [17]. При пальпации область надостной ямки может быть резко болезненна, могут определяться положительные тесты на растяжение [18] и на приведение руки в поперечном направлении (тест, описанный Плانشе: пациента просят отвести руку назад и повернуть её внутрь, если пациент жалуется на усиление боли в задней части плеча, тест считается положительным) [19]. При осмотре также стоит обращать внимание на контралатеральную сторону: при нейропатии надлопаточного нерва наблюдается выраженная гипотрофия надостной и подостной мышц. Сдавление нерва в надлопаточной вырезке может привести к потере более 75% силы при отведении и наружной ротации [20]. При поражении нерва в области спиногленоидальной вырезки чувствительных нарушений и болевого синдрома не наблюдается, возможны лишь изолированная гипотрофия подлопаточной мышцы и слабость наружной ротации [21].

Дифференциальную диагностику данного заболевания проводят с радикулопатиями уровня C5 шейного отдела позвоночника, патологией плечевого сплетения, спинальными мышечными амиотрофиями, а также другими различными вторичными нейропатиями [19].

Диагностические методы обследования

При подозрении на патологию вращательной манжеты плеча, в том числе в сочетании с нейропатией надлопаточного нерва, для исключения костной патологии следует выполнить стандартную рентгенографию в прямой проекции, при этом к данной проекции стоит добавить снимок надло-

паточной вырезки Страйкера — снимок со специальной укладкой (пациент лежит на спине, положив ладонь повреждённой руки на лоб, а рентгеновский луч направлен под углом 15° к голове) для оценки надлопаточной вырезки и спиногленоидальной вырезки (метод Страйкера) [12].

Для исключения костной патологии лопатки также возможно выполнение компьютерной томографии, в том числе с 3D-реконструкцией, которая может показать наличие анатомических особенностей, повреждающих нерв. Так, К. Нопоки и соавт. [22] установили, что окостенение поперечной связки лопатки значительно чаще встречалось у пожилых пациентов, что, скорее, указывает на возрастные изменения. Кроме того, не было выявлено прямой корреляции между узкой вырезкой лопатки, окостенением вышеуказанной связки и нейропатией надлопаточного нерва.

Золотым стандартом исследования является магнитно-резонансная томография (МРТ) как наиболее точный метод выявления патологии мягких тканей плечевого сустава. МРТ позволяет оценить изменения (повреждения) мышц вращательной манжеты плеча, степень смещения (ретракции) сухожилий, выявить жировую дегенерацию/гипотрофию/атрофию надостной и подостной мышц, а также наличие дополнительных образований в области вырезки лопатки — ганглиозных кист, опухолей и т.п. [23, 24]. При МРТ патогномичными признаками будут отёк в области надостной и подостной мышц, жировая дегенерация, наличие жидкостных образований в области надостной вырезки лопатки [23, 25, 26].

При подозрении на синдром сдавления надлопаточного нерва стоит провести электронейромиографию (ЭНМГ). Основное отличие при нейропатии — наличие фибрилляций и патологических колебаний М-волн. ЭНМГ позволяет выявить изменения нервной проводимости и может указывать на мышечную гипотрофию, однако при дифференциальной диагностике с другими патологиями плеча может быть неэффективной. Стоит отметить, что и при длительно существующей хронической нейропатии метод ЭНМГ утрачивает свою силу [27], так как не позволяет выявить повреждения более мелких волокон либо части нерва. К тому же отрицательные результаты ЭНМГ не могут достоверно исключить диагноз нейропатии надлопаточного нерва при наличии соответствующей клинической картины [28, 29].

При установлении диагноза нейропатии надлопаточного нерва возможно проведение ультразву-

кового исследования (УЗИ) [26, 30, 31]. По данным публикаций, УЗИ — хороший метод оценки мышечных повреждений, позволяющий выявить повреждения мышечных волокон на различных уровнях, однако при проведении дифференциальной диагностики необходимо использовать МРТ-исследование.

Лечение

Консервативное лечение. Непосредственно причины самой нейропатии, а также её сочетание с другими патологическими изменениями в области плечевого сустава являются наиболее важными факторами при выборе подходящего лечения [27]. Большинство авторов склоняются к мнению, что начинать лечение нейропатии стоит консервативно, если данная патология не обусловлена патологическими процессами, требующими хирургического вмешательства [32]. Если консервативное лечение не даёт результатов, рекомендуется хирургическая декомпрессия надлопаточного нерва. Тем не менее оптимальная продолжительность неоперативного лечения остаётся неясной [33]. Данные литературы свидетельствуют о том, что консервативное лечение часто даёт неудовлетворительные результаты у пациентов с длительностью симптомов более полугода, а также у лиц с выраженной гипотрофией и атрофией мышц, с объёмными поражениями и обширными разрывами вращательной манжеты плеча.

Хирургическое лечение. Показанием к хирургическому лечению является компрессия нерва объёмными образованиями, массивными разрывами вращательной манжеты плеча, а также неэффективность консервативного лечения [32]. Доказано, что у пациентов с надлопаточной нейропатией, обусловленной сдавлением мягкими тканями, хирургическое лечение даёт лучшие результаты, и по возможности следует отдавать предпочтение артроскопическому вмешательству, а не открытым методам [18, 34]. По современным представлениям, непосредственно артроскопическое вмешательство [35–37] является золотым стандартом лечения нейропатии надлопаточного нерва [27, 36, 38], а также сопутствующей патологии вращательной манжеты плеча [23, 39, 40].

По данным современных публикаций, нет однозначного мнения, показана ли артроскопическая декомпрессия пациентам с массивными разрывами вращательной манжеты плеча. Ранее в литературе сообщалось об улучшении функциональных показателей у пациентов с массивными разрывами вращательной манжеты плеча

в сочетании с артроскопическим релизом надлопаточного нерва. L. Lafoss и соавт. [34] проанализировали результаты артроскопической декомпрессии в серии у 10 пациентов и обнаружили улучшение состояния и функций у всех пациентов. J.G. Costouros и соавт. [39] сообщили о шести пациентах с нейропатией, связанной с обширным разрывом вращательной манжеты. Авторы обнаружили стойкое улучшение функции у четырёх пациентов и частичное восстановление — у двух. В исследовании A.A. Shah и соавт. [40] у 21/24 (87,5%) пациентов наблюдались глубокая боль в задней части плеча и нейропатия надлопаточного нерва по данным ЭНМГ. После декомпрессии надлопаточного нерва у 17/24 (71%) пациентов через 9 недель после операции снизилась интенсивность боли и улучшились показатели по Шкале американских хирургов ASES. Однако в серии из 75 пациентов с обширным разрывом вращательной манжеты плеча, которым была проведена операция по восстановлению вращательной манжеты, L. Lafoss и соавт. [34] выявили сопутствующую нейропатию надлопаточного нерва с помощью ЭНМГ до операции в 29 (39%) случаях. В этой группе не выявлено статистически значимых различий между пациентами с высвобождением нерва и теми, у кого его не было.

Группы P. Collin [29] и P. Yang [41] сообщили о том, что среди пациентов с артроскопическим релизом надлопаточного нерва в сочетании со швом вращательной манжеты плеча не наблюдалось статистически более значимого снижения болевого синдрома, оцениваемого по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), по сравнению с группой пациентов без проведения артроскопического релиза надлопаточного нерва, т.е. с изолированным швом вращательной манжеты плеча. Кроме того, в группе с декомпрессией не наблюдалось значительно более выраженного улучшения по шкале оценки состояния пациентов и объёма движений в плечевом суставе UCLA по сравнению с группой без артроскопического релиза надлопаточного нерва. Результаты исследований показали, что дополнительное высвобождение надлопаточного нерва не приносит никакой пользы при артроскопической операции по восстановлению вращательной манжеты плеча и что частота возникновения нейропатии надлопаточного нерва у пациентов с разрывами задневерхней части вращательной манжеты плеча составляет 8,7%.

N.P. Sachinis и соавт. [27] провели рандомизированное контролируемое исследование, чтобы выяснить, может ли само по себе устранение разрыва быть успешным методом лечения даже у пациентов с установленной нейропатией надлопаточного нерва. Авторы не обнаружили значительных различий в улучшении функции плеча между устранением только непосредственно разрыва вращательной манжеты плеча и устранением разрыва с дополнительной опцией в виде релиза надлопаточного нерва. Кроме того, исследование показало, что функция плеча обратно пропорциональна жировой инфильтрации в области подлопаточной мышцы, которая может возникать вторично по отношению к нейропатии надлопаточного нерва.

В исследовании K. Yamacado [37] из 31 случая нейропатии надлопаточного нерва в сочетании с разрывами вращательной манжеты плеча не выявлено достоверной разницы между группами с релизом надлопаточного нерва и без него по всем измерениям при окончательном наблюдении: показатели шкал UCLA и BASH не составили статистически значимой разницы в двух группах сравнения, однако результаты показали, что артроскопический релиз надлопаточного нерва в дополнение к артроскопическому восстановлению сухожилий приводит, в конечном итоге, к выздоровлению, улучшая состояние по сравнению с предоперационным.

Исследование доктора А.Р. Гиниятова и соавт. [36] показало, что применение артроскопического релиза надлопаточного нерва в сочетании с массивным разрывом вращательной манжеты плеча значительно улучшало состояние пациентов в первые три месяца по сравнению с группой без релиза, а также наибольшую значимость методики при массивных разрывах.

В свою очередь систематический анализ A.B. Sandler и соавт. [42] показал, что релиз надлопаточного нерва при лечении надлопаточной нейропатии улучшает функциональные результаты, однако стоит уделять большее внимание клиническим симптомам и диагностике этого заболевания.

Таким образом можно заключить, что в публикациях последнего времени описываются разные результаты: в одних работах — отсутствие статистически значимой разницы в клинических результатах реконструкции вращательной манжеты плеча с проведением процедуры артроскопического релиза и без таковой, в других — положительные результаты артроскопического релиза надлопаточного нерва в сочетании со швом вращательной манжеты плеча. Стоит отметить, что выборка во всех собственных авторских исследованиях была небольшой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ литературы показал, что при изолированной нейропатии надлопаточного нерва большинство авторов склоняются к консервативному лечению, а при наличии патологии вращательной манжеты плеча все исследователи говорят о необходимости хирургического лечения. Несмотря на то, что связь нейропатии надлопаточного нерва и разрывов вращательной манжеты плеча у большинства исследователей не вызывает сомнения, а также что сочетание артроскопического релиза надлопаточного нерва с реконструкцией вращательной манжеты плеча приводит к хорошим клиническим и функциональным результатам, единого мнения об эффективности артроскопического релиза надлопаточного нерва нет. Существуют публикации, которые свидетельствуют о положительных результатах артроскопического релиза надлопаточного нерва в сочетании с массивными разрывами вращательной манжеты плеча (особенно при наличии образований в области вырезки лопатки), однако, по данным других исследователей, значимой статистической разницы между восстановлением вращательной манжеты с процедурой релиза и без таковой не выявлено. Таким образом, вероятно, следует более чётко ограничить показания к артроскопическому релизу надлопаточного нерва при его нейропатии на основании данных исследования на больших выборках пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. О.Г. Ушкова, А.М. Шершнев, В.И. Кузьмина — поиск и обзор литературы, анализ полученных данных, описание полученных результатов; С.Ю. Доколин — контроль и редактирование материалов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили рукопись, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и достоверностью любой её части).

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе неприменима, данные могут быть опубликованы в открытом доступе.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. O.G. Ushkova, A.M. Shershnev, V.I. Kuzmina: search and review of literature, analysis of the data obtained, description of the results obtained; S.Y. Dokolin: control and editing of materials. Thereby, all authors provided approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) in conducting the research and creating this paper.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing is not applicable to this work, data can be published as open access.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Doorn PF, de Schepper EI, Rozendaal RM, et al. Incidence and treatment of shoulder pain complaints in general practice: A retrospective cohort study. *Family Pract.* 2021;38(5):582–588. doi: 10.1093/fampra/cmab022
2. Crookes T, Wall C, Byrnes J, et al. Chronic shoulder pain. *Aust J Gen Pract.* 2023;52(11):753–758. doi: 10.31128/AJGP-04-23-6790
3. Lucas J, van Dorn P, Hegedus E, et al. A systematic review of the global prevalence and incidence of shoulder pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):1073. doi: 10.1186/s12891-022-05973-8
4. Hodgetts K, Walker B. Epidemiology, common diagnoses, treatments, and prognosis for shoulder pain: A review article. *Int J Osteopat Med.* 2021;42:11–19. doi: 10.1016/j.ijosm.2021.10.006
5. Stefanidi AV. Dynamic suprascapular nerve neuropathy: Pain in the scapular and shoulder. Manual diagnostics and treatment. *Manual Therapy.* 2022;4:89–100. doi: 10.54504/1684-6753-2022-4-89-100
6. Jobe CM, Phipatanakul WP, Petkovic D. Gross anatomy of the shoulder. In: *Rockwood and Matsen's the Shoulder*. Philadelphia: Saunders; 1990. P. 35–94.e4. doi: 10.1016/b978-0-323-29731-8.00002-7
7. Safran MR. Nerve injury about the shoulder in athletes, part 1: Suprascapular nerve and axillary nerve. *Am J Sports Med.* 2004;32(3):803–819. doi: 10.1177/0363546504264582
8. Callahan JD, Scully TB, Shapiro SA, Worth RM. Suprascapular nerve entrapment: A series of 27 cases. *J Neurosurg.* 1991;74(6):893–896. doi: 10.3171/jns.1991.74.6.0893
9. Архипов С.В., Лычагин А.В., Дрогин А.Р., и др. Туннельный синдром, (нейропатия) надлопаточного нерва // *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2018. № 2. С. 87–98. [Arkhipov SV, Lychagin AV, Drogin AR, et al. Impingement syndrome of the suprascapular nerve. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. 2018;(2):87–98]. doi: 10.17238/issn2226-2016.2018.2.87-97 EDN: VMVPAU
10. Rengachary SS, Burr D, Lucas S, et al. Suprascapular entrapment neuropathy: A clinical, anatomical, and comparative study. Part 2: Anatomical study. *Neurosurg.* 1979;5(4):447–451. doi: 10.1227/00006123-197910000-00007
11. Ellenbecker TS, Dines DM, Renstrom PA, Windler GS. Visual observation of apparent infraspinatus muscle atrophy in male professional tennis players. *Orthop J Sports Med.* 2020;8(10):2325967120958834. doi: 10.1177/2325967120958834
12. Kostretsis L, Theodoroudis I, Boutsiadis A, et al. Suprascapular nerve pathology: A review of the literature. *Open Orthop J.* 2017; 11:140–153. doi: 10.2174/1874325001711010140
13. Копишинская С.В., Молчанов С.А. Нейропатия надлопаточного нерва у профессиональных волейболистов // *Медицинский алфавит*. 2017;3(32):27–36. [Kopishinskaya SV, Molchanov SA. Suprascapular nerve neuropathy in professional volleyball athletes. *Medical alphabet*. 2017;3(32):27–36]. EDN: ZVGRUF
14. Fehrman DA, Orwin JF, Jennings RM. Suprascapular nerve entrapment by ganglion cysts: A report of six cases with arthroscopic findings and review of the literature. *Arthroscopy.* 1995;11(6):727–734. doi: 10.1016/0749-8063(95)90118-3
15. Albritton MJ, Graham RD, Richards RS, Basamania KJ. An anatomic study of the effects on the suprascapular nerve due to retraction of the supraspinatus muscle after a rotator cuff tear. *J Shoulder Elbow Surg.* 2003;12(5):497–500. doi: 10.1016/S1058-2746(03)00182-4
16. Warner JP, Krushell RJ, Mackest A, Gerber K. Anatomy and interconnection of the suprascapular nerve: Anatomical limitations for supraspinatus and infraspinatus muscle mobilization in the treatment of extensive rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am.* 1992;74(1):36–45. doi: 10.2106/00004623-199274010-00006
17. Moen TK, Babatunde OM, Xu SH, et al. Supra-scapular neuropathy: What does the literature show? *J Shoulder Elb Surg.* 2012;21(6):835–846. doi: 10.1016/j.jse.2011.11.033
18. Leider JD, Deriz OK, Bourdro KA, et al. Treatment of suprascapular nerve entrapment syndrome. *Orthop Rev (Pavia).* 2021;13(2):25554. doi: 10.52965/001c.25554
19. Plancher KD, Petterson SK. Posterior shoulder pain and arthroscopic decompression of the suprascapular nerve at the transverse scapular ligament. *Oper Tech Sports Med.* 2014;22(1):58–72. doi: 10.1053/j.otsm.2014.06.002
20. Al-Reduan A, Holding K, Kaclik D. “Suprascapular canal”: Anatomical and topographic description and its clinical significance in entrapment syndrome. *Ann Anat.* 2021;233:151593. doi: 10.1016/j.aanat.2020.151593
21. Strauss EJ, Kingery MT, Klein D, Manjunath AK. Evaluation and treatment of suprascapular neuropathy. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020;28(15):617–627. doi: 10.5435/JAAOS-D-19-00526

22. Honoki K, Suenaga N, Oizumi N, et al. Correlation of suprascapular notch morphology with suprascapular nerve palsy: A 3D-computed tomography study. *JSES Int.* 2023;7(2):316–323. doi: 10.1016/j.jseint.2022.12.016
23. Saran S, Shirodkar K, Gavvala SN, et al. Supraspinous fossa: Anatomy and pathology. *Indian J Radiol Imaging.* 2024;35(1):139–147. doi: 10.1055/s-0044-1787667
24. Mazal AT, Faramarzian A, Samet JD, et al. MR neurography of the brachial plexus in adult and pediatric age groups: Evolution, recent advances, and future directions. *Expert Rev Med Devices.* 2020;17(2):111–122. doi: 10.1080/17434440.2020.1719830
25. Alsabieh M, Alzahrani M, Almuhan A, Bedaiwy N. Spinglenoid notch ganglion cyst: A case report. *Cureus.* 2023;15(5):e39279. doi: 10.7759/cureus.39279
26. Deshmukh S, Sun K, Komarraju A, et al. Peripheral nerve imaging: Magnetic resonance and ultrasound correlation. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2023;31(2):181–191. doi: 10.1016/j.mric.2023.01.003
27. Sachinis NP, Boutsiadis A, Papagiannopoulos S, et al. Suprascapular neuropathy in rotator cuff tear: Protocol of a double-blind randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):554. doi: 10.1186/s13063-016-1672-y
28. Park J, Su MY, Kim YU. Accuracy of suprascapular notch cross-sectional area by MRI in the diagnosis of suprascapular nerve entrapment syndrome: A retrospective pilot study. *Korean J Anesthesiol.* 2022;75(6):496–501. doi: 10.4097/kja.22153
29. Collin P, Tresseder T, Ladermann A, et al. Suprascapular neuropathy and massive rotator cuff ruptures: A prospective electromyographic study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2014;23(1):28–34. doi: 10.1016/j.jse.2013.07.039
30. Wijntjes J, van Alfen N. Muscle ultrasound: Present state and future opportunities. *Muscle Nerve.* 2021;63(4):455–466. doi: 10.1002/mus.27081
31. Bordalo M, Arnaiz J, Yamashiro E, Al-Naimi MR. Imaging of muscle injuries: MR imaging-ultrasound correlation. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2023;31(2):163–179. doi: 10.1016/j.mric.2023.01.002
32. Bozzi F, Alabau-Rodriguez S, Barrera-Ochoa S, et al. Suprascapular neuropathy in the shoulder area: A review of current concepts. *J Clin Med.* 2020;9(8):2331. doi: 10.3390/jcm9082331
33. Von Knoch M, Frosch S, Baums MH, Lehmann W. Motor recovery of the suprascapular nerve after arthroscopic decompression in the scapular notch: A systematic review (In English, German). *Z Orthop Unfall.* 2021;159(5):546–553. doi: 10.1055/a-1128-0557
34. Lafoss L, Piper K, Lantz U. Arthroscopic suprascapular nerve release: Indications and technique. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011;20(2 Suppl):S9–S13. doi: 10.1016/j.jse.2010.12.003
35. Yang TH, Lin MH, Kuo LT, et al. Suprascapular nerve dissection offers no additional benefits in arthroscopic rotator cuff repair surgery: A systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2023;31(5):1873–1882. doi: 10.1007/s00167-022-07066-4
36. Гиниятов А.Р., Егиазарян К.А., Тамазян В.О., и др. Эффективность релиза надлопаточного нерва при артроскопическом выполнении шва в случаях посттравматического разрыва сухожилия надостной мышцы // *Политравма.* 2024. № 2. С. 16–25. [Giniyatov AR, Egiazaryan KA, Tamazyan VO, et al. Efficiency of release of supraspinatus nerve during arthroscopic repair in posttraumatic rupture of the supraspinal muscle tendon. *Polytrauma.* 2024;(2):16–25]. doi: 10.24412/1819-1495-2024-2-16-25 EDN: RTLPHYD
37. Yamacado K. Arthroscopic rotator cuff repair with or without suprascapular nerve decompression in massive rotator cuff tears. *Int Orthop.* 2019;43(10):2367–2373. doi: 10.1007/s00264-019-04356-4
38. Ma HH, Wu WT, Tsai IC, Chang KV. Does suprascapular nerve release provide additional benefits for rotator cuff repair: A systematic review and meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2022;31(11):2421–2430. doi: 10.1016/j.jse.2022.05.015
39. Costouros JG, Porramatikul M, Lie DT, Warner JJ. Reversal of suprascapular neuropathy following arthroscopic repair of massive supraspinatus and infraspinatus rotator cuff tears. *Arthroscopy.* 2007;23(11):1152–1161. doi: 10.1016/j.arthro.2007.06.014
40. Shah AA, Butler RB, Fowler R, Higgins LD. Posterior capsular rupture causing posterior shoulder instability: A case report. *Arthroscopy.* 2011;27(9):1304–1307. doi: 10.1016/j.arthro.2011.04.005
41. Yang P, Wang S, Zhang D, et al. Comparison of clinical outcomes of suprascapular nerve decompression in spino-glenoid notch in patients with massive posterior and upper rotator cuff tears and suprascapular neuropathy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):202. doi: 10.1186/s12891-021-04075-1
42. Sandler AB, Wells ME, Tran C, et al. JSES High rates of return to sport after suprascapular nerve decompression: An updated systematic review. *Rev Rep Tech.* 2024;4(4):654–661. doi: 10.1016/j.xrtr.2024.05.007

