



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

клиническая практика

2024
Том 15 №1

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК



**Предикторы
несостоятельности
колоректального
анастомоза после
передних резекций
прямой кишки**

Predictors of anastomotic leak after
anterior rectal resections

**Сиртуины
в патогенетической
терапии
нейродегенеративных
заболеваний**

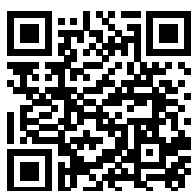
Sirtuins in the pathogenetic therapy
of neurodegenerative diseases

**Роль ингибиторов
иммунных контрольных
точек в развитии
и лечении инфекционных
процессов**

The role of immune checkpoint inhibitors
in the development and treatment
of infectious processes

**TIPIC-синдром —
редкий вариант
неатеросклеротической
артериопатии**

TIPIC syndrome — a rare variant
of non-atherosclerotic arteriopathy



<https://journals.eco-vector.com/clinpractice>

JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE
Volume 15 Issue 1

клиническая практика

мультидисциплинарный рецензируемый журнал для врачей

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

2024, Том 15, № 1

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://journals.eco-vector.com/clinpractice>

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»
Адрес: 191186, 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

Подписка на печатную версию 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

- РИНЦ
- Russian Science Citation Index (RSCI)
- CrossRef
- Scopus
- Google Scholar
- Ulrich's Periodicals Directory

Журнал включён в перечень периодических изданий ВАК,
в которых рекомендована публикация работ соискателей
учёных степеней кандидата и доктора наук.

ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

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

Сдано в набор 19.03.2024.
Подписано в печать 10.04.2024.

Формат 60×84¹/₈. Печать офсетная.
Печ. л. 16. Усл. печ. л. 14,9. Уч.-изд. л. 8,7.
Цена свободная. Тираж 1000 экз. Заказ 4-3060-Х.

Отпечатано в ООО «Типография Фурсова».
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.

Авторы сохраняют за собой авторские права на работу
и предоставляют журналу право первой публикации
работы на условиях лицензии Creative Commons
Attribution License (CC BY-NC-SA 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:

д.м.н., профессор Ю.В. Иванов (справа) проводит
лапароскопическую операцию в брюшной полости.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Клиническая медицина

Абакиров А.Д., д.м.н., проф., Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы; Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского; ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-5842-5904

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

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

Алексеев Л.П., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Государственный научный центр «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 государственный медицинский университет (Астрахань, Россия)
ORCID: 0000-0003-0458-0703

Бойко А.Н., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2975-4151

Войтенков В.Б., к.м.н., Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0003-0448-7402

Даминов В.Д., д.м.н., Национальный медико-хирургический центр 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, Научно-исследовательский институт 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., Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-3180-5525

Ищенко Р.В., д.м.н., Московский государственный университет 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., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-4723-6067

Лазко Ф.Л., д.м.н., Городская клиническая больница имени 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., Орловская областная клиническая больница, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева (Орел, Россия)
ORCID: 0000-0002-1799-6778

Мартынов М.Ю., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Федеральный центр мозга и нейротехнологий 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., Клинический центр стоматологии 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., Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; Государственный научный центр лазерной медицины (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-8539-4392

Писарев В.М., д.м.н., проф., Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (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, Сеченовский Университет (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-0909-6278

Скворцов Д.В., д.м.н., проф., ФНКЦ ФМБА; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2794-4912

Соодаева С.К., д.м.н., проф., Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-6453-0017

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

Трубилин В.Н., д.м.н., Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-9123-909X

Турусбекова С.Т., д.м.н., Казахский национальный медицинский университет 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

Чернова А.А., д.м.н., доцент, Федеральный сибирский научно-клинический центр (Красноярск, Россия)
ORCID: 0000-0003-2977-1792

Чупин А.В., д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр 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

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, Федеральный центр мозга и нейротехнологий (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-6637-8098

Гурина О.И., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени 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., Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации (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 государственный медицинский университет (Астрахань, Россия)
ORCID: 0000-0002-1412-3322

Павлова Г.В., д.б.н., проф., РАН, Институт биологии гена РАН, Сеченовский Университет, Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-6885-6601

Савина М.И., д.б.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Scopus Author ID: 000000000049

Хаитов М.Р., д.м.н., чл.-корр. РАН, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-4961-9640

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ю.В. Иванов, А.В. Смирнов, Д.Л. Давидович, А.А. Кешведина, Д.В. Разбирин, В.Р. Станкевич, Е.С. Данилина