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Ушкова Оксана Геннадьевна;

адрес: Россия, 394062, Воронеж, ул. Путиловская, д. 19А;

ORCID: 0009-0003-0641-4351;

eLibrary SPIN: 4078-3170;

e-mail: ushkovaoksana@yandex.ru

Соавторы:

Доколин Сергей Юрьевич, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0003-1890-4342;

eLibrary SPIN: 1993-2304;

e-mail: sdokolin@gmail.com

Шершневы Андрей Максимович;

ORCID: 0000-0001-6623-2144;

eLibrary SPIN: 7684-4262;

e-mail: andreysersh@gmail.com

Кузьмина Владислава Игоревна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-7866-5545;

eLibrary SPIN: 9849-0036;

e-mail: tasha_777@bk.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Oksana G. Ushkova;

address: 19A Putilovskaya st, Voronezh, Russia, 394062;

ORCID: 0009-0003-0641-4351;

eLibrary SPIN: 4078-3170;

e-mail: ushkovaoksana@yandex.ru

Co-authors:

Sergei Yu. Dokolin, MD, PhD;

ORCID: 0000-0003-1890-4342;

eLibrary SPIN: 1993-2304;

e-mail: sdokolin@gmail.com

Andrey M. Shershnev;

ORCID: 0000-0001-6623-2144;

eLibrary SPIN: 7684-4262;

e-mail: andreysersh@gmail.com

Vladislava I. Kuzmina, MD, PhD;

ORCID: 0000-0001-7866-5545;

eLibrary SPIN: 9849-0036;

e-mail: tasha_777@bk.ru

Пневмонит как осложнение иммунотерапии онкологических заболеваний: сложности диагностики и лечения

Ю.С. Чижова¹, В.Д. Федотов², Е.М. Захарова¹

¹ Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер, Нижний Новгород, Россия;

² Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

АННОТАЦИЯ

Пневмонит — одно из жизнеугрожающих осложнений иммунотерапии онкологических заболеваний. Несмотря на низкую встречаемость, пневмонит оказывает значительное влияние не только на качество жизни пациентов, но и на смертность, в том числе заставляя менять схему лечения основного заболевания. Терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа является относительно новым, но хорошо зарекомендовавшим себя видом лечения злокачественных новообразований. Ожидается, что с расширением списка показаний к иммунотерапии будет расти и количество осложнений, в связи с чем становится очевидной необходимость информирования об этом врачей разного (не только онкологического) профиля. Важно поддерживать у них высокий индекс подозрительности, чтобы на ранних этапах выявлять жизнеугрожающее осложнение и назначать адекватное лечение. Известные в настоящее время исследования отечественных и зарубежных авторов по выявлению и лечению пневмонита в большинстве своём несут узконаправленный характер, рассматривая конкретный препарат иммунотерапии или конкретную локализацию опухоли. В представленной статье мы объединили и систематизировали данные разных источников, делая акцент на диагностике и терапии этого опасного осложнения.

Ключевые слова: иммунотерапия; ингибиторы контрольных точек; пневмонит; компьютерная томография.

Для цитирования:

Чижова Ю.С., Федотов В.Д., Захарова Е.М. Пневмонит как осложнение иммунотерапии онкологических заболеваний: сложности диагностики и лечения. *Клиническая практика*. 2025;16(2):90–96. doi: 10.17816/clinpract655829 EDN: ZIVDMU

Поступила 12.02.2025

Принята 21.05.2025

Опубликована online 22.06.2025

ВВЕДЕНИЕ

Пневмонит (pneumonitis, пульмонит) — это общий термин, обозначающий воспаление лёгочной ткани, которое в случае бактериальной или вирусной этиологии носит название пневмонии, а при неинфекционном характере заболевания (например, вследствие воздействия аллергических агентов, облучения или лекарственных средств) используется термин «пневмонит».

В настоящее время терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа становится всё более востребованной, при этом иммунотерапия, как и любая другая, обладает побочными эффектами. Частота встречаемости такого жизнеугрожающего осложнения, как пневмонит, невелика и составляет 3–5% при монотерапии ингибиторами PD-1 (programmed cell death protein 1 — белок запрограммированной клеточной гибели-1) и PD-L1 (programmed death-ligand 1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1), до 10% —

при комбинированной терапии, однако, согласно Американскому торакальному обществу, показатели смертности от пневмонита составляют до 35% общего количества летальных исходов [1].

ПАТОГЕНЕЗ ПНЕВМОНИТА

Клетки опухоли, по сути своей, являются чужеродным агентом, пусть и возникающим из собственных клеток [2], который иммунная система должна распознать и уничтожить. Однако, чтобы избежать гибели, опухолевые клетки вырабатывают различные механизмы защиты. Первый путь — экспрессия на поверхности цитотоксического CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 — Т-лимфоцитассоциированный протеин 4), что приводит к торможению иммунного ответа [3]. Второй путь — продуцирование лигандов PD-L1 и PD-L2, которые связываются с рецепторами PD-1 на Т-клетках, тем самым блокируя их и ограничивая иммунные реакции.

Pneumonitis as a Complication of Immunotherapy of Oncological Diseases: Difficulties in Diagnosis and Treatment

Yu.S. Chizhova¹, V.D. Fedotov², E.M. Zakharova¹

¹ Research Institute of Clinical Oncology «Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary»,
Nizhny Novgorod, Russia;

² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

Pneumonitis is one of the life-threatening complications of immunotherapy of oncological diseases. Despite the low occurrence rate, pneumonitis significantly affects not only the quality of life in the patients, but also the mortality, forcing to change the treatment scheme of the main disease. Therapy with immune checkpoint blockers is a relatively new, but well established type of oncology therapy. It is expected that, with the extension of the list of indications to immunotherapy, some growth would be observed in the number of complications, due to which it becomes necessary to inform the physicians of various (not only oncological) specialties about it. It is important for them to maintain high index of suspicion to be able to detect this life-threatening complication at the early stages and to prescribe adequate treatment. The currently known research works by national and foreign authors on the detection and treatment of pneumonitis in their majority have a strictly specialized type due to studying a specific immunotherapy medicine or a specific location of the tumor. In the present article, we have summarized and systematized the data from various sources, emphasizing on the diagnostics and therapy of this dangerous complication.

Keywords: immunotherapy; checkpoint inhibitors; pneumonitis; computed tomography.

For citation:

Chizhova YuS, Fedotov VD, Zakharova EM. Pneumonitis as a Complication of Immunotherapy of Oncological Diseases: Difficulties in Diagnosis and Treatment. *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(2):90–96. doi: 10.17816/clinpract655829 EDN: ZIVDMU

Submitted 12.02.2025

Accepted 21.05.2025

Published online 22.06.2025

Иммунотерапия направлена на отключение вышеописанных механизмов торможения иммунной системы. Прикрепляясь на раковых клетках или лимфоцитах, моноклональные антитела против иммунных контрольных точек блокируют взаимодействие между рецепторами, восстанавливая нормальную иммунную реакцию. В настоящее время для клинического использования одобрены ингибиторы PD-1 ниволумаб и пембролизумаб, ингибиторы PD-L1 атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб, антитело к CTLA-4 ипилимумаб.

Патогенез самого пневмонита до конца пока не изучен. Согласно одной из версий, на наш взгляд, наиболее состоятельной, иммунные контрольные точки участвуют не только в активации иммунного ответа, но и в предотвращении его чрезмерной активности по отношению к собственным клеткам. При иммунотерапии происходит отключение данного механизма и развитие аутоиммунных процессов.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПНЕВМОНИТА

Пневмонит как осложнение иммунотерапии развивается относительно редко, а значит, существуют обстоятельства, повышающие эту вероятность. Из различных источников литературы нами были выделены основные факторы риска: так, наиболее часто упоминаются хронические заболевания лёгких у пациентов до лечения, такие как интерстициальные заболевания лёгких, хроническая обструктивная болезнь лёгких, курение, сочетание иммунотерапии и других методов лечения [4], пожилой возраст [5], лучевая терапия в анамнезе [6]. Существует зависимость и от типа опухоли [7]: в частности, при почечно-клеточном раке и немелкоклеточном раке лёгкого частота пневмонита выше, чем при меланоме (4,4% и 1,4% соответственно). Имеет значение и сам препарат иммунотерапии: так, ингибиторы PD-1 дают более высокую частоту пневмонита по сравнению с ингибиторами PD-L1 и более высокую частоту пневмонита III или IV степени. Частота возник-

новения пневмонита не является дозозависимой [7], однако отмечается её кумулятивный характер, т.е. частота выше при длительном лечении.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПНЕВМОНИТА

В ходе анализа литературных источников установлено, что для пневмонита отсутствуют характерные клинические симптомы, при этом основными жалобами являются одышка, кашель, лихорадка и боль в груди; сложность добавляют также ранее существовавшие хронические болезни лёгких, обострения которых обладают схожей картиной.

Пневмонит определяется по следующим диагностическим параметрам, основанным на критериях, предложенных сетью клинических исследований идиопатического лёгочного фиброза (Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, IPFnet) [5]:

- 1) необъяснимое усиление одышки в течение последних 30 дней;
- 2) данные компьютерной томографии с новыми двусторонними участками уплотнения лёгочной ткани по типу консолидации или матового стекла;
- 3) отсутствие признаков лёгочной инфекции в результате диагностического введения бронхоальвеолярного лаважа, эндотрахеальной аспирации или посева мокроты в сочетании с отрицательными анализами крови на другие потенциально инфекционные патогены;
- 4) отсутствие признаков злокачественных клеток в жидкости бронхоальвеолярного лаважа для исключения лимфангитического распространения рака;
- 5) исключение левосторонней сердечной недостаточности и других возможных причин острой дыхательной недостаточности;
- 6) интервал между последним введением системной противоопухолевой терапии и появлением клинических и рентгенологических признаков менее 4 недель.

Согласно общим критериям токсичности Национального института рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE, version 5.0) [8], выделяют несколько степеней тяжести пневмонита:

- I степень — бессимптомная с отсутствием клинической картины и жалоб пациента: изменения выявляются только по результатам компьютерной томографии (КТ); показано только клиническое и диагностическое наблюдение;
- II степень — симптомы, незначительно влияющие на качество жизни пациента, требующие ограниченного медицинского вмешательства (медикаментозная терапия);

- III степень — выраженные симптомы, ограничивающие повседневные действия пациента, требуется медикаментозная и оксигенотерапия;
- IV степень — опасная для жизни дыхательная недостаточность, показано срочное медицинское вмешательство (например, трахеотомия или интубация);
- V степень — выраженная дыхательная недостаточность, смерть.

ДИАГНОСТИКА ПНЕВМОНИТА

Исследование функции лёгких является одним из ранних и чувствительных диагностических методов пневмонита, на что указывают относительное снижение функциональной жизненной ёмкости лёгких $\geq 10\%$ от исходного уровня, снижение диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO) $< 60\%$ от должного, снижение пройденного расстояния до < 300 м и десатурация $< 85\%$ к концу теста 6-минутной ходьбы.

Бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем выполняется на ранних этапах обследования, чтобы исключить альтернативные диагнозы, такие как пневмония [3]; содержание лимфоцитов $> 60\%$ может указывать на пневмонит.

Компьютерная томография высокого разрешения — золотой стандарт выявления пневмонита, оценки его прогрессирования или разрешения. Как следует из вышеуказанной классификации NCI CTCAE, v. 5.0, на I стадии заболевания рентгенологические изменения предшествуют появлению жалоб пациентов, в связи с чем важно разобраться, как выглядят изменения на КТ. К сожалению, специфических рентгенологических признаков пневмонита нет. Суммируя данные изученных нами источников, мы определили основные, наиболее часто встречающиеся паттерны, которые были классифицированы в соответствии с международной мультидисциплинарной классификацией интерстициальных пневмоний Американского торакального общества / Европейского респираторного общества (American Thoracic Society / European Respiratory Society, ATS/ERS) [9]:

- паттерн криптогенной организующей пневмонии [3] визуализируется как очаговая консолидация с субплевральным и/или перибронхиальным распределением и воздушными бронхограммами. Специфическим считается признак обратного ореола (симптом атоллы) — участки помутнения по типу матового стекла в центре и консолидацией по периферии (рис. 1);
- паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии [10] визуализируется как сливающи-

еся двусторонние помутнения по типу матового стекла и ретикулярные изменения преимущественно в периферических и нижних отделах лёгких нижних долей с выраженными тракционными бронхоэктазами и потерей объёма нижней доли. Отмечается перибронховаскулярное распределение с субплевральным сохранением нормальной лёгочной ткани (рис. 2);

- паттерн гиперчувствительного пневмонита [11] визуализируется как диффузно распространённое уплотнение лёгочной ткани по типу матового стекла с центрилобулярными узелками с «воздушными ловушками» на выдохе (рис. 3);
- паттерн острого респираторного дистресс-синдрома [10] визуализируется как диффузное или мультифокальное повышение плотности лёгочной ткани по типу матового стекла и консолидации, преимущественно с переднезадним градиентом распределения, а также как снижение объёма лёгких, дилатация бронхов и тракционные бронхоэктазы (рис. 4).

Особую сложность представляет диагностика пневмонита у пациентов с лучевой терапией органов грудной клетки в анамнезе, поскольку у них возникает другая разновидность пневмонита — лучевая. Рентгенологические признаки лучевого пневмонита: очаговая консолидация лёгочной ткани примерно в области поля высокой дозы облучения, чаще бывает односторонней, поражает меньше долей лёгкого и имеет острую границу, не соответствующую нормальной анатомии доли, в то время как лекарственно-индуцированный пневмонит имеет тенденцию быть двусторонним, поражать больше долей и реже иметь острую границу [6].

Учитывая сложности диагностики и оценки пневмонита, связанного с иммунотерапией, возникает необходимость поиска новых подходов к анализу КТ-изображений. Нами были найдены данные о работах с использованием программ искусственного интеллекта. Во время эпидемии пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией (COVID-19), разработчики обучали искусственный

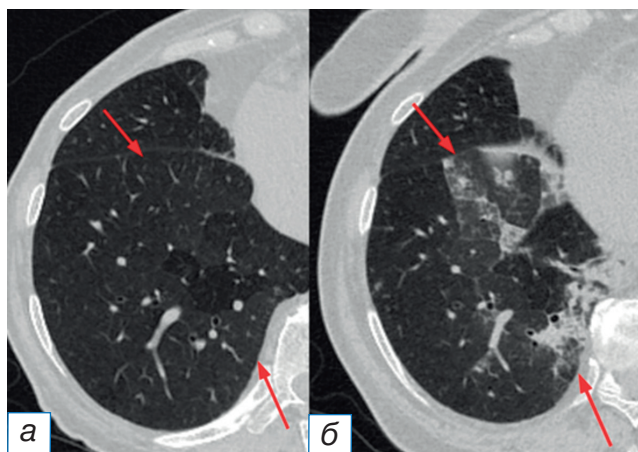


Рис. 1. Паттерн криптогенной организирующей пневмонии: до (а) и после (б) иммунотерапии (стрелки).

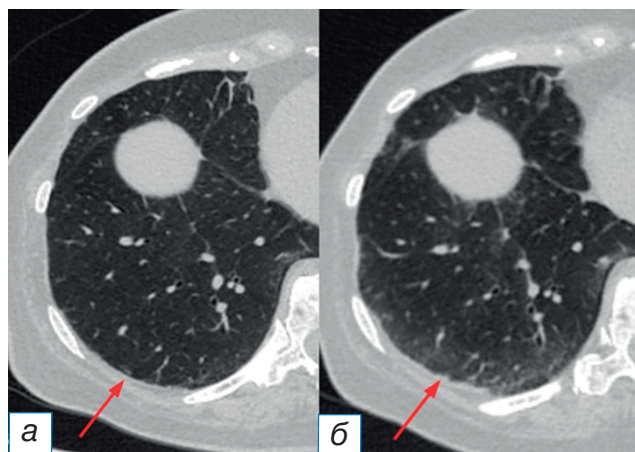


Рис. 2. Паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии: до (а) и после (б) иммунотерапии (стрелки).

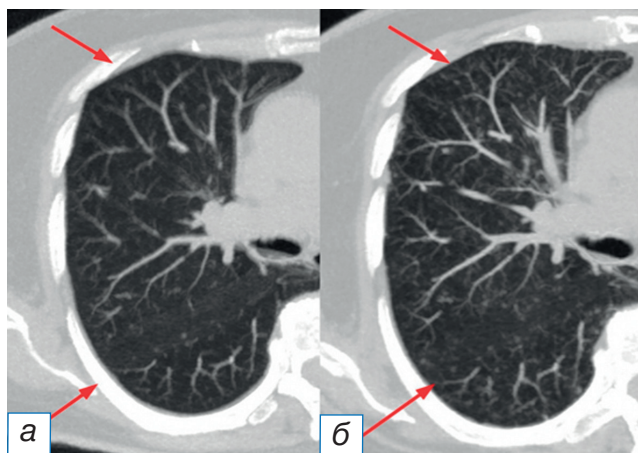


Рис. 3. Паттерн гиперчувствительного пневмонита: до (а) и после (б) иммунотерапии (стрелки).

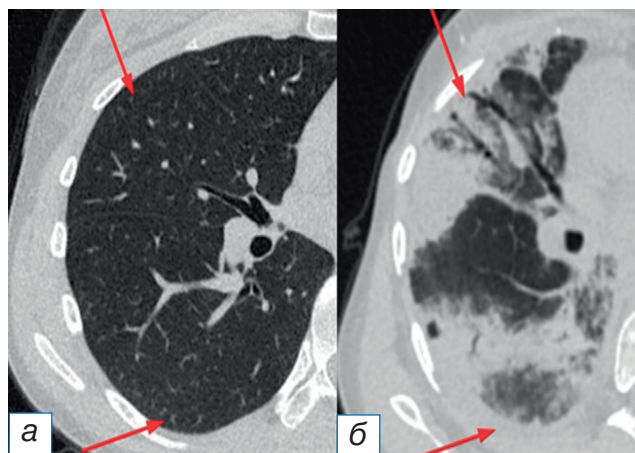


Рис. 4. Паттерн острого респираторного дистресс-синдрома: до (а) и после (б) иммунотерапии (стрелки).

интеллект распознаванию и оценке характерных изменений лёгочной ткани. Учитывая, что в основе рентгенологической картины COVID-19 лежат интерстициальные изменения, то становится возможным и распознавание пневмонита [12]. Особую ценность использования искусственного интеллекта представляет количественная оценка объёма поражённой лёгочной ткани, что позволяет отслеживать динамику заболевания. На наш взгляд, исследования в данном направлении представляют значительный интерес.

ЛЕЧЕНИЕ ПНЕВМОНИТА

Тактика лечения пневмонита во многих источниках носит общий характер. Мы объединили данные из отечественных и зарубежных источников и систематизировали в зависимости от степени тяжести.

При I степени лечение не показано, и иммунотерапия может продолжаться непрерывно. Рекомендовано регулярное наблюдение с повторными КТ грудной клетки и исследованиями функции лёгких через 3–4 недели. Если развиваются симптомы или рентгенологические изменения, которые предвещают прогрессирование заболевания, тактика лечения меняется и будет соответствовать пневмониту более высокой стадии.

При II степени рекомендуется воздержаться от иммунотерапии и начать приём пероральных глюкокортикоидов. В настоящее время нет рандомизированных клинических исследований, в которых были бы показаны однозначные подходы к дозам системных глюкокортикоидов и длительность их приёма. Так, в небольшом количестве опубликованных статей [13] фигурируют дозы глюкокортикоидов 1–2 мг/кг массы тела, длительность терапии в течение 6–8 недель, максимально до 12 недель. В отечественных руководствах рекомендуется преднизолон в дозировке 1–2 мг/кг в сутки или метилпреднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг в сутки перорально [14]. Лечение продолжается в течение 4–6 недель. Пациенты, как правило, наблюдаются амбулаторно с оценкой динамики клинической картины в течение 48 часов от начала стероидной терапии и 1–2 раза в неделю после этого. Приём глюкокортикоидов следует продолжать в начальной дозе, пока симптомы не вернутся к степени I или к исходному уровню, после чего дозировка медленно снижается в течение 6-недельного периода.

При пневмоните III и IV степени требуется госпитализация и немедленное прекращение иммунотерапии. Перед началом терапии следует выполнить бронхоскопию и анализ бронхоальвеолярного лаважа для исключения инфекционной этиологии

поражения. Большинство торакальных сообществ рекомендуют внутривенное введение метилпреднизолона или его эквивалента в высоких дозах (метилпреднизолон от 1 до 2–4 мг/кг в сутки) [15]. Показанием к оксигенотерапии является снижение сатурации до 88%.

Стоит особо отметить, что достижение клинического улучшения при терапии глюкокортикоидами служит сигналом к медленному, по крайней мере в течение 6 недель, снижению дозы препарата. В случае быстрого снижения дозы возникает рикошетный пневмонит, течение которого может быть более тяжёлым, чем при первоначальном проявлении.

Особую сложность в лечении представляет стероидрефрактерный пневмонит, который, по данным публикаций, развивается у 20–40% больных [13]. В случае развития рефрактерного пневмонита можно рассмотреть дополнительную иммуносупрессивную терапию микофенолата мофетилем, циклофосфамидом или инфликсимабом (5 мг/кг однократно) [14, 15]. Внутривенная терапия иммуноглобулином предлагается как более безопасная и эффективная, чем терапия инфликсимабом или его комбинацией с иммуноглобулином [13].

Ещё один вариант терапии — ингибитор рецепторов интерлейкина 6 тоцилизумаб, который показал хорошую эффективность в одном исследовании. Другие иммуносупрессоры, такие как микофенолата мофетил или циклофосфамид, считаются медленно действующими, в связи с чем их эффективность сомнительна.

По данным исследования [4], улучшение/разрешение пневмонита в ходе лечения достигается в 88–90% случаев: при I степени — примерно в 100%, при II степени — в 93%, при III степени и выше — в 64%. Такая статистика свидетельствует о важности выявления пневмонита на ранних стадиях. Однако, даже в случае полного излечения, общая выживаемость пациентов, перенёсших пневмонит, ниже, чем у пациентов без этого осложнения [5].

В некоторых исследованиях было обнаружено, что у пациентов, у которых появились побочные реакции, ответ на лечение был лучше, чем у пациентов без осложнений. Так, пациенты с пневмонитом достигли более высоких показателей общей частоты ответа, чем те, у кого его не было (37% против 18% соответственно) [16]. Таким образом, возобновление иммунотерапии может быть желательным, хотя общая частота побочных явлений при повторном назначении препарата выше. Согласно мнению Общества иммунотерапии рака (Society for Immunotherapy of Cancer, SITC) [17], повторный приём препарата возможен у пациентов с полно-

стью излеченным пневмонитом II степени, а также у отдельных пациентов с полностью купированным пневмонитом III степени, у которых преимущества иммунотерапии перевешивают риск рецидива осложнений. Пациенты с пневмонитом IV степени не должны проходить повторную иммунотерапию. В отечественных рекомендациях [14] допускается возобновление терапии при I и II степенях, при III и IV степенях — постоянная отмена терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ большого числа литературных источников помог выявить сложности диагностики пневмонита. Использование искусственного интеллекта для анализа КТ-исследований является, на наш взгляд, перспективным методом диагностики этого потенциально смертельного заболевания. Особую ценность представляет возможность количественной оценки поражённой лёгочной ткани для более точного отслеживания динамики заболевания.

Терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа является хорошо зарекомендовавшим себя видом лечения онкологических болезней. Ввиду того, что иммунотерапия становится всё более востребованной, в настоящее время расширяется и список показаний к ней, что, несомненно, приведёт к росту числа осложнений, а поскольку пациенты наблюдаются не только в учреждениях онкологического профиля, возникает необходимость в информировании врачей разных специализаций о данной угрозе. Важно поддерживать у них высокий индекс подозрительности, поскольку пневмонит является жизнеугрожающим осложнением, тем не менее выявленный на ранних стадиях и при соответствующей терапии он хорошо поддаётся лечению, что способствует выживаемости онкопациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Ю.С. Чижова — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; В.Д. Федотов — обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи; Е.М. Захарова — обзор публикаций по теме статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили рукопись, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части).

Этическая экспертиза. Все пациенты, данные которых включены в исследование, при поступле-

нии в стационар подписывали информированное добровольное согласие на использование результатов обследования и лечения в научных целях.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе неприменима, данные могут быть опубликованы в открытом доступе.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. Yu.S. Chizhova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; V.D. Fedotov: review of publications on the topic of the article, editing the manuscript; E.M. Zakharova: review of publications on the topic of the article. The authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors have approved the manuscript and also agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy and integrity of any part of it are appropriately reviewed and resolved).

Ethics approval. All patients whose images were included in the study signed an informed voluntary consent upon admission to the hospital to use the results of the examination and treatment for scientific purposes.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no relationships, activities or interests over the past three years related to third parties (commercial and non-commercial) whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The authors did not utilize previously published information (text, illustrations, data) in conducting the research and creating this paper.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, data can be published as open access.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rapoport BL, Shannon VR, Cooksley T, et al. Pulmonary toxicities associated with the use of immune checkpoint inhibitors: An update from the Immuno-Oncology Subgroup of the Neutropenia, Infection & Myelosuppression Study Group of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer. *Front Pharmacol.* 2021;12:743582. doi: 10.3389/fphar.2021.743582
2. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., и др. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств // *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020. Т. 8, № 1. С. 9–22. [Shubnikova EV, Bukatina TM, Velts NYu, et al. Immune response checkpoint inhibitors: New risks of a new class of antitumor agents. *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2020;8(1):9–22]. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22 EDN: EEVXR
3. Zhong L, Altan M, Shannon VR, Sheshadri A. Immune-related adverse events: Pneumonitis. *Immunotherapy*. 2020;12(4):255–269. doi: 10.1007/978-3-030-41008-7_13
4. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1 / programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):709–717. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2005
5. Fujimoto D, Kato R, Morimoto T, et al. Characteristics and prognostic impact of pneumonitis during systemic anti-cancer therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168465. doi: 10.1371/journal.pone.0168465
6. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):e371. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30409-6
7. Wu J, Hong D, Zhang X, et al. PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:44173. doi: 10.1038/srep44173
8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. *Cancer Therapy Evaluation Program*. November 27, 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
9. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Res Crit Care Med.* 2013;188(6):733–748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483st
10. Lee J. *Overview of Idiopathic Interstitial Pneumonias*. MSD Manual. Professional Edition. Available from: <https://www.msdmanuals.com/ru-ru/professional>
11. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: Radiographic patterns and clinical course. *Clin Canc Res.* 2016;22(24):6051–6060. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1320
12. Mallio CA, Napolitano A, Castiello G, et al. Deep learning algorithm trained with COVID-19 pneumonia also identifies immune checkpoint inhibitor therapy-related pneumonitis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):652. doi: 10.3390/cancers13040652
13. Li Y, Jia X, Zhang Y, et al. Risk factors and immunomodulators use in steroid-refractory checkpoint inhibitor pneumonitis. *J Immunother Canc.* 2023;11(6):e006982. doi: 10.1136/jitc-2023-006982
14. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями // *Злокачественные опухоли*. 2020. Т. 10, № 3S2-2. С. 168–199. [Protsenko SA, Antimonik NYu, Bershtein LM, et al. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events. *Malignant tumours*. 2020;10(3s2-2):168–199. (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-50 EDN: VESMSZ
15. Остроумова О.Д., Листратов А.И., Кочетков А.И., Сычев Д.А. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированных интерстициальных заболеваний легких // *Качественная клиническая практика*. 2021. № 2. С. 39–51. [Ostroumova OD, Listratov AI, Kochetkov AI, Sychev DA. Drugs associated with drug-induced interstitial lung diseases. *Good Clinical Practice*. 2021;(2):39–51]. doi: 10.37489/2588-0519-2021-2-39-51 EDN: TDNBTE
16. Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, et al. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Lung Cancer.* 2018;119:14–20. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.02.017
17. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Imm Ther Cancer.* 2021;9:e002435. doi: 10.1136/jitc-2021-002435

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Чижова Юлия Сергеевна;

адрес: Россия, 603126, Нижний Новгород,

ул. Деловая, д. 11, стр. 1;

ORCID: 0009-0002-0488-6454;

e-mail: julia.raymond.88@mail.ru

Соавторы:

Федотов Василий Дмитриевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-4307-9321;

eLibrary SPIN: 6335-6935;

e-mail: basil11@yandex.ru

Захарова Елена Михайловна, канд. мед. наук;

ORCID: 0009-0009-7032-9382;

e-mail: zelmich74@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Yuliia S. Chizhova;

address: 11 Delovaya st, bldg 1, Nizhny Novgorod,

Russia, 603126;

ORCID: 0009-0002-0488-6454;

e-mail: julia.raymond.88@mail.ru

Co-authors:

Vasily D. Fedotov, MD, PhD;

ORCID: 0000-0003-4307-9321;

eLibrary SPIN: 6335-6935;

e-mail: basil11@yandex.ru

Elena M. Zakharova, MD, PhD;

ORCID: 0009-0009-7032-9382;

e-mail: zelmich74@mail.ru

Сложности в диагностике транстиретинового амилоидоза с полинейропатией: клинический случай

Е.С. Остапчук^{1,2}, О.И. Глинин², Ю.В. Алексеева¹

¹ Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия;

² Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В клинической практике диагностирование системного транстиретинового амилоидоза (ATTR-амилоидоз) с поражением нервной и сердечно-сосудистой систем стало возможным благодаря доступности генетической диагностики и увеличению знаний о данной патологии. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай транстиретинового амилоидоза, проявляющегося полинейропатией с выраженным нейропатическим болевым синдромом, развитием грубой вегетативной недостаточности и поражением сердечно-сосудистой системы у мужчины 63 лет. Данной клинической картине, развивавшейся в течение 3 лет, сопутствовали многочисленные обращения пациента к различным специалистам — ревматологам, нейрохирургам, эндокринологам, неврологам, терапевтам, в том числе оперативные вмешательства на спинном мозге, сонной артерии и сосудах сердца. Заболевание привело к выраженной кахексии и инвалидизации пациента. **Заключение.** ATTR-амилоидоз проявляется поражением различных органов и систем, и это воспринимается врачами-специалистами в рамках своей области в отрыве от общей картины заболевания. Пациенту назначаются многочисленные исследования и симптоматические препараты, что вызывает задержку в диагностике и постановке правильного диагноза. Данный клинический случай описывает классическую форму транстиретинового амилоидоза, которая при своевременной диагностике имеет патогенетическое лечение.

Ключевые слова: транстиретиновый амилоидоз; полинейропатия; вегетативная дисфункция; ортостатическая гипотензия; клинический случай.

Для цитирования:

Остапчук Е.С., Глинин О.И., Алексеева Ю.В. Сложности в диагностике транстиретинового амилоидоза с полинейропатией: клинический случай. *Клиническая практика*. 2025;16(2):97–103. doi: 10.17816/clinpract634277 EDN: NADEAL

Поступила 13.07.2024

Принята 11.05.2025

Опубликована online 24.06.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Транстиретиновый амилоидоз (transthyretin amyloidosis, ATTR-амилоидоз) — редкое заболевание с неуклонно прогрессирующим течением вследствие накопления патологического белка транстиретина (transthyretin, TTR) в периферической нервной системе, почках, сердце, кишечнике и других органах [1–3].

Название белка «транстиретин» (transports thyroxine and retinol) связано с транспортировкой гормона щитовидной железы тироксина (T4) и ретинола при соединении с ретинолсвязывающим белком в органы-мишени для нормального функционирования. До 95% транстиретина синтезируется клетками печени и секретируется в кровь [4, 5],

остальная часть образуется в сосудистом сплетении головного мозга и пигментном эпителии сетчатки глаза и циркулирует в цереброспинальной жидкости, не попадая в кровеносное русло. Секреция TTR начинается в процессе эмбрионального развития и продолжается всю жизнь. Концентрация транстиретина в крови минимальная у новорождённых, с возрастом происходит увеличение содержания белка с постепенным снижением его уровня после 50 лет [6].

Наиболее частой причиной ATTR-амилоидоза является мутация в гене *TTR*, приводящая к нарушению вторичной и третичной структуры TTR-белка: при патологическом варианте транстиретин не воспроизводит обычную для него тетра-

Difficulties in the Diagnostics of Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: a Clinical Case Description

E.S. Ostapchuk^{1, 2}, O.I. Glinin², Yu.V. Alekseeva¹

¹ The Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen, Russia;

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: In clinical practice, diagnosing of systemic transthyretin amyloidosis (ATTR-amyloidosis) with the impairment of the nervous and cardiovascular systems became possible due to the accessibility of genetic diagnostics and due to the growth of knowledge on this disease. **CLINICAL CASE DESCRIPTION:** A clinical case is presented of transthyretin amyloidosis, manifesting as polyneuropathy with significant neuropathic pain syndrome, with the development of severe vegetative insufficiency and with the impairment of the cardiovascular system in a 63 years old male. This clinical pattern, developing for 3 years, was associated with multiple encounters of the patient to various specialists — rheumatology physicians, neurosurgery specialists, endocrinologists, neurologists, internists, including surgical interventions in the spinal cord, carotid artery and cardiac vessels. The disease has lead to the development of severe cachexia and incapacitation of the patient. **CONCLUSION:** Taking into consideration that ATTR-amyloidosis manifests with the clinical signs of lesions in various organs and systems, and this is interpreted by the specialists within the framework of their specific field apart from the general etiology of the disease. The patient gets prescribed with multiple examinations and symptomatic medications, which causes a delay in the diagnostics and in setting the correct diagnosis. This clinical case describes the classical form of transthyretin amyloidosis, which, upon timely diagnostics, has its pathogenetic therapy.

Keywords: transthyretin amyloidosis; polyneuropathy; vegetative dysfunction; orthostatic hypotension; clinical case.

For citation:

Ostapchuk ES, Glinin OI, Alekseeva YuV. Difficulties in the Diagnostics of Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: a Clinical Case Description. *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(2):97–103. doi: 10.17816/clinpract634277 EDN: NADEAL

Submitted 13.07.2024

Accepted 11.05.2025

Published online 24.06.2025

мерную форму, а образует фибриллы амилоида. Накопленный TTR-белок изменяет работу клетки с последующей её гибелью [1, 3].

Впервые клиническое течение транстиретиновой семейной амилоидной полиневропатии было описано в 1952 году португальским неврологом К. Андраде у пациентов из Северной Португалии, в последующем благодаря развитию генетической диагностики данное нейродегенеративное заболевание стало выявляться по всему миру [1, 7].

Частота проявления транстиретинового амилоидоза вариабельна в зависимости от регионов, и даже у членов одной семьи. Учитывая неполную пенетрантность, лица с патологическим геном могут жить достаточно долго без клинических проявлений заболевания [5]. Продолжительность жизни

от начала клинических проявлений до летального исхода при TTR-амилоидозе составляет в среднем 15 лет, но эти сроки могут различаться в зависимости от генотипа, возраста дебюта заболевания, клинической картины и места проживания [2].

TTR-амилоидоз представлен в двух формах [3] — приобретённой (из-за патологического накопления транстиретина дикого типа) и наследственной (более 140 вариантов мутаций в гене *TTR*).

Клинические проявления транстиретинового амилоидоза включают полинейропатию с грубым болевым синдромом; синдром карпального канала; дисфункцию вегетативной нервной системы неясной этиологии (эректильная дисфункция, ортостатическая гипотония, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, нарушение ритма

сердца); поражение сердца с увеличением стенок правого и левого желудочков при отсутствии артериальной гипертензии в сочетании с ортостатической гипотонией [1, 3, 7].

Преимущественно первым проявлением TTR-амилоидоза является полинейропатический синдром, реже — вегетативные расстройства. В 18% случаев амилоидоз поражает сердце, что приводит к нарушениям ритма, требующим постановки кардиостимулятора [1, 3].

TTR-амилоидоз считался неизлечимым заболеванием до проведения первых трансплантаций печени в 1990-х годах [1]. На сегодняшний день патогенетическое лечение транстиретинового амилоидоза с целью стабилизации TTR-тетрамеров осуществляется с помощью препаратов дифлунизала и тафамидиса [5]. Дифлунизал из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, воздействуя на участки связывания T4 на TTR, замедляет процесс амилоидогенеза [5, 8], однако, учитывая негативные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта у 57% пациентов, препарат в настоящее время не разрешён к применению (исследования продолжаются) [8]. Тафамидис стабилизирует тетрамер TTR путём связывания с тироксинсвязывающим сайтом TTR как дикого, так и мутантного типов [8, 9]. У пациентов с манифестацией клинической картины в возрасте <50 лет тафамидис уменьшал риск смертности по сравнению с пациентами без лечения на 91%, у лиц с началом заболевания ≥50 лет — на 82% [9].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

О пациенте

Больной М., 63 года, пенсионер, житель Тюмени, поступил в июне 2024 года в неврологическое отделение ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1» (ОКБ № 1 г. Тюмени) с жалобами на слабость и боли в мышцах конечностей, боли в позвоночнике, головокружение, общую слабость, частый жидкий стул, нарушение эректильной функции.

Анамнез заболевания. С 2020 года (в возрасте 59 лет) стал отмечать слабость и покалывания в верхних и нижних конечностях, выраженные боли в конечностях и позвоночнике, снижение артериального давления до 90/60 мм рт.ст., эректильную дисфункцию. С ноября 2021 года присоединились головные боли и головокружение.

В связи с сохранением болевого синдрома 25.01.2022 пациент обследован у ревматолога, па-

тологии не выявлено. За полтора года от начала клинических проявлений похудел на 20 кг. С февраля 2022 года стала беспокоить одышка при физической нагрузке: коронарография от 03.08.2022 без особенностей. В июле 2022 года проведена каротидная эндоартерэктомия справа из-за гемодинамически значимого стеноза внутренней сонной артерии до 85%.

С 19.09.2022 по 29.09.2022 находился в нейрохирургическом отделении Федерального центра нейрохирургии г. Тюмени с жалобами на боль и онемение в верхних и нижних конечностях, боль во всех отделах позвоночника. Объективно выявлены гипестезия по типу перчаток и носков, выраженный тремор в дистальных отделах верхних конечностей. Клинический анализ крови: анемия лёгкой степени (эритроциты $3,63 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 108 г/л). Магнитно-резонансная томография шейного, грудного и поясничного отдела позвоночника от 19.09.2022: артроз дугоотростчатых суставов, центральный стеноз лёгкой степени на уровне C6–C7, умеренный — на уровнях C4–C6 и Th10–Th11. Фораминальный умеренный билатеральный стеноз на уровне C4–C7. Электрокардиография от 19.09.2022: синусовый ритм с частотой 77 уд./мин, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, признаки нагрузки правого предсердия. 23.09.2022 принято решение о проведении временной эпидуральной электростимуляции спинного мозга на уровне C3–C5. Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечался слабopолжительный эффект.

С 02.11.2022 по 11.11.2022 проходил плановое лечение в кардиологическом отделении ОКБ № 1 г. Тюмени.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

07.11.2022 проведены транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование коронарной артерии. Послеоперационный период протекал без осложнений. В клиническом анализе крови сохраняется анемия (эритроциты $3,41 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 92 г/л). Эхокардиография от 11.12.2022: атеросклероз аорты, незначительная гипертрофия миокарда левого желудочка, незначительное количество жидкости в полости перикарда.

С 27.12.2022 по 04.01.2023 находился на стационарном лечении в отделении эндокринологии. При осмотре масса тела 40 кг, рост 168 см, индекс массы тела (ИМТ) $14,17 \text{ кг}/\text{м}^2$. Концентрация кортизола

в крови менее 1 мкг/дл (норма 3,7–19), адренокортикотропного гормона — 2,3 пг/мл (норма 7,2–63,8). Выставлен диагноз вторичной недостаточности коры надпочечников, рекомендован приём преднизолона в дозировке 5 мг ежедневно.

08.01.2023 доставлен бригадой скорой медицинской помощи в ОКБ № 1 г. Тюмени с артериальной гипотонией (артериальное давление 50/35 мм рт.ст.) и жалобами на выраженную слабость, покалывание и онемение в верхних и нижних конечностях, выраженное головокружение, одышку при минимальной физической нагрузке.

Клинический анализ крови: эритроциты $3,65 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 108 г/л со снижением концентрации железа до 7,7 ммоль/л. Биохимический анализ крови и общий анализ мочи без патологии. С-реактивный белок в норме. Паратиреоидный, тиреотропный, Т4 свободный, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны в норме. Кортизол в норме. Снижение тестостерона в крови до 3,1 нг/мл. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы, почек и надпочечников патологии не выявлено. Электрокардиография от 10.01.2023: синусовый ритм с частотой 89 уд./мин, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, признаки нагрузки правого предсердия, признаки гипертрофии левого желудочка. Электронейромиография от 12.01.2023: признаки сенсомоторной полинейропатии нижних конечностей, преимущественно по аксональному типу. Рентгенологическая денситометрия от 12.01.2023: в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости снижение минеральной плотности до уровня остеопороза. Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий от 13.01.2023: атеросклероз брахиоцефальных артерий, стеноз до 45–50%. Компьютерная томография органов грудной полости: признаки невыраженной смешанной эмфиземы. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии со стабильной гемодинамикой.

20.06.2023 в связи с сохранением болевого синдрома в спине и конечностях, онемения в руках и ногах повторно поступил в нейрохирургическое отделение Федерального центра нейрохирургии г. Тюмени, где повторно имплантирована система для эпидуральной электростимуляции спинного мозга на уровне С3–С5 тел позвонков.

Заключение электронейромиографического исследования верхних и нижних конечностей (прошёл самостоятельно в связи с сохранением онемения

в конечностях): признаки выраженной мотосенсорной аксонально-демиелинизирующей полинейропатии конечностей с акцентом в нижних конечностях. Амплитуда моторных и сенсорных ответов значительно снижена (>96%). Скорость распространения возбуждения по периферическим нервам снижена в руках (на 25–30%) и ногах (35–50%).

Физикальная диагностика. Масса тела 40 кг. Рост 168 см. ИМТ 14,17 кг/м². Общее состояние удовлетворительное. Частота сердечных сокращений 62/мин. Пульс ритмичный. Артериальное давление на правой руке 86/60 мм рт.ст. в горизонтальном положении, 55/40 мм рт.ст. — в вертикальном положении, на левой руке — 74/50 мм рт.ст. в вертикальном положении. Тоны сердца приглушённые, ритмичные.