ПРЕДИКТОРЫ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА ПОСЛЕ ПЕРЕДНИХ РЕЗЕКЦИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ 7

Э.Г. Акрамова, Е.В. Власова, А.А. Савельев, Э.Б. Закирова

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА НИЖНЕЙ СТЕНКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ НАБЛЮДЕНИЯ 17

В.Р. Станкевич, А.В. Смирнов, А.И. Злобин, З.А. Абдулкеримов, Д.Н. Панченков, Ю.В. Иванов

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ 26

Д.В. Скворцов, А.В. Алтухова, С.Н. Кауркин, А.А. Ахпашев

ИМЕЕТСЯ ЛИ ОБЪЕКТИВНАЯ БИОМЕХАНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА НЕСТАБИЛЬНОСТИ КОЛЕННОГО СУСТАВА ПОСЛЕ ТРАВМЫ ИЛИ РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ? 34

А.В. Тумялис, Т.Б. Иванов, Г.Е. Иванова, Е.А. Иванова, А.А. Кириченко, А.Е. Осадчий

ВЛИЯНИЕ РЕАКТИВНОЙ И ПРОАКТИВНОЙ СТРАТЕГИИ ПРИНЯТИЯ МОТОРНОГО РЕШЕНИЯ НА ОСОБЕННОСТИ КИНЕМАТИКИ РУКИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА 43

Най Мью Тун, А.Л. Юдин, Е.А. Юматова, А.С. Винокуров

КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ВОЗМОЖНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 54

В.А. Нечаев, А.Ю. Васильев

«СЛЕПЫЕ ПЯТНА» В АНАЛИЗЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ. 66

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Е.М. Самойлова, А.А. Иванова, П.П. Лактионов, В.А. Кальсин, С.Е. Романов

СИРТУИНЫ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 75

Д.А. Мустафина, А.Н. Багаутдинова, М.М. Зинатуллина, Н.А. Горбунов, Э.Т. Зайнетдинова,

Д.И. Бухарметова, Д.Ю. Леонов, А.Г. Пирмагомедова, А.Е. Чернышова, М.П. Марханос,

А.Г. Абгарян, А.С. Арустамян, К.С. Чавро, Ф. Мирзоджонина

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В РАЗВИТИИ И ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ 91

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Е.В. Хоженко, Е.С. Кипарисова, И.В. Ларина, А.Л. Вауличева, С.С. Григорьев, Э.Ш. Мавлюдова

МИАСТЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ЛАМБЕРТА–ИТОНА НА ФОНЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 107

О.В. Альпидовская

РАЗВИТИЕ СИНДРОМА УОТЕРХАУСА–ФРИДЕРИКСЕНА У ПАЦИЕНТКИ С КОМОРБИДНЫМ ФОНОМ ПОСЛЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ SARS-CoV-2 113

А.В. Белопасова, П.С. Мигляченко, А.О. Четкин, М.В. Древаль, Л.А. Добрынина

СИНДРОМ ТРАНЗИТОРНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО ПЕРИВАСКУЛЯРНОГО ВОСПАЛЕНИЯ КАРОТИДНОЙ АРТЕРИИ (TIPIC-СИНДРОМ) — РЕДКИЙ ВАРИАНТ НЕАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ АРТЕРИОПАТИИ. 120

journal of clinical practice

ISSN 2618-8627 (Online)

ISSN 2220-3095 (Print)

Vol. 15, N 1 (2024)

multidisciplinary peer-review medical journal

Published since 2010. Issued quarterly

FOUNDERS

FRCC FMBA of the Federal Medical Biological Agency

Address: 28 Orekhovy blvd, 115682 Moscow, Russia

WEB: <https://journals.eco-vector.com/clinpractice>

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H,

Aptekarsky pereulok, 191186

Saint Petersburg, Russia

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL OFFICE

Executive editor: *Ulyana G. Pugacheva*

E-mail: upugacheva@yandex.ru

SUBSCRIPTION

For print version:

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:

- 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

Scientific Editor:

Smirnov A.V., MD, PhD,

FRCC FMBA (Moscow, Russia);

ORCID: 0000-0003-3897-8306

SCIENCE SCOPE:

- **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:

Doctor of Medical Sciences, Professor Yu.V. Ivanov (right)
operates in the abdominal cavity.