Неврологический статус. Критика сохранена. Глазодвигательные нервы без особенностей. Лицо симметричное. Рефлексы орального автоматизма: хоботковый. Рефлексы с мягкого нёба и глоточный сохранены. Мышечная сила в руках проксимально 4 балла, дистально — 2–3 балла. Мышечная сила в ногах проксимально 3–4 балла, дистально — 2 балла. Мышечный тонус в конечностях снижен. Атрофия мышц гипотенора, тенора, трапециевидных мышц плеча, бёдер и голени. Фасцикулярные подёргивания мышц верхнего плечевого пояса. Рефлексы с рук живые с двух- и трёхглавой мышц, карпальные отсутствуют. Рефлексы с ног: коленный и ахиллов отсутствуют с двух сторон. Патологические стопные рефлексы отсутствуют. В позе Ромберга сенситивная атаксия. Координаторные пробы с интенцией с двух сторон. Гипестезия до верхней трети предплечья, до нижней трети бёдер. Парестезии в нижних конечностях. Функции тазовых органов контролирует.

Предварительный диагноз

Полинейропатия аксонального типа неуточнённая.

Генетическое исследование

Учитывая клиническую картину и анамнез заболевания, у пациента взята кровь для генетического исследования с целью исключения транзитеритинового амилоидоза, и 30.04.2024 методом секвенирования по Сэнгеру выявлена патогенная мутация в экзоне 2 гена *TTR* (Nm_000371.4) c.148G>A (p.Val50Met).

С целью исключения амилоидоза с лёгкой цепью амилоида (тип AL-амилоидоз) исследованы суточные анализы мочи и крови (21.06.2024): кон-

центрация иммуноглобулинов в пределах нормы, моноклональной секреции не выявлено. Проведена сцинтиграфия миокарда (21.05.2024): установлены накопления амилоидоза в сердце, степень злокачественности (Grade) III (рис. 1).

Основной диагноз

Транстретиновый амилоидоз с полинейропатией и амилоидным поражением сердца III степени, грубая сенситивная атаксия, выраженный нейропатический болевой синдром, умеренный вялый тетрапарез.

Сопутствующие диагнозы. Вторичная недостаточность коры надпочечников. Ортостатическая гипотензия. Выраженный дефицит массы тела (ИМТ 14,17 кг/м²). Аденома предстательной железы. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, синдром торакалгии, люмбоишиалгии с двусторонним стойким болевым синдромом, неполная ремиссия, хроническое рецидивирующее течение. Состояние после имплантации системы для эпидуральной электростимуляции спинного мозга от 20.06.2023. Каротидная эндартерэктомия внутренней сонной артерии от 29.07.2022. Ишемическая болезнь сердца. Атеросклероз коронарных артерий. Транслуминальная баллонная коронарная ангиопластика со стентированием правой коронарной артерии от 07.11.2022. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, контролируемая. Хроническая сердечная недостаточность I стадии, функциональный класс II.

Исход и результаты последующего наблюдения

Генетическое исследование крови, выполненное трём сыновьям пациента, ни у одного из них не обнаружило патологического варианта с.148G>A (p.Val50Met) в гене *TTR*, выявленного у отца.

Пациенту рекомендован препарат тафамидис в дозе 61 мг 1 раз в сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Транстретиновый амилоидоз — мультисистемная патология с отложением амилоида в нервной ткани, сердце, почках, глазах, желудочно-кишечном тракте. Учитывая полисистемность заболевания, амилоидоз часто маскируется под патологию внутренних органов, в связи с чем клиническая картина с доминированием тех или иных жалоб рассматривается различными специали-

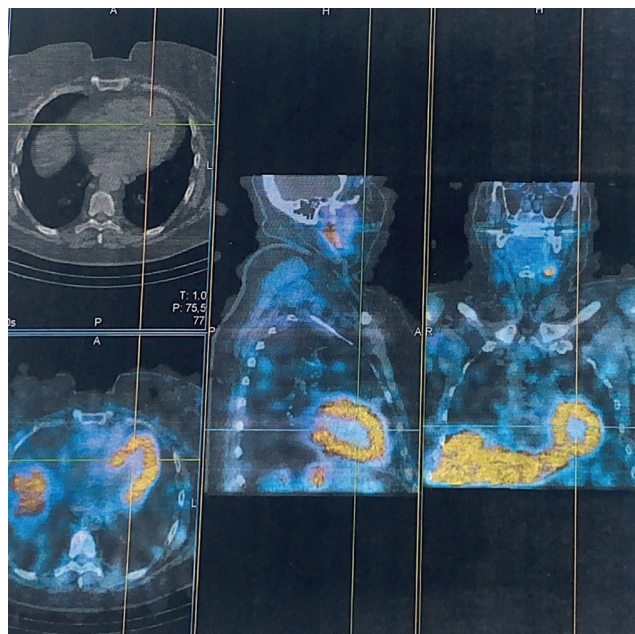


Рис. 1. Сцинтиграфия миокарда: накопление амилоидоза в сердце, III степень злокачественности (Grade).

тами (неврологами, кардиологами, эндокринологами и др.), что приводит к поздней постановке правильного диагноза, прогрессированию болезни с развитием декомпенсации органов и систем, задержке начала патогенетической терапии и, как следствие, инвалидизации пациента и снижению качества его жизни. В эндемичных районах (Португалия, Швеция, Япония, Бразилия, Кипр, Майорка, Болгария) транстретиновый амилоидоз выявляется с частотой 1:1000, а при наследственной ATTR-полинейропатии, известной в 36 странах мира, — 1:1 000 000 человек [10]. Установление правильного диагноза у пациентов с амилоидозом занимает в среднем около трёх лет [2], что связано с отсутствием наследственного анамнеза, многообразием и неспецифичностью клинических проявлений. Самые частые неврологические диагнозы, которые ставят пациентам с ATTR-амилоидозом, это полинейропатия неутонченного генеза, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, боковой амиотрофический склероз, дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника с радикулопатией и болезнь Паркинсона [2].

Ранняя диагностика ATTR-амилоидоза позволяет по жизненным показаниям до развития необратимых инвалидизирующих изменений органов и систем назначить патогенетическое лечение, направленное на предотвращение накопления амилоида. В России в настоящее время

мя зарегистрирован препарат патогенетической терапии с доказанной эффективностью Виндакель (тафамидис)¹, который избирательно связывается с транстиретиновым белком, вызывая его стабилизацию и препятствуя амилоидным отложениям [11], обуславливая тем самым значительное замедление прогрессирования неврологической симптоматики, предотвращая потерю массы тела у пациентов с ATTR-полинейропатией, что подтверждено результатами многочисленных наблюдений зарубежных авторов [8, 9, 11, 12]. В представленном клиническом случае обращает на себя внимание практически четырёхлетний отсроченный период от появления симптоматики полинейропатии и эректильной дисфункции до постановки клинического диагноза. Пациент наблюдался у эндокринологов, ревматологов, кардиологов, неврологов, ему дважды была проведена инвазивная установка эпидуральных электродов по поводу болевого синдрома. Таким образом, пациент проходил многочисленные обследования, неоднократно подвергался оперативным вмешательствам.

Приведённое наблюдение демонстрирует неуклонно прогрессирующий тип течения транстиретинового амилоидоза с дисфункцией вегетативной нервной системы в виде развития ортостатической гипотензии, эректильной дисфункции, нарушений моторики желудочно-кишечного тракта на фоне полностью сохранной когнитивной сферы. Накопление изменённого амилоида привело к дефициту массы тела, выраженному болевого синдрому в конечностях, трудности к самостоятельному передвижению и грубым вегетативным нарушениям. Вместе с тем своевременно выполненное генетическое исследование, постановка правильного диагноза и назначение лечения могли бы предотвратить инвалидизацию пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практикующим врачам необходимо помнить о ATTR-амилоидозе, своевременная генетическая диагностика которого позволяет назначить патогенетическую терапию, замедляющую прогрессирование заболевания и значительно улучшающую качество жизни пациента.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Виндакель. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=Виндакель&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&token=7e96bd09-3b25-4dcf-a2b1-79aa4abc9c58&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *Е.С. Остапчук* — обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи; *О.П. Глинин* — описание клинического случая, обзор публикаций по теме статьи; *Ю.В. Алексеева* — лечение пациента, корректировка рукописной части текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили рукопись, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части).

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие пациента на публикацию персональных данных, в том числе фотографий (с закрытием лица), в научном журнале, включая его электронную версию (дата подписания 08.07.2024). Объём публикуемых данных с пациентом согласован.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе неприменима, данные могут быть опубликованы в открытом доступе.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. *E.S. Ostapchuk*: review of publications on the topic of the article, scientific editing of the article; *O.P. Glinin*: description of the clinical case, review of publications on the topic of the article; *Yu.V. Alekseeva*: treatment of the patient, correction of the handwritten part of the text. The authors made a substantial contribution to the conception of the work,

acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Consent for publication. The authors received written informed voluntary consent from the patient to publish personal data, including photographs (with the face covered), in a scientific journal, including its electronic version (signed on 2024 July 8). The volume of published data was agreed upon with the patient.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The authors did not utilize previously published information (text, illustrations, data) in conducting the research and creating this paper.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, data can be published as open access.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адян Т.А., Поляков А.В. Наследственный транстиретиновый амилоидоз // *Нервно-мышечные болезни*. 2019. Т. 9, № 4. С. 12–25. [Adyan TA, Polyakov AV. Hereditary transthyretin amyloidosis. *Neuromuscular diseases*. 2019;9(4):12–25]. doi: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-12-25 EDN: NRNWQQ
2. Никитин С.С., Бардаков С.Н., Супонева Н.А., и др. Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транстиретинового амилоидоза с полинейропатией // *Нервно-мышечные болезни*. 2021. Т. 11, № 3. С. 12–36. [Nikitin SS, Bardakov SN, Suponeva NA, et al. Phenotypic heterogeneity and diagnostic features of transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Neuromuscular diseases*. 2021;11(3):12–36]. doi: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36 EDN: MSVKOX
3. Копишинская С.В. Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118, № 10. С. 82–89. [Kopishinskaya SV. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(10):82–89]. doi: 10.17116/jnevro201811810182 EDN: YOYQUP
4. Sekijima Y. Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(3):225–233. doi: 10.1111/jcpt.12145
5. Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: A multifaceted protein. *Biomol Concepts*. 2014;5(1):45–54. doi: 10.1515/bmc-2013-0038
6. Гудкова А.Я., Шавловский М.М., Соловьев К.В., и др. Системный транстиретиновый амилоидоз. Санкт-Петербург, 2016. 39 с. [Gudkova AY, Shavlovsky MM, Soloviev KV, et al. *Systemic transthyretin amyloidosis*. Saint Petersburg; 2016. 39 p. (In Russ.)]
7. Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(1):S14–26. doi: 10.1097/WCO.0000000000000289
8. Coelho T, Ines M, Conceicao I, et al. Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2018;91(21):e1999–e2009. doi: 10.1212/WNL.0000000000006543
9. Gundapaneni BK, Sultan MB, Keohane DJ, Schwartz JH. Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):464–468. doi: 10.1111/ene.13510
10. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2018;57(5):829–837. doi: 10.1002/mus.26034
11. Waddington Cruz M, Benson MD. A review of tafamidis for the treatment of transthyretin-related amyloidosis. *Neuro Ther*. 2015;4(2):61–79. doi: 10.1007/s40120-015-0031-3
12. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, et al. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2016;23(3):178–183. doi: 10.1080/13506129.2016.1207163

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Остапчук Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 625023, Тюмень, ул. Котовского, д. 55;
ORCID: 0000-0003-1176-4113;
eLibrary SPIN: 6877-6140;
e-mail: ostapchukes2008@mail.ru

Соавторы:

Глинин Олег Павлович;
ORCID: 0009-0007-8911-2007;
eLibrary SPIN: 9115-6700;
e-mail: Oleg_gli@mail.ru

Алексеева Юлия Валерьевна;
ORCID: 0009-0008-1477-9875;
e-mail: pozitivsuper2013@yandex.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Ekaterina S. Ostapchuk, MD, PhD;
address: 55 Kotovskogo st, Tyumen,
Russia, 625023;
ORCID: 0000-0003-1176-4113;
eLibrary SPIN: 6877-6140;
e-mail: ostapchukes2008@mail.ru

Co-authors:

Oleg P. Glinin;
ORCID: 0009-0007-8911-2007;
eLibrary SPIN: 9115-6700;
e-mail: Oleg_gli@mail.ru

Julija V. Alekseeva;
ORCID: 0009-0008-1477-9875;
e-mail: pozitivsuper2013@yandex.ru

Путь пациента к диагнозу: клинический случай болезни Помпе с поздним началом у взрослого

А.В. Ямщикова, Т.А. Бычковская

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
Новокузнецк, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Болезнь Помпе с поздним началом — редкое генетическое заболевание, относящееся к болезням накопления, основным проявлением которого является прогрессирующий миопатический синдром. Трудности диагностики связаны в основном с низкой осведомлённостью врачей-специалистов (неврологов, ортопедов, ревматологов, пульмонологов, педиатров и др.) об особенностях этого заболевания, а также с низким уровнем нозологической специфичности миопатического синдрома в целом. Особая важность ранней диагностики обусловлена существованием патогенетической терапии. Поздняя диагностика и отсроченное начало терапии ведут к меньшей выживаемости и большей частоте инвалидизации пациентов. **Описание клинического случая.** У пациентки 62 лет, много лет наблюдавшейся у неврологов с диагнозом остеохондроза, объективно был выявлен миопатический синдром, подтверждённый с помощью электронейромиографии. Обнаружено снижение активности фермента альфа-глюкозидазы, а последующее генетическое исследование позволило определить наличие мутации в гене GAA. Прослежена динамика заболевания на фоне приёма патогенетической терапии в течение 4 лет. **Заключение.** Данный клинический случай иллюстрирует многолетний путь пациентки с редким генетическим заболеванием к диагнозу и, соответственно, более позднему началу терапии.

Ключевые слова: болезнь Помпе с поздним началом; миопатия; ферментозаместительная терапия; гликогеноз II типа; болезни накопления.

Для цитирования:

Ямщикова А.В., Бычковская Т.А. Путь пациента к диагнозу: клинический случай болезни Помпе с поздним началом у взрослого. *Клиническая практика*. 2025;16(2):104–111. doi: 10.17816/clinpract678919 EDN: WSNEYP

Поступила 26.04.2025

Принята 07.06.2025

Опубликована online 24.06.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Помпе с поздним началом — редкое заболевание, которое относится к гликогенозам II типа и является наследственной болезнью накопления с аутосомно-рецессивным характером наследования. Клинические проявления болезни обусловлены накоплением гликогена в лизосомах скелетных мышц, паренхиматозных органов, нервной системы и других тканей. Накопление гликогена связано с недостаточностью фермента кислой альфа-глюкозидазы. Недостаточность фермента развивается в результате мутации гена GAA (glucosidase alpha acid), локализованного на длинном плече 17-й хромосомы.

Распространённость заболевания в разных странах колеблется от 1:40 000 до 1:300 000 [1–3]. В России болезнь Помпе входит в перечень орфанных заболеваний, распространённость её неиз-

вестна. На 2024 год в России данный диагноз установлен приблизительно 100 пациентам¹.

Большинство пациентов проходят очень долгий путь до постановки диагноза и получения патогенетической терапии. Низкий уровень диагностики связан в том числе и с недостаточной осведомлённостью врачей-педиатров и врачей-неврологов об особенностях болезни. Представление об этом заболевании должны иметь и врачи других специальностей: пульмонологи, ортопеды, ревматологи, терапевты [4]. Сложности диагностики связаны в первую очередь с большой вариабельностью возраста дебюта. Болезнь Помпе с поздним началом

¹ RG.RU [Интернет]. Невинная И. Эксперты: нужно быстрее решить вопрос с включением в неонатальный скрининг болезни Помпе // *Российская газета*. 15 апреля 2024. Режим доступа: <https://rg.ru/2024/04/15/eksperty-nuzhno-bystree-reshit-vopros-s-vkliucheniem-v-neonatalnyj-skrining-bolezni-pompe.html>

The Patient's Way to Diagnosis: A Clinical Case of Late Onset Pompe Disease in an Adult

A.V. Yamshchikova, T.A. Bychkovskaya

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Late onset Pompe disease is a rare genetic disease from the group of the accumulation diseases, the main manifestation of which is the progressive myopathic syndrome. The difficulties of diagnostics are mainly related to the low awareness of the specialized physicians (neurologists, orthopaedists, rheumatologists, pulmonologists, pediatricians etc.) on the specific features of this disease, as well as to the low level of nosological specificity of the myopathic syndrome in general. Special importance of early diagnostics is due to the existence of pathogenetic therapy. Late diagnostics and delayed initiation of therapy lead to lower survival rate and higher rate of incapacitation among the patients. **CLINICAL CASE DESCRIPTION:** The patient aged 62 years, which for many years was under the supervision by neurologists with the diagnosis of osteochondrosis, based on the objective data, actually had a myopathic syndrome that was diagnosed and confirmed using the electroneuromyography. The detected findings included a decrease in the activity of the alpha-glucosidase enzyme, while the genetic examination that followed, allowed for detecting the presence of a mutation in the GAA gene. The dynamic changes of the disease were tracked with a background of taking pathogenetic therapy for 4 years. **CONCLUSION:** This clinical case demonstrates the many years of the patient's way to being diagnosed with a rare genetic disease and, respectively, to the later initiation of therapy. The efficiency of treating the accumulation diseases directly depends on the extent of the pathological changes in the target organs, accumulated to the moment of diagnostics, which means — the earlier, the more effective.

Keywords: late onset Pompe disease; myopathy; enzyme replacement therapy; glycogenosis type II; accumulation diseases.

For citation:

Yamshchikova AV, Bychkovskaya TA. The Patient's Way to Diagnosis: A Clinical Case of Late Onset Pompe Disease in an Adult. *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(2):104–111. doi: 10.17816/clinpract678919 EDN: WSNEYP

Submitted 26.04.2025

Accepted 07.06.2025

Published online 24.06.2025

может стартовать как в детском возрасте (после 1 года), так и в пожилом. Основная проблема диагностики — неспецифичность клинических проявлений, фенотип пациентов с болезнью Помпе с поздним началом схож с большим количеством нервно-мышечных заболеваний. Так как болезнь Помпе с поздним началом относится к группе миопатий, то в клинической картине преобладают мышечная слабость и дыхательные нарушения, которые медленно прогрессируют и не имеют чёткой нозологической специфичности. Диагностика болезни Помпе основывается на скрининговом исследовании активности фермента кислой альфа-глюкозидазы²,

которое дополняется молекулярно-генетическим анализом гена GAA при выявлении снижения активности фермента [5–7].

Все пациенты с болезнью Помпе должны получать пожизненную патогенетическую ферментозаместительную терапию. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы два препарата: алглюкозидаза альфа (с 2013 года) и авалглюкозидаза альфа (с 2023 года). Авалглюкозидаза альфа, по данным клинических исследований, является более эффективным препаратом с лучшим профилем безопасности [8].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациентка Х., 1959 год рождения, работает в офисе. Обратилась в кабинет нервно-мышечных заболеваний консультативно-диагностического центра

² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рубрикатор клинических рекомендаций [Интернет]. Болезнь Помпе. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Общество специалистов по нервно-мышечным заболеваниям, 2019. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/317_1

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (НИИ КППГПЗ) в марте 2021 года с жалобами на слабость в конечностях; затруднения при любом подъёме (по лестнице, в транспорт); при вставании из положения сидя, лёжа; изменение походки; периодические судороги в икроножных мышцах; одышку при ходьбе и небольшой физической нагрузке.

Анамнез заболевания. Раннее развитие без особенностей. Со школьного возраста отмечала проблемы с физкультурой в школе: испытывала сложности при выполнении прыжков, беге (единственная «тройка» в школьные годы была по физкультуре). В возрасте примерно 45 лет (2004–2005 год) стала замечать трудности при подъёме из положения сидя на корточках, по ступеням в транспорт; стала прихрамывать. Ещё через 3 года появилось явное изменение походки. В последний год отмечает одышку. Течение заболевания прогрессирующее. У родственников подобных симптомов не было. С 30 лет периодически проходит лечение у невролога по поводу остеохондроза с кратковременным эффектом.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Объективно: сознание ясное, поведение адекватное; ориентирована в месте, времени, собственной личности. Телосложение правильное, нормостеник. Рост 172 см, вес 82 кг. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Частота дыхания 18 в минуту, хрипов в лёгких нет. При аускультации тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 75 уд./мин, артериальное давление 120/78 мм рт.ст.

Живот мягкий, безболезненный. Функции тазовых органов не нарушены.

Походка Тренделенбурга; встаёт из положения сидя, лёжа, с корточек с большим трудом, используя приёмы Говерса (слабость аксиальной мускулатуры) (рис. 1, Приложение 1).

Мускулатура. Сила мимической мускулатуры 5 баллов по шкале MRC (Medical Research

Council). Сила в проксимальных отделах рук 4–5 баллов, в разгибателях предплечий — 4 балла, в проксимальных отделах нижних конечностей — 3–4 балла; больше снижена сила разгибателей и приводящих мышц бёдер, разгибателей голеней. Визуально мышечных атрофий, крыловидных лопаток нет.

Рефлексы. Тонус в руках и ногах снижен, сухожильные рефлексы с рук и ног снижены, патологических знаков нет. Брюшные рефлексы снижены (дряблая передняя брюшная стенка), чувствительных нарушений нет. В позе Ромберга устойчива, координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

Характерные жалобы и данные неврологического осмотра позволили заподозрить первично-мышечное заболевание.

Выставлен предварительный диагноз: «Миопатический синдром неясного генеза».

Клинические анализы крови и мочи без особенностей, отмечается периодическое повышение креатинфосфокиназы (КФК) от 300 до 500–600 Ед/л.

Данные стимуляционной электронейромиографии, выполненной в день обращения в клинику НИИ КППГПЗ в марте 2021 года: проведение импульса по нервам верхних и нижних конечностей не нарушено. При игольчатой электромиографии в мышцах верхних и нижних конечностей регистрируется единичная спонтанная активность в проксимальных мышцах, потенциалы двигательных единиц в дистальных мышцах не изменены, в проксимальных мышцах рук (в дельтовидной) и ног (четырёхглавая, приводящая мышца бедра) потенциалы двигательных единиц с умеренной перестройкой по мышечному типу в виде уменьшения средней длительности (рис. 2).

Молекулярно-генетическое исследование. В марте 2021 года взята кровь для исследования сухого пятна: активность альфа-1,4-глюкозидазы 0,36 мкмоль/л в час (норма >2,32).

Методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS; NGS-панель) в гене GAA выявлены патогенные нуклеотидные варианты chr17:78078341T>G и chr17:78078692T>G в гетерозиготном состоянии. Исследование выполнено в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики Центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, результаты получены в мае 2021 года.

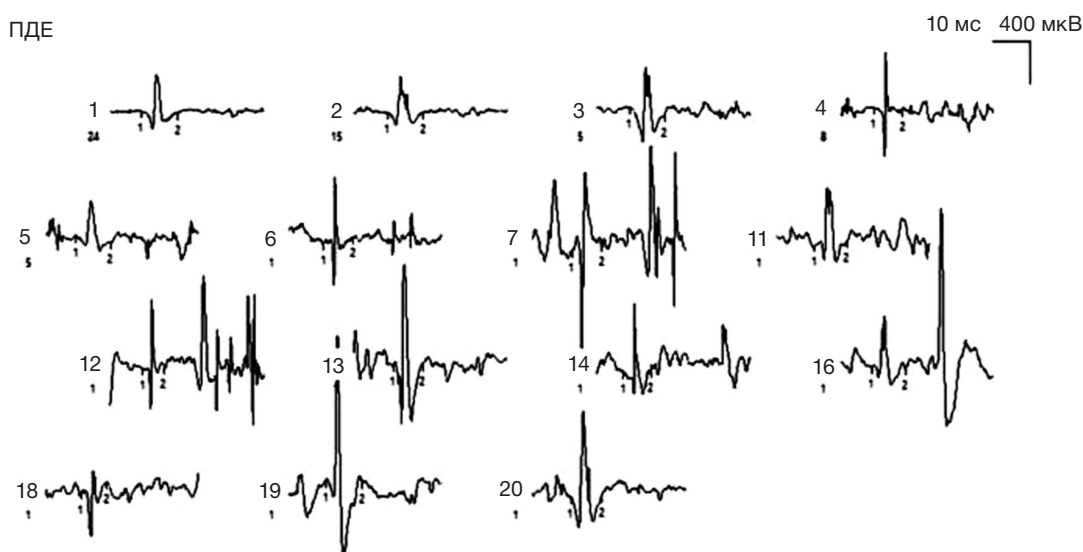


Рис. 1. Приём Говерса при вставании.

Quantitative EMG

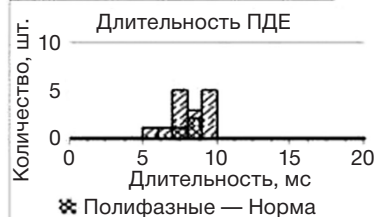
Adductor femoris, Obturatorius, L2-L4

ПДЕ



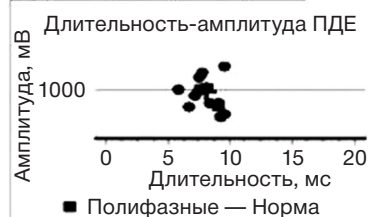
Длительность ПДЕ

	Мин. длит., мс	Макс. длит., мс	Средн. длит., мс	Ста-дия	Кол-во ПДЕ
Все	5,8	9,48	8,08		15
Н/ф	5,8	9,48	8,05		12
П/ф	7,52	8,98	8,19		3



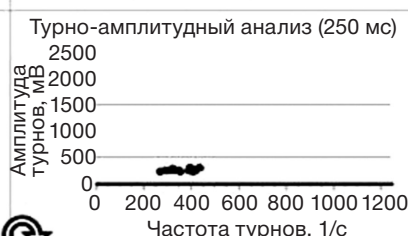
Амплитуда ПДЕ

	Мин. ампл., мкВ	Макс. ампл., мкВ	Средн. ампл., мкВ	Поли-фазн., %
Все	457	2057	940	20,0
Н/ф	457	2057	949	
П/ф	639	1075	905	



Интерпретация

Параметр	Значение
Фибрилл.	Единичные
ПОВ	Нет
Фасцикул.	Нет
Ампл. ПДЕ	В норме
Длит. ПДЕ	Значительно уменьшена
Полифазия ПДЕ	Нет
Вид интерф. паттерна	Насыщенный сниженный
Паттерн мышц	Миогенный



Параметры ПДЕ

N	Учитывать в анализе	Длит., мс	Ампл., мкВ	Площ., нВхс	Толщ., мс	Фа-зы	Тур-ны	Фронт, мс	Частота, 1/с	Пик. дл., мс	Size Index
1	✓	9,46	496	788	1,59	3	3	0,775	8,1	2,68	0,979
2	✓	9,23	458	706	1,54	3	7	1,1	4,9	4,43	0,864
3	✓	9,02	689	1236	1,79	3	5	0,6	0,9	2,88	1,47
4	✓	7,32	957	445	0,465	3	5	0,3	2,0	3,93	0,427
5	✓	9,12	457	842	1,84	3	5	1,23	1,4	3,78	1,16
6	✓	7,52	1001	532	0,531	5	12	0,3		1,58	0,532
7	✓	7,65	1674	1654	0,988	3	7	0,75		5,0	1,44
11	✓	8,25	669	1059	1,58	4	8	0,65		3,13	1,23
12	✓	5,8	1022	456	0,447	4	8	0,275		1,6	0,466
13	✓	7,45	1463	2037	1,39	3	6	0,575		2,6	1,72
14	✓	7,13	842	672	0,797	3	9	0,2		2,35	0,648
16	✓	8,98	639	875	1,37	5	7	0,375		3,4	0,98
18	✓	6,65	603	566	0,94	4	10	0,35		1,65	0,5
19	✓	9,48	2057	2801	1,36	4	7	0,775		2,78	1,99
20	✓	8,07	1075	1567	1,46	5	5	1,0		3,73	1,52

Рис. 2. Миогенная перестройка потенциалов двигательных единиц при игольчатой электромиографии (уменьшение длительности, насыщенный паттерн).

Заключительный клинический диагноз

Характерные жалобы, данные анамнеза, неврологического осмотра, а также снижение активности альфа-1,4-глюкозидазы в крови и подтверждение наличия мутаций в гене GAA позволило установить заключительный клинический диагноз: «Болезнь Помпе с поздним началом».

Дополнительное обследование

Дополнительное обследование пациентки прошло в неврологическом отделении ФГБНУ «Научный центр неврологии» в июне 2021 года, где были получены следующие результаты.

Лабораторные исследования. Аланинаминотрансфераза (АЛТ) 26 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 59 Ед/л, креатинфосфокиназа (КФК) 516 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 190 Ед/л, креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ) 8 Ед/л (референсные значения лаборатории в выписном эпикризе не представлены).

Инструментальные исследования:

- эхокардиография: линейные размеры сердца и гемодинамические параметры на клапанах сердца в пределах возрастной нормы. Локальная и глобальная систолическая функция левого желудочка не нарушена. Диастолическая дисфункция левого желудочка I типа (нарушение релаксации). Митральная регургитация I степени. Трикуспидальная регургитация I степени. Признаков лёгочной гипертензии не выявлено;
- оценка функции внешнего дыхания: жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ) в положении сидя 2,2 л (64,9% должной ЖЕЛ);
- магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц: данные соответствуют атрофии мышц бёдер с наличием зон отёка (стадия 2b по классификации E. Mercuri, 2002).

Лечение

Пациентке назначена ферментозаместительная терапия: в течение двух лет (в 2021–2022 годах) она получала алглюкозидазу альфа, последние два года (в 2023–2024 годах) переведена на авалглюкозидазу альфа.

На фоне патогенетической терапии субъективно пациентка отмечает положительную динамику в виде увеличения толерантности к физической нагрузке, уменьшения одышки.

Дополнительные обследования, проведённые в динамике в неврологическом отделении ФГБНУ «Научный центр неврологии» в августе 2023 года, продемонстрировали следующие результаты:

- 1) лабораторные исследования: АЛТ 36 Ед/л, АСТ 55 Ед/л, КФК 293 Ед/л, КФК-МВ 30 Ед/л, ЛДГ 162 Ед/л, щелочная фосфатаза 189 Ед/л;
- 2) инструментальные исследования:

- игольчатая электромиография: амплитуда и длительность потенциалов двигательных единиц *musculus deltoideus* справа, *musculus biceps brachii* слева, *musculus paravertebralis* Th12 слева, *musculus tibialis anterior* слева в пределах нормы; в *musculus biceps brachii* слева единичные миогенные потенциалы двигательных единиц; амплитуда потенциалов двигательных единиц *musculus interosseus dorsalis* слева и *musculus vastus lateralis* справа повышена, длительность в пределах нормы; регистрируется спонтанная активность в виде положительных острых волн в *musculus interosseus dorsalis* и *musculus tibialis anterior* слева;
- оценка функции внешнего дыхания: ЖЕЛ 2,530 л (75,3% должной ЖЕЛ) в положении сидя;
- эхокардиография: признаки соединительно-тканной дисплазии (гипермобильность межпредсердной перегородки, дополнительные хорды в полости левого желудочка); локальная и глобальная систолическая функция левого желудочка не нарушена; диастолическая дисфункция левого желудочка I типа; митральная недостаточность I степени; трикуспидальная недостаточность II степени;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости: ультразвуковых признаков патологических изменений печени, поджелудочной железы, желчевыводящей системы не выявлено.

Прогноз

Показано, что у взрослых пациентов с болезнью Помпе с поздним началом, не получающих ферментозаместительную терапию, смертность выше, чем в общей популяции [9]. К факторам, улучшающим прогноз и замедляющим прогрессирование заболевания, относятся наиболее ранняя диагностика заболевания и назначение ферментозаместительной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Путь пациентки до получения патогенетической терапии составил около 20 лет. Длительный срок диагностики связан с недостаточной настороженностью и осведомлённостью врачей-неврологов,

которые много лет наблюдали пациентку с диагнозом остеохондроза. Поздний дебют заболевания ассоциирован с более «мягкими» мутациями гена *GAA* и более медленным прогрессированием [10], что также приводит к затягиванию процесса диагностики.

Выявленный у нашей пациентки при физикальном обследовании синдром мышечной слабости необходимо было дифференцировать с рядом заболеваний, и в первую очередь нужно было определить уровень поражения — миогенный, неврогенный, синаптический, центральный. Учитывая, что пирамидный синдром (повышение рефлексов, патологические рефлексy) у пациентки отсутствовал, центральный уровень поражения нервной-мышечной системы был сразу отвергнут. Не наблюдалось у нашей пациентки и характерного для синаптического поражения симптома патологической мышечной утомляемости. Отсутствие нарушений чувствительности ставило под сомнение неврогенный уровень, однако поражение мотонейрона, а также моторные невропатии протекают без нарушений чувствительности. Разграничить неврогенный и миогенный уровни помогает электронейромиография (с оговоркой, что исследованы клинически слабые мышцы). Электронейромиография при миогенном поражении имеет ряд ограничений, связанных с мозаичным поражением мышц при различных миопатиях, атрофией отдельных мышечных волокон даже в пределах одной мышцы [11, 12], поэтому потенциалы двигательных единиц из мышцы, в которой объективно нет снижения силы, могут иметь нормальный паттерн, иногда даже неврогенный, что может сбивать диагноста с правильного пути. Распределение мышечной слабости в нашем случае и в большинстве описанных в литературе случаев болезни Помпе с поздним началом имеет определённый паттерн, особенностью которого является преимущественное поражение аксиальной мускулатуры, проксимальных мышц плечевого и тазового пояса, причём тазовый поражается в большей степени при сохранной силе в стопах [11, 13, 14]. В данном клиническом случае мышечная слабость преобладала именно в мышцах бёдер: были обследованы слабые мышцы (приводящая и четырёхглавая мышцы бедра), в которых получена единичная спонтанная активность и миогенная перестройка потенциалов двигательных единиц. Спонтанная активность в поражённых мышцах свидетельствует о текущем процессе денервации в результате гибели мышечных волокон, в пользу которой было выявлено и по-

вышение КФК в крови, однако невысокие уровень КФК и активность денервации в мышцах говорили о медленном течении патологического процесса, что было показано и в других случаях болезни Помпе с поздним началом [13, 15, 16].

МРТ мышц подтвердило морфологическую перестройку мышц бёдер. Миопатический синдром, выявленный клинически и подтверждённый инструментально, зачастую не получает нозологической идентификации и остаётся синдромальным диагнозом. Прослеженный анамнез мышечной слабости со школьных лет с медленным прогрессированием указывает на возможный генетический генез миопатии; невысокий уровень КФК и низкая активность денервации свидетельствуют против воспалительного поражения мышц (полимиозит, дерматомиозит), для которого характерны очень высокие уровни КФК и активности денервации; отсутствие больных родственников в предыдущем поколении — за ауто-сомно-рецессивный тип наследования.

Болезни накопления делятся на две основные группы: с преимущественным поражением нервной системы (лейкодистрофии) и преимущественным поражением мышечной системы (гликогенозы). В нашем случае на первый план выходило поражение мышц. Миопатический синдром при гликогенозах, которых насчитывается более десяти типов, нозологически неспецифичен. Тип наследования при большинстве гликогенозов ауто-сомно-рецессивный. При I типе (болезнь фон Гирке) миопатический синдром, в отличие от болезни Помпе с поздним началом, сопровождается симптомами гиперурикемии и гипогликемии, хронической почечной недостаточностью, имеет дебют заболевания в младенческом возрасте и характеризуется задержкой роста и полового созревания [17]; при III типе (болезнь Кори) помимо гиперурикемии и гипогликемии наблюдаются гиперлипидемия и гиперхолестеринемия [17]; при IV типе (болезнь Андерсена) у пациентов наблюдается задержка развития, смерть наступает от печёночной недостаточности к 5-му году жизни [18]; при V типе (болезнь Мак-Ардля) миопатия сопровождается мышечными болями, развивается почечная недостаточность на фоне миоглобинурии, отмечается гиперурикемия [19]. Таким образом, болезнь Помпе с поздним началом у взрослых отличается от других гликогенозов отсутствием задержки физического развития, гипогликемии, гиперурикемии, миоглобинурии, однако дифференцировать их достовернее можно на основании лабораторного исследования активности ферментов, участвующих в обмене гликогена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подтверждение диагноза болезни Помпе с поздним началом осуществляется с помощью лабораторного и генетического исследований. Сухие пятна крови в генетическую лабораторию может отправить любой врач из любого региона страны. Для того чтобы пациент получил шанс на патогенетическую терапию, врач должен не только заподозрить у пациента миопатический синдром, но и быть осведомлён о возможности отправки сухих пятен крови на анализ.

Недостаточная положительная динамика в состоянии пациентки связана с поздним началом терапии, однако отсутствие субъективного ухудшения симптоматики свидетельствует о стабилизации состояния и необходимости продолжения патогенетической ферментозаместительной терапии в течение всей жизни для увеличения продолжительности периода активной фазы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ



Приложение 1. Походка по типу Тренделенбурга. Пациентка встаёт из положения сидя с трудом, используя приёмы Говерса, в связи со слабостью аксиальной мускулатуры.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract678919-4340943>

Вклад авторов. А.В. Ямщикова — диагностическая, поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; Т.А. Бычкова — диагностическая работа, обсуждение результатов исследования, редактирование. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили рукопись, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части).

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие пациента на публикацию персональных данных, в том числе фотографий (с закрытием лица), в научном журнале, включая его электронную версию (дата подписания 12.04.2025). Объём публикуемых данных с пациентом согласован.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не ис-

пользовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе неприменима, данные могут быть опубликованы в открытом доступе.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION



Supplement 1. Trendelenburg gait, the patient experiences significant difficulties when standing up from the sitting position, from the lying position, from squat on haunches, using the Gower's maneuvers (weakness of axial muscles). doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract678919-4340943>

Author contributions. A.V. Yamshchikova — diagnostic, search and analytical work, discussion of research results, writing the article text; T.A. Bychkovskaya — diagnostic work, discussion of research results, editing the article text. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Consent for publication. The authors received written informed voluntary consent from the patient to publish personal data, including photographs (with face covering), in a scientific journal, including its electronic version (signed on 2025 April 12). The amount of published data is agreed with the patient.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The authors did not utilize previously published information (text, illustrations, data) in conducting the research and creating this paper.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, data can be published as open access.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, et al. Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev Neurol*. 2012;54(8):497–507.
- Martiniuk F, Chen A, Mack A, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet*. 1998;79(1):69–72. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19980827)79:1<69::aid-ajmg16>3.0.co;2-k
- Mechtler TP, Stary S, Metz TF, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: Feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet*. 2012;379(9813):335–341. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61266-X
- Никитин С.С., Моисеев С.В. Алгоритм диагностики болезни Помпе с поздним началом у детей и взрослых для врачей различных специальностей // *Клиническая фармакология и терапия*. 2024. Т. 33, № 2. С. 70–75. [Nikitin S, Moiseev S. Speciality-specific diagnostic algorithm for late-onset Pompe disease in children and adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;33(2):70–75]. doi: 10.32756/0869-5490-2024-2-70-75 EDN: RFJVSL
- Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8(5):267–288. doi: 10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3
- Pompe Disease Diagnostic Working Group; Winchester B, Bali D, Bodamer OA, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab*. 2008;93(3):275–281. doi: 10.1016/j.jymgme.2007.09.006
- Erdem Ozdamar S, Koc AF, Durmus Tekce H, et al. Expert opinion on the diagnostic odyssey and management of late-onset Pompe disease: A neurologist's perspective. *Front Neurol*. 2023;14:1095134. doi: 10.3389/fneur.2023.1095134
- Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): A phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(12):1012–1026. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00241-6
- Güngör D, de Vries JM, Hop WC, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:34. doi: 10.1186/1750-1172-6-34
- Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 2005;64(12):2139–2141. doi: 10.1212/01.WNL.0000165979.46537.56
- Сухоруков В.С., Харламов Д.А., Перевезенцев О.А., Мамедов И.С. Диагностика болезни Помпе // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010. Т. 55, № 6. С. 23–34. [Sukhorukov VS, Kharlamov DA, Perevezentsev OA, Mamedov IS. Diagnosis of Pompe's disease. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2010;55(6):23–34]. EDN: NQWNQJ
- Курушина О.В., Андриященко Ф.А., Агаркова О.И., Дворецкая Ю.А. Современный подход к диагностике и лечению первичных и вторичных миопатий // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017. № 1. С. 16–22. [Kurushina OV, Andryushchenko FA, Agarkova OI, Dvoretckaya YA. Modern approach to diagnostics and treatment of primary and secondary myopathies. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2017;1:16–22]. EDN: YHQSOZ
- Сафина Д.Р., Алимбекова Л.Р., Фасхутдинова А.Т. Болезнь Помпе с поздним началом // *Клиническая фармакология и терапия*. 2024. Т. 33, № 3. С. 63–66. [Safina DR, Alimbekova LR, Faskhutdinova AT. Late-onset Pompe disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;33(3):63–66]. doi: 10.32756/0869-5490-2024-3-63-66 EDN: LOGVIY
- Вишневецкий В.И., Терновых Т.В., Мельникова Е.А., Панина Ю.Н. Болезнь Помпе с поздним началом. О чем нужно знать практикующему врачу? // *Актуальные проблемы медицины*. 2024. Т. 47, № 1. С. 5–13. [Vishnevskij VI, Ternovyykh TV, Melnikova EA, Panina JuN. Pompe disease with a late onset. What does a practitioner need to know about? *Challenges in Modern Medicine*. 2024;47(1):5–13]. doi: 10.52575/2687-0940-2024-47-1-5-13 EDN: GFSCMH
- Волкова Л.И., Цыганенко О.В. Клинические аспекты диагностики болезни Помпе с поздним дебютом (клинический случай) // *Медицинский алфавит*. 2018. Т. 1, № 11. С. 32–34. [Volkova LI, Tsyganenko OV. Clinical aspects of diagnosis of Pompe disease with late debut (clinical case). *Medical Alphabet*. 2018;1(11):32–34]. EDN: YLHWPR
- Голдобин В.В., Ключева Е.Г., Вставская Т.Г., и др. Болезнь Помпе с поздним началом у пациентки с кровоизлиянием в мозжечок // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025. Т. 19, № 1. С. 77–84. [Goldobin VV, Klocheva EG, Vstavskaya TG, et al. Late-onset Pompe disease in a patient with cerebellar hemorrhage. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(1):77–84]. doi: 10.17816/ACEN.1257 EDN: GZNVLR
- Марамыгин Д.С., Суменкова Д.В. Актуальные представления о гликогеновых болезнях // *Инновационная наука*. 2018. № 5-2. С. 124–132. [Maramygin DS, Sumenkova DV. Current concepts of glycogen storage diseases. *Innovation Science*. 2018;5-2:124–132]. EDN: UPZZRW
- Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д. Расстройства углеводного обмена у детей: гипогликемия, гипергликемия, гликогеноз, агликогеноз, гексоземия // *Вопросы современной педиатрии*. 2017. Т. 16, № 5. С. 362–369. [Litvitsky PF, Maltseva LD. Carbohydrate metabolism disorders in children: Hypoglycemia, hyperglycemia, glycogenosis, aglycogenosis, hexosemia. *Current Pediatrics*. 2017;16(5):362–369]. doi: 10.15690/vsp.v16i5.1800 EDN: ZTIYIP
- Сидорова Ю.К., Лебедев И.А., Кулагина Н.К., и др. Метаболическая миопатия: клинический случай болезни Мак-Арда // *Уральский медицинский журнал*. 2020. № 10. С. 17–23. [Sidorova YK, Lebedev IA, Kulagina NK, et al. Metabolic myopathies: A clinical case of McArdle disease. *Ural Medical J*. 2020;10:17–23]. doi: 10.25694/URMJ.2020.10.07 EDN: LETIFR