EDITORIAL BOARD

Medicine (miscellaneous)

Abakirov MD, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), 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. (Med.), 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. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Institute of Immunology (Moscow, Russia)

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

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

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

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

Chernova A.A., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.) (Krasnoyarsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-2977-1792

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

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

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

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

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

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

Ivanova G.E., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), 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. (Med.), FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-1031-9376

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

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

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

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

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

Lelyuk V.G., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), 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. (Med.), Professor, Institute of neurorehabilitation (Orel, Russia)
ORCID: 0000-0002-1799-6778

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

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

Olesov E.E., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), 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. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-3996-1012

Panchenkov D.N., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), 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. (Med.), 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. (Med.), Professor, FRCC FMBA (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-8551-0661

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

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

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

Skvortsov D.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), 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. (Med.), Professor, Pulmonology Scientific Research Institute (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-6453-0017

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

Turuspekova S.T., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), 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

Zabozlaev F.G., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), 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. (Med.), 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. (Biol.), 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. (Med.), Professor, Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-1066-5423

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

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

Kochubey A.V., MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), 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. (Med.), Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)
ORCID: 0000-0002-1412-3322

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

Savina M.I., PhD, Dr. Sci. (Biol.), 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. (Med.), Professor, Central state medical academy of department of presidential affairs (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-7065-2045

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

- Yu.V. Ivanov, A.V. Smirnov, D.L. Davidovich, A.A. Keshvedinova, D.V. Razbirin, V.R. Stankevich, E.S. Danilina**
PREDICTORS OF ANASTOMOTIC LEAK AFTER ANTERIOR RECTAL RESECTIONS FOR LOCALIZED MALIGNANT NEOPLASMS. 7
- E.G. Akramova, E.V. Vlasova, A.A. Saveliev, E.B. Zakirova**
INFORMATION VALUE OF ECHOCARDIOGRAPHY IN INFERIOR MYOCARDIAL INFARCTION AT DIFFERENT STAGES OF OBSERVATION 17
- V.R. Stankevich, A.V. Smirnov, A.I. Zlobin, Z.A. Abdulkerimov, D.N. Panchenkov, Yu.V. Ivanov**
PECULIARITIES OF THE DIAGNOSTICS AND THERAPEUTIC TACTICS FOR EARLY POSTOPERATIVE PERIOD BLEEDING AFTER BARIATRIC SURGERIES 26
- D.V. Skvortsov, A.V. Altukhova, S.N. Kaurkin, A.A. Akhpashev**
ARE THERE OBJECTIVE BIOMECHANICAL SYMPTOMS OF THE KNEE INSTABILITY AFTER ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT INJURY OR IT'S RECONSTRUCTION 34
- A.V. Tumyalis, T.B. Ivanov, G.E. Ivanova, E.A. Ivanova, A.A. Kirichenko, A.E. Ossadtchi**
THE EFFECTS OF REACTIVE AND PROACTIVE MOTOR DECISION-MAKING STRATEGIES ON THE HAND KINEMATICS FEATURES IN POST-STROKE PATIENTS. 43
- Nay Myo Tun, A.L. Yudin, E.A. Yumatova, A.S. Vinokurov**
COMPUTED TOMOGRAPHY SIGNS OF THE POSSIBLE ASPERGILLOSIS IN THE DYNAMIC OBSERVATION OF PATIENTS WITH COVID-19. 54
- V.A. Nechaev, A.Yu. Vasiliev**
"BLIND SPOTS" IN THE ANALYSIS OF COMPUTED TOMOGRAPHY OF THE HEAD AND NECK AREA. 66

REVIEWS

- E.M. Samoilova, A.A. Ivanova, P.P. Laktionov, V.A. Kalsin, S.E. Romanov**
SIRTUINS IN THE PATHOGENETIC THERAPY OF NEURODEGENERATIVE DISEASES 75
- D.A. Mustafina, A.N. Bagautdinova, M.M. Zinatullina, N.A. Gorbunov, E.T. Zainetdinova, D.I. Bukharmetova, D.Yu. Leonov, A.G. Pirmagomedova, A.E. Chernyshova, M.P. Markhanos, A.G. Abgaryan, A.S. Arustamyan, K.S. Chavro, F. Mirzjonova**
THE ROLE OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN THE DEVELOPMENT AND TREATMENT OF INFECTIOUS PROCESSES. 91