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Ямщикова Анастасия Валерьевна, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 654041, Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23;
ORCID: 0000-0002-6609-8923;
eLibrary SPIN: 3616-8976;
e-mail: anastyam@bk.ru

Соавтор:

Бычкова Татьяна Александровна;
ORCID: 0000-0001-8602-0405;
eLibrary SPIN: 4383-3639;
e-mail: t.bychkovskaya@inbox.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Anastasia V. Yamshchikova, MD, PhD;
address: 23 Kutuzov st, Novokuznetsk, Russia, 654041;
ORCID: 0000-0002-6609-8923;
eLibrary SPIN: 3616-8976;
e-mail: anastyam@bk.ru

Co-author:

Tatiana A. Bychkovskaya;
ORCID: 0000-0001-8602-0405;
eLibrary SPIN: 4383-3639;
e-mail: t.bychkovskaya@inbox.ru

Комбинированный подход в лечении пациента с глаукомой и эндотелиально-эпителиальной дистрофией роговицы: клинический случай

Г.Ш. Аржиматова^{1, 2}, И.Б. Алексеев^{1, 2}, А.И. Ибраимов¹, Л.А. Попова²

¹ Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина, Москва, Россия;

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Сквозная кератопластика даёт возможность восстановить зрение у пациентов с различными заболеваниями роговицы, однако, как и любое хирургическое вмешательство, операция связана с определёнными рисками и имеет ряд противопоказаний. Одним из неблагоприятных прогностических факторов при сквозной кератопластике является некомпенсированная глаукома. Сквозная кератопластика может приводить к реактивной послеоперационной гипертензии, однако это не является стандартной ситуацией. У пациентов с глаукомой в анамнезе данное осложнение встречается гораздо чаще, чем у пациентов без диагностированной ранее глаукомы. Повышение внутриглазного давления в послеоперационном периоде у пациентов, страдающих глаукомой, может приводить к прогрессированию заболевания и развитию болезни трансплантата. **Описание клинического случая.** В данной работе представлен клинический случай пациента с ювенильной глаукомой, которому были проведены несколько антиглаукомных операций и впоследствии имплантирован антиглаукомный Ex-PRESS дренаж. Дренаж контактировал с задней поверхностью роговицы, в результате чего развилась вначале локальная, а затем тотальная эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы с формированием стромальных помутнений и появлением болевого синдрома. Дренаж был удалён, и впоследствии было принято решение о проведении сквозной кератопластики роговицы, поскольку критическая частота слияния мельканий составляла 30 Гц, что позволяло ожидать достаточно высокой остроты зрения в послеоперационном периоде. Однако, несмотря на максимальный гипотензивный режим, внутриглазное давление оставалось высоким, в связи с чем для его снижения перед трансплантацией роговицы была выполнена трансклеральная диод-лазерная циклофотокоагуляция. **Заключение.** Представленный клинический случай демонстрирует эффективность трансклеральной диод-лазерной циклофотокоагуляции у пациента с некомпенсированной глаукомой в качестве подготовки к проведению сквозной кератопластики.

Ключевые слова: клинический случай; трансклеральная диод-лазерная циклофотокоагуляция; рефрактерная глаукома; ювенильная глаукома; внутриглазное давление; сквозная кератопластика.

Для цитирования:

Аржиматова Г.Ш., Алексеев И.Б., Ибраимов А.И., Попова Л.А. Комбинированный подход в лечении пациента с глаукомой и эндотелиально-эпителиальной дистрофией роговицы: клинический случай. *Клиническая практика*. 2025;16(2):112–118. doi: 10.17816/clinpract641822 EDN: ZPEIUU

Поступила 12.11.2024

Принята 11.05.2025

Опубликована online 19.06.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Сквозная кератопластика — хирургическая процедура, при которой полная толщина роговицы пациента заменяется донорским материалом. Операция даёт возможность восстановить зрение у пациентов с помутнением роговицы вследствие разных причин, однако, как и любое хирургическое вмешательство, связана с определёнными рисками и имеет ряд противопоказаний [1].

Нормальный уровень офтальмотонуса является одним из ключевых факторов, влияющих на прозрач-

ное приживление трансплантата и адекватную зрительную реабилитацию пациентов после сквозной кератопластики, поскольку на фоне высокого внутриглазного давления велик риск помутнения трансплантата [1]. Повышение внутриглазного давления после операции может быть результатом механических факторов, таких как блокада угла передней камеры, а также воспалительных и иммунных реакций (активация воспалительных медиаторов может способствовать формированию фиброзной ткани и рубцеванию в области угла передней камеры) [2].

The Combined Approach in the Treatment of a Patient with Glaucoma and Endothelial-Epithelial Corneal Dystrophy: A Clinical Case Description

G.Sh. Arzhimatova^{1, 2}, I.B. Alekseev^{1, 2}, A.I. Ibraimov¹, L.A. Popova²

¹ Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center named after S.P. Botkin, Moscow, Russia;

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Penetrating keratoplasty provides a possibility of restoring vision in patients with various corneal diseases, however, just like any surgical intervention, the operation is associated with certain risks and has a number of contraindications. One of the unfavorable prognostic factors in cases of penetrating keratoplasty is uncompensated glaucoma. Penetrating keratoplasty can result in the reactive postoperative hypertension, however, this is not a standard situation. In patients with a history of glaucoma, this complication occurs much more often than in patients without previously diagnosed glaucoma. The increase of intraocular pressure during the postoperative period in patients suffering from glaucoma, can lead to the progression of the disease and to the development of the transplant disease. **CLINICAL CASE DESCRIPTION:** This article presents a clinical case of a patient with juvenile glaucoma, which underwent several glaucoma surgeries and later he received an Ex-PRESS implanted glaucoma drainage. The drainage implant was in contact with the posterior surface of the cornea, as a result of which, initially local and further total endothelial-epithelial corneal dystrophy has developed with the formation of stromal cloudiness and progressing of pain syndrome. The drainage was removed and subsequently a decision was drawn up on arranging a penetrating corneal keratoplasty, for the critical flicker fusion rate was 30 Hz, which allowed for expecting a sufficiently high vision acuity during the postoperative period. However, despite the maximal hypotensive regimen, the intraocular pressure remained high, due to which, for the purpose of decreasing it before corneal transplantation, a transscleral diode laser cyclophotocoagulation was used. **CONCLUSION:** The presented clinical case demonstrates the efficiency of transscleral diode laser cyclophotocoagulation in a patient with uncompensated glaucoma in terms of the quality of preparation to penetrating keratoplasty.

Keywords: clinical case; transscleral diode laser cyclophotocoagulation; refractory glaucoma; juvenile glaucoma; intraocular pressure; penetrating keratoplasty.

For citation:

Arzhimatova GSh, Alekseev IB, Ibraimov AI, Popova LA. The Combined Approach in the Treatment of a Patient with Glaucoma and Endothelial-Epithelial Corneal Dystrophy: A Clinical Case Description. *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(2):112–118. doi: 10.17816/clinpract641822 EDN: ZPEIUU

Submitted 12.11.2024

Accepted 11.05.2025

Published online 19.06.2025

Явление реактивной послеоперационной гипертонии — частое осложнение сквозной кератопластики, составляющее, по разным данным, от 17 до 35% случаев. Пациенты с глаукомой в анамнезе подвержены наибольшему риску повышения и стойкой декомпенсации внутриглазного давления после сквозной пересадки роговицы, контроль которого особенно сложен у пациентов на максимальном гипотензивном режиме и у лиц, перенёсших различные виды хирургических антиглаукомных вмешательств [3–6]. Наличие некомпенсированной глаукомы в анамнезе пациента является неблагоприятным прогно-

стическим фактором перед проведением сквозной кератопластики.

Представленный нами клинический случай демонстрирует возможность применения транссклеральной диод-лазерной циклофотокоагуляции перед проведением сквозной кератопластики у пациентов с некомпенсированной или субкомпенсированной на максимальном гипотензивном режиме глаукомой. Лазерная циклофотокоагуляция воздействует на структуры цилиарного тела, ответственные за выработку водянистой влаги. Они подвергаются деструкции, за счёт этого количество вырабатываемой жидкости уменьшается,

и внутриглазное давление снижается. У пациента была неоднократно оперированная рефрактерная глаукома, вследствие этого процесс рубцевания был запущен практически по всему лимбу, в связи с чем можно было предположить, что успех любой фистулизирующей операции был бы сомнителен. Именно поэтому методом хирургического вмешательства была выбрана именно лазерная циклофотокоагуляция.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациент, 37 лет, обратился 28.04.2023 в отделение неотложной офтальмологической помощи Московского городского офтальмологического центра ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы (ОНП МГОЦ ММНКЦ им. С.П. Боткина) с жалобами на боль в левом глазу и низкую остроту зрения левого глаза.

Анамнез болезни. Жалобы развились остро 26.04.2023. Самостоятельно ничем не лечился, обратился в ОНП МГОЦ ММНКЦ им. С.П. Боткина. Со слов пациента, с 2009 года у него диагностирована глаукома левого глаза (oculus sinister, OS), в который он постоянно капал дорзоламид 2% 2 раза в день, тимолол 0,5% 2 раза в день, Проксодол 1% + клонидин 0,25% 2 раза в день, латанопрост 0,005% 1 раз в день. В анамнезе неоднократные (в 2010, 2012, 2016 годах) антиглаукомные операции в офтальмологической клинической больнице. В 2016 году — имплантация дренажа Ex-PRESS, в 2020 году — его удаление.

При поступлении. Офтальмологический статус правого глаза (oculus dexter, OD) без особенностей: острота зрения по результатам визометрии (Visus, Vis) 0,7 sph -1,0D=1,0 (где sph — сфера, D — диоптрии); внутриглазное давление 16 мм рт.ст. Офтальмологический статус левого глаза при поступлении: Vis OS=1/∞, proectio lucis certa (правильная светопроекция, т.е. отдельные участки сетчатки сохранили способность воспринимать свет). Внутриглазное давление пальпаторно «+++». Веки без патологии, смыкание полное, рост ресниц правильный. При пальпации глазное яблоко болезненное. Конъюнктив и склера: инъекция застойная, над верхним лимбом кистозно изменённая фильтрационная подушечка. Роговица: поверхность шероховатая, диффузный отёк эпителия и стромы, помутнения в строме, выраженные складки десцеметовой оболочки. Глубже лежащие среды за

флером. Передняя камера средней глубины, влага передней камеры прозрачная. Радужка в цвете не изменена, рисунок сглажен, на 12 часах условного циферблата — базальная колобома. Зрачок: форма правильная, реакция на свет ослаблена. Хрусталик представляется прозрачным. Рефлекс глазного дна ослаблен. Стекловидное тело, а также структуры глазного дна не офтальмоскопируются из-за состояния роговицы.

Трансклеральная диод-лазерная циклофотокоагуляция

Диагноз. Пациент госпитализирован в офтальмологическое отделение № 60 МГОЦ ММНКЦ им. С.П. Боткина по срочным показаниям с диагнозом: «OS: декомпенсированная глаукома, эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы. OD: миопия слабой степени».

Медикаментозное лечение. Пациенту назначен максимальный гипотензивный режим (дополнительно бримонидин 0,15% 3 раза в день; ацетазоламид по 1 таблетке 1 раз в день в течение 3 дней).

Хирургическое лечение. 29.04.2023 офтальмологический статус OS без изменений, в связи с чем принято решение о необходимости хирургического лечения. Выполнена трансклеральная диод-лазерная циклофотокоагуляция левого глаза при помощи инфракрасного лазера с длиной волны 810 нм, мощностью 800 мВт, экспозицией 20 секунд; число сформированных коагулятов — 16.

Офтальмологический статус. 30.04.2023 пациент субъективно отмечает положительную динамику. Офтальмологический статус левого глаза: Vis OS=0,01 эксцентрично, не корректирует (т.е. острота зрения не корректируется очками). Внутриглазное давление пальпаторно «+». Конъюнктив бледно-розовый, отмечается лёгкая поверхностная инъекция, фильтрационная подушечка над верхним лимбом, кистозные изменения. Поверхность роговицы шероховатая, незначительный отёк эпителия, стромальные помутнения, складки десцеметовой оболочки. Глубже лежащие среды за флером. Передняя камера средней глубины, влага передней камеры прозрачная. Рисунок радужки сглажен, базальная колобома на 12 часах условного циферблата. Зрачок правильной формы, реакция на свет ослаблена. Хрусталик представляется прозрачным. Рефлекс глазного дна ослаблен. Стекловидное тело и структуры глазного дна не офтальмоскопируются из-за состояния роговицы (рис. 1).

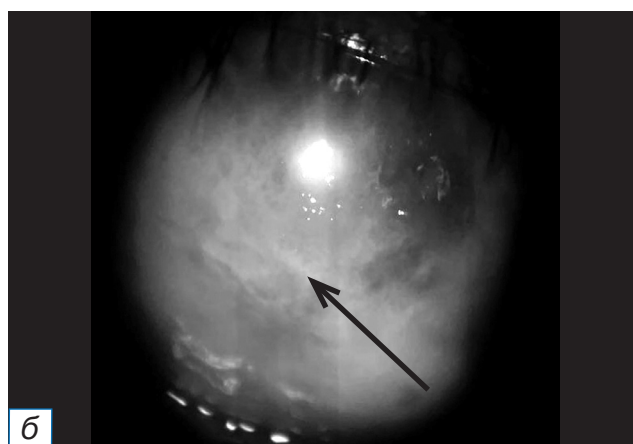
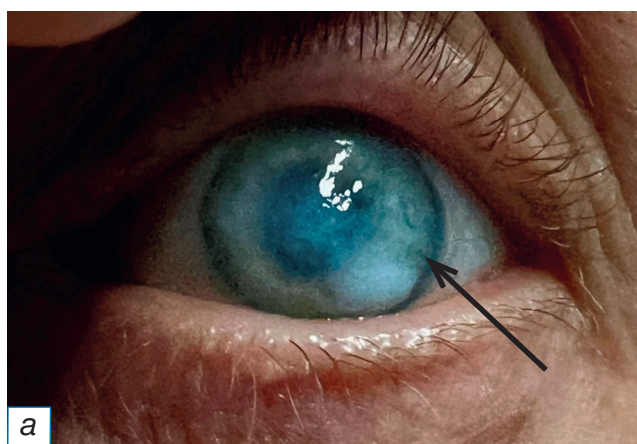


Рис. 1. Состояние глаза (а — ув. 3; б — ув. 16) после лазерной циклофотокоагуляции (перед проведением сквозной кератопластики). Стрелки указывают на отёк роговицы с помутнением в строме.

Рекомендации при выписке. 03.05.2023 пациент выписан, даны рекомендации сохранить гипотензивный режим: дорзоламид 2% 2 раза в день, тимолол 0,5% 2 раза в день, бримонидин 0,15% 3 раза в день, Проксодолол 1% + клонидин 0,25% 2 раза в день, латанопрост 0,005% 1 раз в день. Дополнительно назначена противовоспалительная, антибактериальная, эпителизирующая терапия: капли бромфенак 0,09% 1 раз в день, капли ципрофлоксацин 0,3% + дексаметазон 0,1% 3 раза в день, гель декспантенол 5% 3 раза в день, внутримышечно кеторолак по 30 мг 1 раз в день.

21.07.2023 офтальмологический статус OS: Vis OS=0,01, не корригирует. Внутриглазное давление 15 мм рт.ст. Критическая частота слияния мельканий 30 Гц. Глаз спокоен. Конъюнктив бледно-розовая, отделяемого нет. Состояние переднего и заднего отделов глазного яблока соответствует офтальмологическому статусу от 30.04.2023.

Сквозная кератопластика

Диагноз. OS: эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы, неоднократно оперированная ювенильная IIIA глаукома. OD: миопия слабой степени.

Хирургическое лечение. 01.11.2023 пациент вновь госпитализирован в офтальмологическое отделение № 60 МГОЦ ММНКЦ им. С.П. Боткина. Проведена операция левого глаза: сквозная кератопластика (диаметр трансплантата 8,5 мм, фиксация узловыми швами).

Медикаментозное лечение. В стационаре назначена противовоспалительная, антибактериальная, эпителизирующая терапия: капли бромфенак 0,09% 1 раз в день, капли ципрофлоксацин 0,3% + дексаметазон 0,1% 3 раза в день, капли фенилэф-

рин 5,0% + тропикамид 0,8% 3 раза в день, гель декспантенол 5% 3 раза в день, внутримышечно кеторолак по 30 мг 1 раз в день, внутривенно дексаметазон в дозе 8 мг 1 раз в день, внутрь омепразол по 20 мг 1 раз в день.

Офтальмологический статус. 02.11.2023 пациент жалоб не предъявляет, субъективно отмечает улучшение состояния. Офтальмологический статус левого глаза: Vis OS=0,05, не корригирует. Внутриглазное давление 17 мм рт.ст. Веки без патологии, смыкание полное, рост ресниц правильный. При пальпации глазное яблоко безболезненное. Конъюнктив и склера бледно-розовые, над верхним лимбом кистозно изменённая фильтрационная подушечка. Роговица: поверхность гладкая, блестящая, сквозной трансплантат прозрачен, адаптирован, узловые швы чистые, состоятельные, единичные складки десцеметовой оболочки. Передняя камера средней глубины, влага передней камеры прозрачная. Радужка в цвете не изменена, рисунок сглажен, на 12 часах условного циферблата — базальная колобома. Зрачок: форма правильная, реакция на свет живая. Хрусталик прозрачный. Рефлекс глазного дна розовый. Стекловидное тело: плавающие помутнения. Глазное дно: диск зрительного нерва бледный с серым оттенком, границы чёткие, экскавация 0,9, сосудистый пучок смещён в носовую сторону, макулярная область и периферия без грубых изменений (рис. 2).

Рекомендации при выписке. 03.11.2023 пациент выписан под динамическое наблюдение офтальмолога по месту жительства. Гипотензивный режим скорректирован, назначены дорзоламид 2% + тимолол 0,5% 2 раза в день, Проксодолол 1% + клонидин 0,25% 2 раза в день. Дополнительно назначены

капли бромфенак 0,09% 1 раз в день, капли фенилэфрин 5,0% + тропикамид 0,8% 3 раза в день, гель декспантенол 5% 3 раза в день, капли ципрофлоксацин 0,3% + дексаметазон 0,1% 3 раза в день.

Исход и результаты последующего наблюдения

22.01.2024 пациент жалоб не предъявляет, общее состояние удовлетворительное. Офтальмологический статус левого глаза: Vis OS=0,16 с диафрагмой 1,5 мм, не корригирует. Внутриглазное давление 17 мм рт.ст. Веки не изменены, рост ресниц правильный. Конъюнктива бледно-розовая, фильтрационная подушечка над верхним лимбом, кистозные изменения. Поверхность роговицы глад-

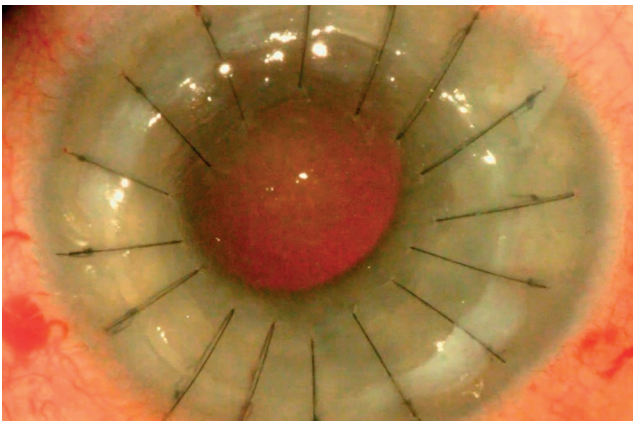


Рис. 2. Состояние глаза после сквозной кератопластики: первые послеоперационные сутки.

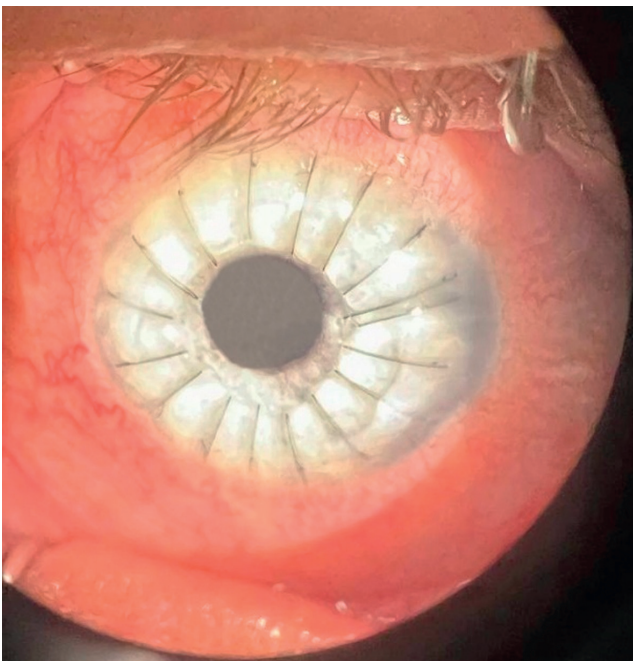


Рис. 3. Состояние глаза после сквозной кератопластики: 3-й месяц наблюдения.

кая, блестящая, сквозной трансплантат прозрачен, адаптирован, узловые швы чистые, состоятельные. Передняя камера средней глубины, влага передней камеры прозрачная. Рисунок радужки сглажен, базальная колобома на 12 часах условного циферблата. Зрачок правильной формы, реакция на свет живая. Хрусталик прозрачный. Рефлекс глазного дна розовый. Стекловидное тело с плавающими помутнениями. Глазное дно: диск зрительного нерва бледный с серым оттенком, границы чёткие, экскавация 0,9, сосудистый пучок смещён в носовую сторону, макулярная область и периферия без грубых изменений (рис. 3).

На момент написания клинического случая (май 2024 года) Vis OS=0,2 с диафрагмой 1,5 мм, не корригирует. Внутриглазное давление 16 мм рт.ст. Глаз спокоен, отделяемого нет. Трансплантат прозрачен, адаптирован, швы чистые, состоятельные. Состояние переднего и заднего отделов глаза соответствует офтальмологическому статусу от 22.01.2024.

Прогноз

В результате проведённого лечения (трансклеральная диод-лазерная циклофотокоагуляция с последующей сквозной пересадкой роговицы) и динамического наблюдения в течение одного года у пациента диагностировано улучшение остроты зрения с правильной светопроекцией до 0,2 при критической частоте слияния мельканий 30 Гц, что позволяет думать о благоприятном прогнозе в отношении дальнейшего улучшения зрительных функций.

ОБСУЖДЕНИЕ

Непрерывная трансклеральная диод-лазерная циклофотокоагуляция является эффективным методом стабилизации офтальмотонуса при недостаточности хирургического лечения у больных с рефрактерной глаукомой [3, 4]. Данный вид хирургического вмешательства, несмотря на высокий риск развития осложнений (геморрагических, гипотонии, катаракты, субатрофии глазного яблока), обладает более высоким гипотензивным эффектом, чем микроимпульсная трансклеральная диод-лазерная циклофотокоагуляция, поэтому является методом выбора при неоднократно оперированной рефрактерной глаукоме [7].

Для прозрачного приживления кератотрансплантата необходима нормализация внутриглазного давления [8]. Дополнительным фактором приживаемости трансплантата роговицы явля-

ется отсутствие ожоговой реакции. Поскольку аппликаты непрерывной трансклеральной диод-лазерной циклофотокоагуляции наносились дистантно от лимбальной зоны, можно судить о том, что выраженное повреждение зоны роста клеток, влияющее на дальнейшую приживаемость кератотрансплантата, отсутствовало [9]. В связи с этим массивного иммунного ответа не наблюдается, что обеспечивает адекватное приживание кератотрансплантата [10].

Учитывая все вышеперечисленное, можно предположить, что трансклеральная диод-лазерная циклофотокоагуляция может быть выполнена для снижения внутриглазного давления при неоднократно оперированной рефрактерной глаукоме перед проведением сквозной кератопластики без повышенного риска развития болезни трансплантата [1].

На сегодняшний день опубликованных клинических случаев подобного типа мало, однако имеющиеся из них демонстрируют, что трансклеральная диод-лазерная циклофотокоагуляция позволяет сохранить достигнутую остроту зрения, степень прозрачности кератотрансплантатов и минимизировать необходимый режим гипотензивных препаратов (срок наблюдения до 2 лет) [3, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует эффективность применения трансклеральной диод-лазерной циклофотокоагуляции у пациента с некомпенсированной глаукомой в качестве подготовки к проведению сквозной кератопластики. Однако единичный случай недостаточен для того, чтобы сделать убедительный вывод о высокой эффективности данной процедуры у этой категории больных, что, безусловно, требует проведения дополнительных исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Л.А. Попова — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; А.И. Ибраимов — лечение пациента, утверждение концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи; И.Б. Алексеев — лечение пациента, утверждение концепции и дизайна исследования, корректировка рукописной части текста; Г.Ш. Аржиматова — научное редактирование статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили рукопись,

а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части).

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие пациента на публикацию персональных данных, в том числе фотографий (с закрытием лица), в научном журнале, включая его электронную версию (дата подписания 14.11.2024). Объем публикуемых данных с пациентом согласован.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе неприменима, данные могут быть опубликованы в открытом доступе.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. L.A. Popova: study design development, review of publications on the topic of the article, manuscript writing; A.I. Ibraimov: patient treatment, approval of the concept and design of the study, manuscript writing; I.B. Alekseev: patient treatment, approval of the concept and design of the study, editing; G.Sh. Arzhimatova: manuscript editing. Thereby, all authors provided approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Consent for publication. The authors received written informed voluntary consent from the patient to publish personal data, including photographs (with the face covered), in a scientific journal, including its

electronic version (signed on 2024 November 14). The volume of published data was agreed upon with the patient.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) in conducting the research and creating this paper.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing is not applicable to this work, data can be published as open access.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кански Джек Дж. Кератопластика. В кн.: Кански Джек Дж. Клиническая офтальмология: систематизированный подход / под ред. В.П. Еричева. Пер. с англ. М.А. Аракелян и др. 2-е изд. Wrocław: Elsevier Urban & Partner, 2009. С. 313–317. [Kanski JJ. Keratoplasty. In book: Kanski JJ. *Clinical ophthalmology: systematized approach*. Ed. by V.P. Yerichev. Transl. from English M.A. Arakelyan et al. 2nd ed. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2009. P. 313–317. (In Russ.)]
2. Dumitrescu OM, Istrate S, Macovei ML, Gheorghe AG. Intraocular pressure measurement after penetrating keratoplasty. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):234. doi: 10.3390/diagnostics12020234
3. Маложен С.А. Совершенствование системы реконструктивных операций у больных с осложненными бельмами и рефрактерной глаукомой: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2009. 38 с. [Malozhen SA. *Perfection of the system of reconstructive surgeries in patients with complicated laminae and refractory glaucoma* [dissertation abstract]. Moscow; 2009. 38 p. (In Russ.). Режим доступа: <https://search.rsl.ru/record/01003458786>
4. Chien AM, Schmidt CM, Cohen EJ, et al. Glaucoma in the immediate postoperative period after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 1993;115(6):711–714. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73636-0
5. Sihota R, Sharma N, Panda A, et al. Post-penetrating keratoplasty glaucoma: Risk factors, management and visual outcome. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1998;26(4):305–309. doi: 10.1111/j.1442-9071.1998.tb01334.x
6. Kornmann HL, Gedde SJ. Glaucoma management after corneal transplantation surgeries. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(2):132–139. doi: 10.1097/ICU.0000000000000237
7. Ассоциация врачей-офтальмологов и др. Глаукома первичная открытоугольная. Клинические рекомендации. Москва, 2022. 98 с. [Association of Ophthalmic Physicians, et al. *Glaucoma primary open-angle glaucoma*. Clinical guidelines. Moscow; 2022. 98 p. (In Russ.). Режим доступа: http://avo-portal.ru/documents/fkr/Klinicheskie_rekomendacii_POUG_2022.pdf
8. Труфанов С.В., Маложен С.А., Сипливый В.И., Пивин Е.А. Оценка влияния сопутствующей глаукомы на результаты эндотелиальной кератопластики при буллезной кератопатии // Национальный журнал Глаукома. 2015. Т. 14, № 1. С. 62–67. [Trufanov SV, Malozhen SA, Siplivy VI, Pivin EA. Evaluation of the influence of concomitant glaucoma for endothelial keratoplasty outcomes in bullous keratopathy treatment. *National journal of glaucoma*. 2015;14(1):62–67. (In Russ.). EDN: TPNJHB
9. Ассоциация врачей-офтальмологов. Ожоги глаз. Клинические рекомендации. Москва, 2023. 44 с. [Association of Ophthalmic Physicians. *Eye burns*. Clinical recommendations. Moscow; 2023. 44 p. (In Russ.). Режим доступа: http://avo-portal.ru/documents/fkr/KP%20Ожоги%20посл.%20вар_09.11.22.pdf
10. Пучковская Н.А., Шульгина Н.С., Непомнящая В.М. Патогенез и лечение ожогов глаз и их последствий. Москва: Медицина, 1973. 192 с. [Puchkovskaya NA, Shulgina NS, Nepomnyashchaya VM. *Pathogenesis and treatment of eye burns and their consequences*. Moscow: Meditsina; 1973. 192 p. (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Попова Лилия Андреевна;

адрес: Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5;
ORCID: 0009-0007-0108-3580;
e-mail: lilotek42@yandex.ru

Соавторы:

Аржиматова Гульжиян Шевкетовна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-9080-3170;
eLibrary SPIN: 8540-2420;
e-mail: okb7@mail.ru

Алексеев Игорь Борисович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-3906-0479;
eLibrary SPIN: 4696-5937;
e-mail: ialekseev63@mail.ru

Ибраимов Алим Ислямович;

ORCID: 0000-0002-9671-0837;
e-mail: lexus.simf@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Liliya A. Popova, MD;

address: 5 Botkinsky dr, Moscow, Russia, 125284;
ORCID: 0009-0007-0108-3580;
e-mail: lilotek42@yandex.ru

Co-authors:

Gulzhiyan Sh. Arzhimatova, MD, PhD;

ORCID: 0000-0001-9080-3170;
eLibrary SPIN: 8540-2420;
e-mail: okb7@mail.ru

Igor B. Alekseev, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0002-3906-0479;
eLibrary SPIN: 4696-5937;
e-mail: ialekseev63@mail.ru

Alim I. Ibraimov;

ORCID: 0000-0002-9671-0837;
e-mail: lexus.simf@gmail.com

Имплантация добавочной интраокулярной линзы при кератоконусе на артефакичном глазу

А.Д. Чупров, В.Л. Ким, И.А. Столяр

Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», Оренбургский филиал, Оренбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В доступных источниках литературы недостаточно информации по коррекции аномалий рефракции при кератоконусе, в связи с чем изучение современных подходов к имплантации добавочных интраокулярных линз, включая выбор показаний, технику операции и постоперационное наблюдение, имеет важное значение. **Описание клинического случая.** Пациент Г., 42 года, обратился с жалобами на снижение зрения на левом глазу. В анамнезе с 2018 года прогрессирующее снижение остроты зрения на оба глаза, выставлен диагноз: «Правый глаз (OD): кератоконус I стадии, левый глаз (OS): кератоконус II стадии». В 2018 году проведена имплантация интрастромальных роговичных сегментов на оба глаза, в 2019 году — рефракционная лenseктомия с имплантацией интраокулярной линзы на оба глаза. Результаты обследования OS при обращении: некорригированная острота зрения 0,05, максимально корригированная острота зрения 0,5; авторефрактометрия: sph +2,25 D; cyl -9,50 D ax 81°; внутриглазное давление 17 мм рт.ст. Для коррекции аномалии рефракции, препятствующей достижению высокой остроты зрения вдаль, выполнена имплантация добавочных интраокулярных линз. Результаты обследования OS в первые сутки после операции: некорригированная острота зрения OS 0,8; авторефрактометрия: sph -0,25 D; cyl -14,50 D ax 81°; внутриглазное давление 17 мм рт.ст. **Заключение.** Имплантация добавочных интраокулярных линз продемонстрировала свою эффективность в коррекции аномалии рефракции на артефакичном глазу с кератоконусом, однако из-за нерегулярного астигматизма, характерного для кератоконуса, остаточный дефект всё же может сохраняться.

Ключевые слова: добавочные интраокулярные линзы; ИОЛ; артефакия; кератоконус; остаточная аметропия; докоррекция; клинический случай.

Для цитирования:

Чупров А.Д., Ким В.Л., Столяр И.А. Имплантация добавочной интраокулярной линзы при кератоконусе на артефакичном глазу. *Клиническая практика*. 2025;16(2):119–126. doi: 10.17816/clinpract677794 EDN: EYUMUF

Поступила 27.03.2025

Принята 28.06.2025

Опубликована online 08.07.2025

Список сокращений

ИОЛ — интраокулярная линза	Cyl (cylinder) — оптическая сила цилиндра
МКОЗ — максимально корригированная острота зрения	K1 и K2 — значения кератометрии передней части роговицы: K1 — плоская, K2 — крутая
НКОЗ — некорригированная острота зрения	OD (oculus dexter) — правый глаз
Ax (axis) — ось цилиндра, измеряемая в градусах (от 0 до 180)	OS (oculus sinister) — левый глаз
Cornea back — задняя поверхность роговицы	Sph (sphere) — величина оптической силы линзы, выраженная в диоптриях (dioptria, D)
Cornea front — передняя поверхность роговицы	

ОБОСНОВАНИЕ

Кератоконус представляет собой прогрессирующее дистрофическое заболевание роговицы, которое характеризуется её истончением и выпя-

чиванием в центральных и/или парацентральных областях, что приводит к развитию нерегулярного астигматизма, снижению остроты зрения и значительному ухудшению качества жизни пациентов [1].

Implantation of an Additional Intraocular Lens for Keratoconus in a Pseudophakic Eye

A.D. Chuprov, V.L. Kim, I.A. Stolyar

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Orenburg branch, Orenburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: In the accessible literature sources, there is insufficient information on the correction of refraction abnormalities in cases of keratoconus, due to which exploring the modern approaches in the implantation of additional intraocular lenses, including the choice of indications, the surgical technique and the post-operative follow-up, gains major importance for managing the patients with this disease.

CLINICAL CASE DESCRIPTION: The patient G., aged 42 years, presented with the complaints of decreased visual acuity in the left eye. Past medical history of progressing decreased visual acuity in both eyes from 2018, the diagnosis set was the following: "Right eye (OD): keratoconus stage I, left eye (OS): keratoconus stage II". In 2018, the implantation of intrastromal corneal ring segments in both eyes was conducted, in 2019 — refractive lensectomy with the implantation of the AcrySof IQ Toric SN6AT8 intraocular lens (Alcon, USA) in both eyes. The examination results in the OS upon presenting were the following: non-corrected visual acuity 0.05, maximum corrected visual acuity 0.5; autorefractometry: sph +2.25 D; cyl -9.50 D ax 81°; intraocular pressure — 17 mm.Hg. For correcting the refractive error that is preventing from achieving the high visual acuity (far vision), the implantation of additional intraocular lenses was carried out (Sulcofix Toric Care group, India). The results of examining the OS during the first 24 hours after surgery were the following: non-corrected visual acuity of the OS 0.8; autorefractometry: sph -0.25 D; cyl -14.50 D ax 81°; intraocular pressure — 17 mm.Hg. **CONCLUSION:** The implantation of additional Sulcofix Toric intraocular lenses have demonstrated its efficiency in correcting the refractive error in the pseudophakic eye with keratoconus, however, due to the irregular astigmatism characteristic for keratoconus, the residual defect can still persist.

Keywords: additional intraocular lenses; IOL; pseudophakia; keratoconus; residual ametropia; additional correction; clinical case.

For citation:

Chuprov AD, Kim VL, Stolyar IA. Implantation of an Additional Intraocular Lens for Keratoconus in a Pseudophakic Eye. *Journal of Clinical Practice*. 2025;16(2):119–126. doi: 10.17816/clinpract677794 EDN: EYVMUF

Submitted 27.03.2025

Accepted 28.06.2025

Published online 08.07.2025

Заболеваемость кератоконусом в европейской популяции составляет от 5 до 23 случаев на 100 000 человек при средней распространённости в мире 54 на 100 000 [2]. Заболевание затрагивает представителей всех рас и обоих полов. Обычно симптомы начинают проявляться в подростковом возрасте. Более высокая частота кератоконуса наблюдается среди людей с азиатской внешностью [3]. В ранних исследованиях было установлено, что заболевание чаще встречается у женщин — 52,9% против 47,1% мужчин [2]. За последние два десятилетия наблюдается рост числа зарегистрированных случаев, что можно объяснить улучшением диагностических методик и увеличением выявляемости ранних стадий заболевания.

Традиционные методы оптической коррекции кератоконуса, такие как очки и контактные линзы, часто оказываются неэффективными на поздних стадиях заболевания. Нарастающий нерегулярный астигматизм приводит к дискомфорту, непереносимости линз и нестабильной рефракции. Хирургические методы лечения [4, 5], включая кросслинкинг роговицы, имплантацию интрастромальных роговичных сегментов и различные варианты кератопластики, не всегда обеспечивают достаточную коррекцию аметропии [6–8].

С учётом того, что процент молодых людей среди пациентов с кератоконусом достаточно высок, особую актуальность представляют достижение хорошей зрительной функции и сохранение каче-

ства зрения в долгосрочной перспективе. Имплантация добавочной интраокулярной линзы (ДИОЛ) при условии правильного подбора оптической силы и тщательной оценки состояния роговицы, глубины передней камеры и уровня прогрессирования кератоконуса способна существенно улучшить качество жизни пациентов, увеличить их социальную адаптацию и профессиональную востребованность. Для успешного проведения таких операций необходимо соблюдение определенных критериев, в частности стабильности кератоконуса в течение не менее года и наличия прозрачной роговицы в оптической зоне [7].

В доступных источниках литературы информации по коррекции аномалий рефракции при кератоконусе представлено недостаточно, в связи с чем изучение современных подходов к имплантации ДИОЛ, включая выбор показаний, технику операции и постоперационное наблюдение, имеет важное значение для ведения пациентов с данным заболеванием [9–11]. Анализ клинических результатов таких вмешательств позволяет оценить их клиническую эффективность, а также определить долгосрочные последствия для пациентов [12, 13].

В статье на клиническом примере выполнена оценка эффективности интраокулярной коррекции аметропии с помощью имплантации добавочной интраокулярной линзы у пациента с артифакцией и кератоконусом I–II степени.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациент Г., 42 года, обратился в Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России с жалобами на снижение зрения на левом глазу.

Анамнез заболевания. С 2018 года отмечает прогрессирующее снижение остроты зрения на оба глаза, особенно на левом. Пациенту установлен диагноз: «OD — кератоконус I стадии, OS — кератоконус II стадии». В 2018 году проведена имплантация интрастромальных роговичных сегментов на оба глаза. С целью улучшения остроты зрения, по желанию пациента, в 2019 году ему выполнена рефракционная лентэктомия с имплантацией ИОЛ на оба глаза, однако из-за наличия в анамнезе прооперированного кератоконуса целевая рефракция не была достигнута. Операция проводилась стандартным методом ультразвуковой факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ на хи-

рургической операционной системе EVA (DORC, Нидерланды). Имплантирована интраокулярная линза AcrySof IQ Toric SN6AT8 +20,0 (Alcon, США).

Некорригированная острота зрения (НКОЗ) до оперативного вмешательства составляла на левом глазу 0,05, максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) — 0,2.

Авторефрактометрия: sph +4,5, cyl -10,25 ax 80°. Внутриглазное давление 13 мм рт.ст.

НКОЗ после операции левого глаза составила 0,05, МКОЗ — 0,5.

Авторефрактометрия OS: sph +1,5; cyl -9,5 ax 86°. Внутриглазное давление 17 мм рт.ст.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Пациенту выполнено стандартное офтальмологическое обследование, включающее пред- и послеоперационную визометрию, а именно: НКОЗ и МКОЗ, рефрактометрию, офтальмометрию, периметрию, кератопахиметрию, тонометрию, биомикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию, эндотелиальную микроскопию, оптическую биометрию и кератотопограмму. Определение НКОЗ и МКОЗ проводилось на фороптере CV-3000 с проектором знаков ACP5 фирмы Topcon (Япония). Анализ передней и задней элевации роговицы, а также измерение толщины роговицы и глубины передней камеры (ACD) выполняли на Шеймпфлюг-топографе Pentacam (Германия). Эндотелиальная микроскопия проводилась с использованием контактного и бесконтактного эндотелиального микроскопа TOMEY EM-3000 (Tomey, Япония), оптическая когерентная томография — с помощью Optovue SOLIX (Optovue, США).

НКОЗ — 0,05; МКОЗ — 0,5. Результаты авторефрактометрии OS: sph +2,25 D; cyl -9,50 D ax 81°; внутриглазное давление 17 мм рт.ст.

Предварительный диагноз

N16.8 OS Кератоконус. Состояние после имплантации интрастромальных роговичных сегментов. Индуцированный смешанный астигматизм. Артифакция. Амблиопия средней степени. N16.8 OD Кератоконус. Состояние после имплантации интрастромальных роговичных сегментов. Индуцированный смешанный астигматизм. Артифакция.

Лечение

Для коррекции аномалии рефракции, препятствующей достижению высокой остроты зрения

вдаль, выполнена имплантация дИОЛ Sulcofix Toric sph 3,0 D, cyl +6,0 D (Care Group, Индия).

Оперативный доступ осуществлялся через основной роговичный тоннельный разрез диаметром 2,2 мм на 3 часах условного циферблата и два вспомогательных корнеоцентеза диаметром 1,2 мм на 1 и 7 часах условного циферблата. Передняя камера восполнялась вискоэластической средой — 2% раствором гипромеллозы (Appravis, Индия). Завершение операции включало бимануальное удаление остатков вискоэластика и гидратацию роговичных разрезов. Операция проводилась на хирургической операционной системе EVA (DORC, Нидерланды).

Динамика и исходы

Осмотр и обследование в первые сутки после операции выявили прозрачную гладкую роговицу, интрастромальные роговичные сегменты, герметичные разрезы роговицы, глубокую переднюю камеру, спокойную радужку, а также правильное положение дИОЛ и заднекамерной ИОЛ. Стекловидное тело и глазное дно без особенностей. НКОЗ OS 0,8.

Результаты авторефрактометрии OS: sph -0,25 D; cyl -14,50 D ax 81°. Внутриглазное давление 17 мм рт.ст.

Данные кератометрии (Pentacam, Германия) OS. Cornea front (передняя поверхность роговицы): K1 36,4 D ax 82°; K2 46,6 D ax 172°. Астигматизм (Astig.) 10,2 D. Cornea back (задняя поверхность роговицы): K1 - 5,3 D; K2 - 6,6 D. Astig. 1,3 D (рис. 1).

Через месяц после операции осмотр и обследование показали, что роговица прозрачная, гладкая; отмечаются интрастромальные роговичные сегменты, разрезы роговицы герметичны, передняя камера глубокая, радужка спокойная, дИОЛ находится в правильном положении, заднекамерная ИОЛ — также в правильном положении. Стекловидное тело и глазное дно без особенностей (рис. 2).

НКОЗ OS составила 0,5, МКОЗ OS — 0,5 cyl -2,0 D ax 100° = 0,7.

Результаты авторефрактометрии OS: sph -0,25 D; cyl -2,0 D ax 100°. Внутриглазное давление 19 мм рт.ст.

Данные кератометрии (Pentacam, Германия) OS. Cornea front: K1 38,6 D ax 87°; K2 45,1 D ax 177°.

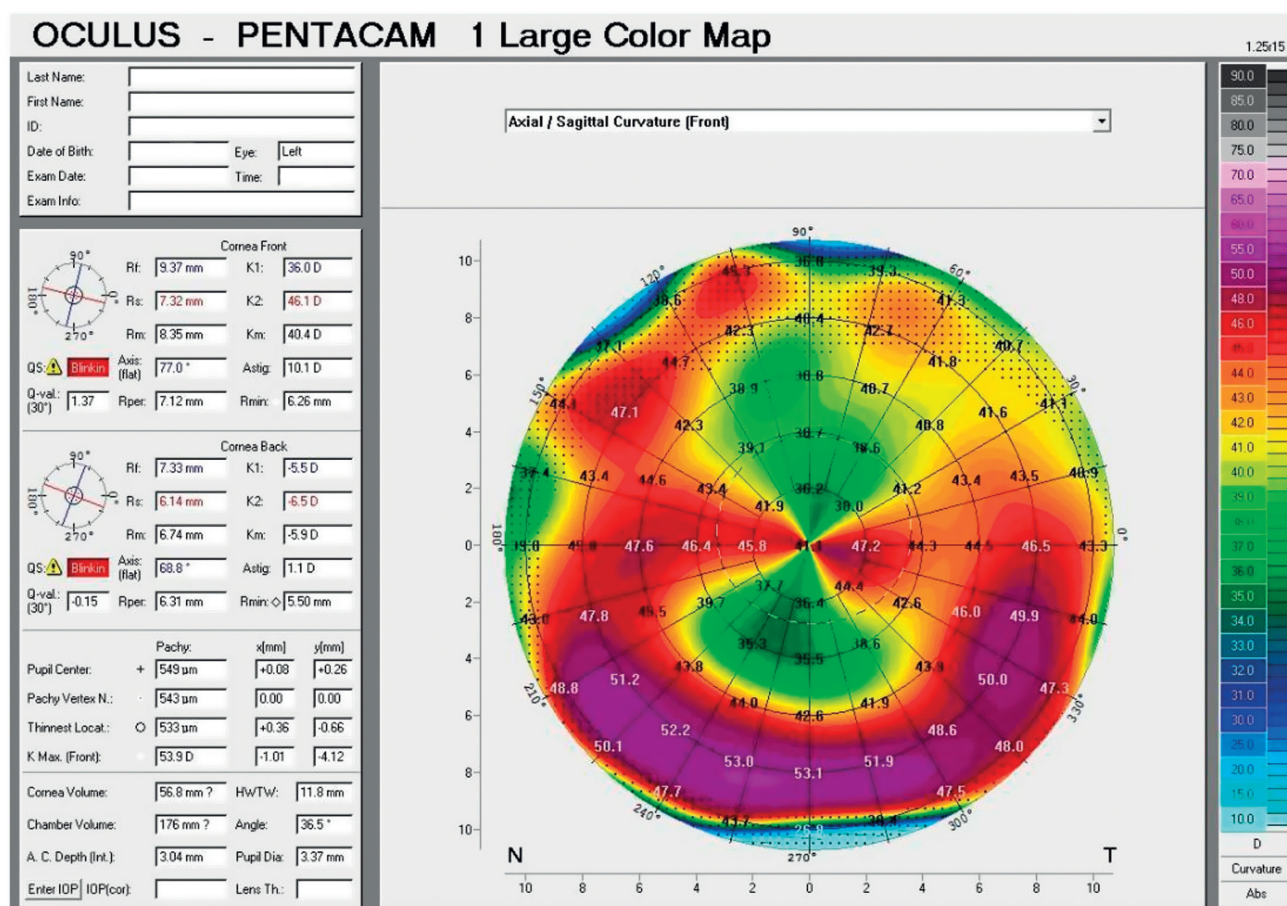


Рис. 1. Кератотопограмма левого глаза до оперативного вмешательства.

Astig. 6,5 D. Cornea back: K1 -5,5 D; K2 -6,4 D. Astig. 0,8 D (рис. 3).

Окончательный диагноз

H16.8 OS Кератоконус. Состояние после имплантации интрастромальных роговичных сегментов. Индуцированный смешанный астигматизм. Артефакция. Амблиопия средней степени. H16.8 OD Кератоконус. Состояние после имплантации интрастромальных роговичных сегментов. Индуцированный смешанный астигматизм. Артефакция.

Прогноз

Достигнутые результаты свидетельствуют о благоприятном исходе: сохранение прозрачности оптических сред, физиологические показатели внутриглазного давления (17–19 мм рт.ст.), а также стойкая рефракция позволяют считать комплексный подход с использованием торической ДИОЛ эффективным решением для коррекции выраженного астигматизма у пациентов с кератоконусом после предварительных хирургических вмешательств. Такое сочетание методов повышает шансы

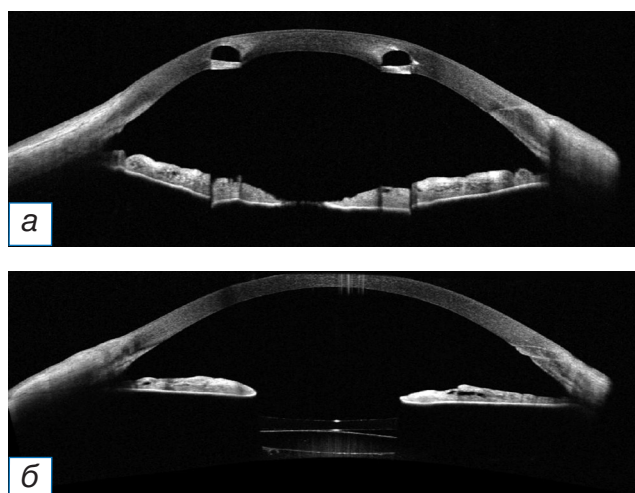


Рис. 2. Оптическая когерентная томография левого глаза после оперативного вмешательства: а — интрастромальный роговичный сегмент; б — в задней камере визуализируются добавочная интраокулярная линза и заднекамерная интраокулярная линза.

на стабилизацию зрительных функций и улучшение качества жизни.

Несмотря на позитивный эффект, учитывая потенциал прогрессирования кератоконуса, необ-

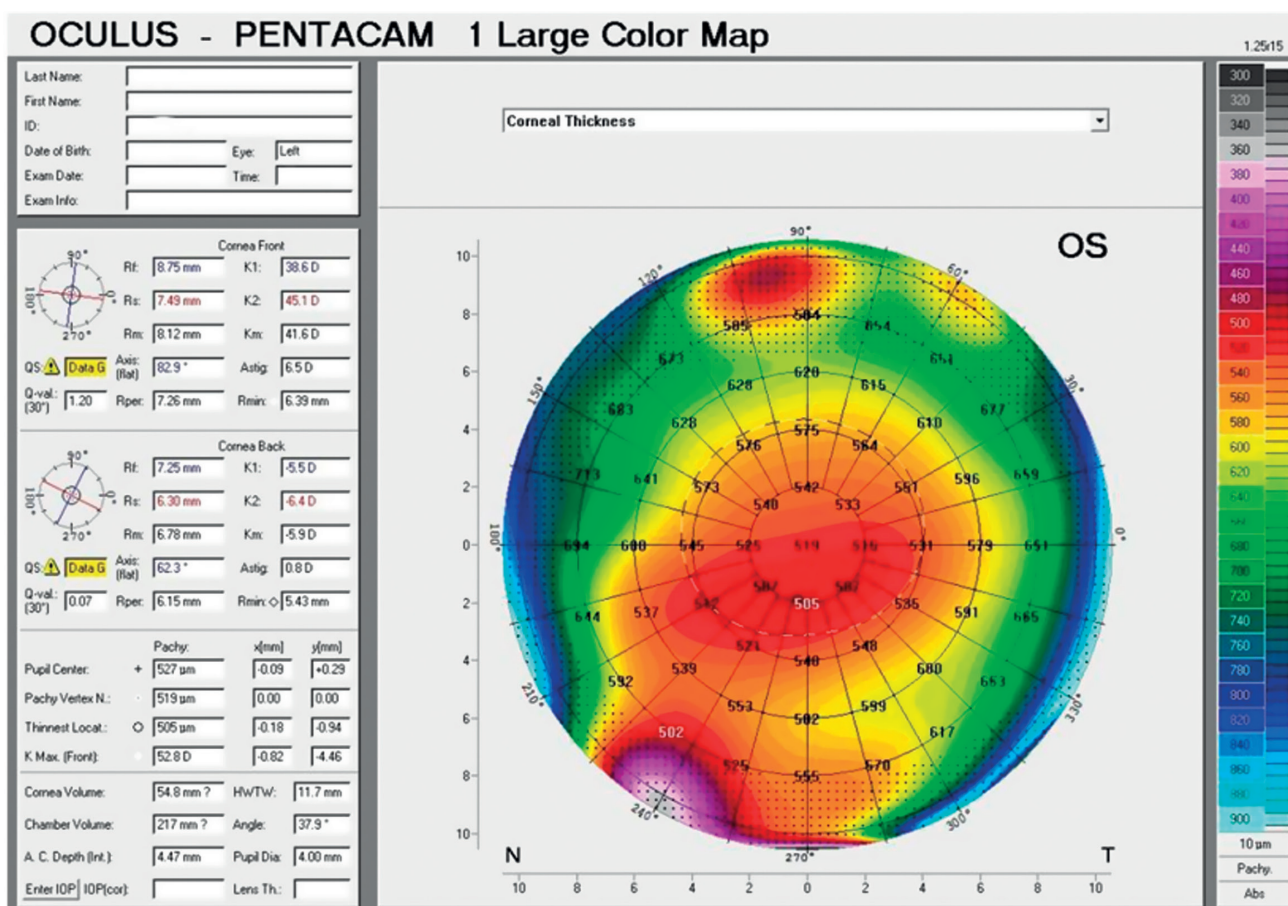


Рис. 3. Кератотопограмма левого глаза после оперативного вмешательства.

ходим регулярный топографический и клинический мониторинг, особенно в относительно раннем послеоперационном периоде.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, свидетельствуют о том, что имплантация дИОЛ может эффективно и безопасно применяться у взрослых пациентов. В исследованиях, проведённых в нашей стране, имплантация дИОЛ возможна также и у детей. Несмотря на то, что эта технология пока не получила широкого распространения, данные о незначительной потере эндотелиальных клеток (не более 3%), а также сохранении в пределах нормы внутриглазного давления и коэффициента лёгкости оттока внутриглазной жидкости у пациентов после имплантации дИОЛ являются обнадеживающими [11].

С точки зрения рефракционной эффективности, дополнительная имплантация асферической или торической ИОЛ позволяет достичь стабильного оптического результата в короткие сроки, что соответствует современным требованиям к хирургии катаракты и рефракционным процедурам. Высокая точность расчётов и удобство выполнения операции, а также особенности строения линзы способствуют её устойчивой фиксации в иридоцилиарной борозде, что в итоге обеспечивает стабильность рефракционного эффекта и отсутствие взаимодействия между поверхностями основной и добавочной ИОЛ. Подобные показатели важны как для пациентов с аметропией после факэмульсификации катаракты, так и у детей с врождёнными патологиями хрусталика, нуждающихся в коррекции рефракции [11, 14].

Наш клинический пример в совокупности с данными литературы свидетельствует о перспективности применения дИОЛ для коррекции аметропии и повышения качества зрения после факэмульсификации катаракты, тем не менее необходимы дальнейшее накопление клинического опыта и проведение дополнительных сравнительных исследований с более длительным периодом наблюдения и большей выборкой пациентов. Это позволит лучше оценить долгосрочную стабильность рефракции, возможные изменения топографии переднего отрезка глаза, а также сопоставить эффективность различных моделей дИОЛ в разных клинических условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантация дИОЛ продемонстрировала свою эффективность в коррекции аномалии рефракции на артифакичном глазу с кератоконусом, однако из-за нерегулярного астигматизма, характерного для кератоконуса, остаточный дефект всё же может сохраняться. Пациент нуждается в регулярном топографическом и клиническом контроле для своевременного выявления возможного прогрессирования заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *А.Д. Чупров* — концепция и дизайн исследования; *В.Л. Ким* — хирургическое лечение и обследование пациента; *И.А. Столяр* — обработка результатов исследования, написание текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили рукопись, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части).

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие пациента на публикацию анонимизированных данных из истории болезни в научном журнале, включая его электронную версию (дата подписания 22.01.2025). Объём публикуемых данных с пациентом согласован.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При проведении исследования и создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе неприменима, данные могут быть опубликованы в открытом доступе.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке

и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. A.D. Chuprov: concept and design of the study, V.L. Kim: surgical treatment and examination of the patient; I.A. Stolyar: processing of the study results, writing the text of the article. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Consent for publication. The authors received written informed voluntary consent from the patient to publish personal data, including photographs (with the face covered), in a scientific journal, including its electronic version (date of signing: 22.01.2025). The volume of published data was agreed upon with the patient.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The authors did not utilize previously published information (text, illustrations, data) in conducting the research and creating this paper.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, data can be published as open access.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers and the scientific editor of the publication participated in the review.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Манаенкова Г.Е., Лев И.В., Фабрикантов О.Л., и др. *Кератоконус: учебное пособие для студентов IV–V курсов, врачей и врачей-ординаторов* [Электронный ресурс]. Москва: Офтальмология, 2023. 24 с. [Manaenkova GE, Lev IV, Fabrikantov OL, et al. *Keratoconus: A textbook for IV–V year students, doctors and residents*. Moscow: Oftal'mologiya; 2023. 24 p. (In Russ.) doi: 10.25276/978-5-903624-78-2
2. Белодедова А.В. *Диагностика и хирургическое лечение кератоконуса на основе углубленного изучения генетических аспектов заболевания и фемто-ассистированной кератопластики*: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2020. 148 с.

- [Belodedova AV. *Diagnosis and surgical treatment of keratoconus based on an in-depth study of the genetic aspects of the disease and femto-assisted keratoplasty* [dissertation]. Moscow; 2020. 148 p. (In Russ.)]. Режим доступа: <https://eyepress.ru/thesis/1-1-epidemiologiya-keratokonusa31-10-2023-2-07-18-95>. Дата обращения: 17.03.2025. EDN: TEVSWO
3. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond)*. 2000;14(4):625–628. doi: 10.1038/eye.2000.154
4. Чупров А.Д., Канюкова Ю.В., Трубников В.А. Влияние кераторефракционных операций CLEAR и FEMTO-LASIK на биомеханические параметры роговицы у пациентов с миопией в динамике // *Современные проблемы науки и образования*. 2023. № 4. С. 124. [Chuprov AD, Kanyukova YuV, Trubnikov VA. Effect of CLEAR and FEMTO-LASIK kerato-refractive surgery on corneal biomechanical parameters in patients with myopia in dynamics. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2023;(4):124]. doi: 10.17513/spno.32886 EDN: IDBAEZ
5. Чупров А.Д., Загребнева М.М., Мальгин К.В. Коррекция миопии и миопического астигматизма высокой степени различными методами // *Современные технологии в офтальмологии*. 2018. № 5. С. 254–255. [Chuprov AD, Zagrebneva MM, Mal'gin KV. Correction of myopia and high-grade myopic astigmatism by various methods. *Modern technologies in ophthalmology*. 2018;(5):254–255. (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2018-5-254-255 EDN: YMCUEX
6. Coskunseven E, Kymionis GD, Talu H, et al. Intrastromal corneal ring segment implantation with the femtosecond laser in a post-keratoplasty patient with recurrent keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(10):1808–1810. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.05.042
7. Усубов Э.Л., Биккузин Т.И., Казакбаева Г.М. Коррекция роговичного астигматизма при кератоконусе торическими ИОЛ (обзор литературы) // *Точка зрения. Восток-Запад*. 2015. № 1. С. 50–53. [Usubov EL, Bikkuzin TI, Kazakbaeva GM. Korrektsiya rogovichnogo astigmatizma pri keratokonusе toricheskimi IOL (obzor literatury). *Point of view. East-West*. 2015;(1):50–53. (In Russ.)] EDN: UIBMRV
8. Канюкова Ю.В. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов с фемтосекундным сопровождением при кератоконусе (первый опыт) // *Современные технологии в офтальмологии*. 2018. № 5. С. 283–284. [Kanyukova YuV. Implantation of intrastromal corneal segments with femtosecond follow-up in keratoconus (first experience). *Modern technologies in ophthalmology*. 2018;(5):283–284. (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2018-5-283-284 EDN: YMCUNZ
9. Хрипун К.В., Рахманов В.В., Рамазанова А.М. Влияние «неправильного» положения добавочной ИОЛ Sulcoflex на функциональные результаты // *Точка зрения. Восток-Запад*. 2015. № 1. С. 77–78. [Khripun KV, Rakhmanov VV, Ramazanova AM. The effect of the “incorrect” position of the Sulcoflex additive IOL on functional results. *Point of view. East-West*. 2015;(1):77–78. (In Russ.)]. EDN: UIBMWV
10. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Коновалов М.Е., и др. Коррекция роговичного астигматизма высокой степени в ходе хирургического лечения катаракты // *Офтальмология*. 2018. Т. 15, № 4. С. 405–410. [Pershin KB, Pashinova NF, Konovalov ME, et al. Correction of high corneal astigmatism during cataract surgery. *Ophthalmology*. 2018;15(4):405–410]. doi: 10.18008/1816-5095-2018-4-405-410 EDN: VPUTTH
11. Бикбов М.М., Бикбулатова А.А., Маннанова Р.Ф. Опыт применения асферических и торических добавочных интраокулярных линз Sulcoflex // *Российская офтальмология онлайн*. 2012. С. 36. [Bikbov MM, Bikbulatova AA, Mannanova RF. Experience in using aspherical and toric Sulcoflex additional intraocular lenses. *Russian Ophthalmology Online*. 2012. P. 36. (In Russ.)]. Режим доступа: <https://eyepress.ru/material/opyt-primeneniya-asfericheskikh-i-toricheskikh-dobavochnykh-intraokulyarnykh-lin> Дата обращения: 17.03.2025.

12. Гурмизов Е.П., Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. Эффективность LASIK и имплантации добавочных интраокулярных линз как методов докоррекции остаточных аметропий на псевдофакичных глазах // *Клиническая офтальмология*. 2020. Т. 20, № 3. С. 122–127. [Gurmizov EP, Pershin KB, Pashinova NF, Tsygankov AYU. The efficacy of LASIK and secondary piggyback IOL implantation for the enhancement after cataract surgery. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2020;20(3):122–127. doi: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-122-127. EDN: GYKQQM]
13. Лаптев Б.В., Шиловских О.В., Фечин О.Б. Первый опыт коррекции сложных видов послеоперационной аметропии методом имплантации дополнительной псевдофакичной интраокулярной линзы // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016. Т.61, № 3. С. 68–69. [Laptev BV, Shilovskikh OV, Fechin OB. The first experience of the correction of complex forms of postsurgery ametropia by implantation of additional pseudophakic intraocular lens. *Pacific Medical Journal*. 2016;61(3):68–69]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.3.68-69 EDN: WMAHQH
14. Бикбов М.М., Оренбуркина О.И. Добавочные интраокулярные линзы LMI-SI и Scharioth при возрастной макулярной дегенерации. Обзор // *Офтальмология*. 2019. Т. 16, № 1S. С. 7–11. [Bikbov MM, Orenburkina OI. LMI-SI and scharioth additional intraocular lenses for age-related macular degeneration. Review. *Ophthalmology*. 2019;16(1S):7–11]. doi: 10.18008/1816-5095-2019-1S-7-11 EDN: PKMG CJ

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Столяр Ирина Андреевна;

адрес: Россия, 460047, Оренбург, ул. Салмышская, д. 17;

ORCID: 0009-0001-0289-5640;

eLibrary SPIN: 3412-9967;

e-mail: nauka@ofmntk.ru

Соавторы:

Чупров Александр Дмитриевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-7011-4220;

e-mail: nauka@ofmntk.ru

Ким Виталий Леонидович;

ORCID: 0000-0001-6726-0104;

eLibrary SPIN: 6790-9444;

e-mail: nauka@ofmntk.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Irina A. Stolyar;

address: 17 Salmyshskaya st, Orenburg, Russia, 460047;

ORCID: 0009-0001-0289-5640;

eLibrary SPIN: 3412-9967;

e-mail: nauka@ofmntk.ru

Co-authors:

Aleksandr D. Chuprov, MD, PhD, Professor;

ORCID: 0000-0001-7011-4220;

e-mail: nauka@ofmntk.ru

Vitaliy L. Kim;

ORCID: 0000-0001-6726-0104;

eLibrary SPIN: 6790-9444;

e-mail: nauka@ofmntk.ru