CASE REPORTS

- E.V. Khozhenko, E.S. Kiparisova, I.V. Larina, A.L. Vaulicheva, S.S. Grigoriev, E.Sh. Mavlyudova**
LAMBERT-EATON MYASTHENIC SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND OF THYROID CANCER: A CLINICAL CASE 107
- O.V. Alpidovskaya**
DEVELOPMENT OF WATERHOUSE-FRIDERICHSEN SYNDROME AFTER INFECTION WITH SARS-CoV-2 AGAINST THE BACKGROUND OF COMORBIDITY. 113
- A.V. Belopasova, P.S. Miglyachenko, A.O. Chechetkin, M.V. Dreval, L.A. Dobrynina**
TRANSIENT IDIOPATHIC PERIVASCULAR INFLAMMATION OF THE CAROTID ARTERY SYNDROME (TIPIC SYNDROME) IS A RARE VARIANT OF NON-ATHEROSCLEROTIC ARTERIOPATHY 120

ПРЕДИКТОРЫ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА ПОСЛЕ ПЕРЕДНИХ РЕЗЕКЦИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Ю.В. Иванов, А.В. Смирнов, Д.Л. Давидович, А.А. Кешвединова, Д.В. Разбирин, В.Р. Станкевич, Е.С. Данилина

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Несостоятельность колоректального анастомоза — наиболее грозное осложнение в хирургии прямой кишки. Предсказание и предотвращение несостоятельности колоректального анастомоза остаётся актуальной задачей. **Цель исследования** — анализ опыта передней резекции при раке прямой кишки и ректосигмоидного соединения, а также установление факторов риска развития несостоятельности колоректального анастомоза на примере пациентов, пролеченных в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. **Методы.** Изучены результаты лечения 492 пациентов, которым в 2006–2022 годах выполнена передняя резекция прямой кишки. У 21 пациента развилась несостоятельность колоректального анастомоза. Проведено ретроспективное сравнение характеристик двух групп пациентов — с гладким течением послеоперационного периода и с развитием несостоятельности колоректального анастомоза. **Результаты.** Выявлены достоверные факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза, и на основе статистического анализа предложена прогностическая балльная модель: курение — 1 балл, сахарный диабет 2-го типа — 1 балл, предоперационная химиотерапия — 1 балл, кровопотеря свыше 50 мл — 2 балла, предоперационная лучевая терапия — 3 балла, расположение колоректального анастомоза на расстоянии до 5 см от ануса — 4 балла. Чувствительность модели на обучающей выборке при наличии 8 баллов и более составила 85,6% при специфичности выше 97,4%. **Заключение.** Предложена следующая тактика: при наличии 4 баллов и выше формируем превентивную кишечную стому, при 1–3 баллах — устанавливаем трансанальный дренаж. Полный отказ от этих двух мер профилактики возможен только в случае отсутствия у пациента перечисленных факторов риска развития несостоятельности анастомоза.

Ключевые слова: рак прямой кишки; колоректальный рак; илеостома; трансверзостома; превентивная кишечная стома; несостоятельность анастомоза.

Для цитирования:

Иванов Ю.В., Смирнов А.В., Давидович Д.Л., Кешвединова А.А., Разбирин Д.В., Станкевич В.Р., Данилина Е.С. Предикторы несостоятельности колоректального анастомоза после передних резекций прямой кишки при локализованных злокачественных новообразованиях. Клиническая практика. 2024;15(1):7–16. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract623690>

Поступила 21.11.2023

Принята 26.02.2024

Опубликована online 25.03.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Рак прямой кишки и ректосигмоидного соединения — одна из самых распространённых нозологических форм злокачественных новообразований [1, 2]. Хирургическое вмешательство остаётся основным методом лечения, особенно на ранней стадии заболевания [3, 4].

Исторически радикальная операция нередко заканчивалась наложением постоянной кишечной стомы, ранением промежности и не обеспечивала долгосрочной выживаемости [5]. Однако за последние 40 лет подходы к лечению рака прямой кишки претерпели серьёзные изменения. Междисципли-

нарность, возможность точной предоперационной оценки стадии заболевания, неоадьювантное лечение делают возможным проведение передних резекций прямой кишки с формированием колоректального анастомоза [6, 7]. Несостоятельность анастомоза, частота развития которой варьирует от 2,8 до 30%, представляет серьёзную проблему и является не только основной причиной госпитальной летальности, но и имеет весомое значение в аспекте оценки онкологических исходов [8, 9]. Именно поэтому значительное количество исследований в области колоректальной хирургии сконцентрировано на возможности прогнозирования

PREDICTORS OF ANASTOMOTIC LEAK AFTER ANTERIOR RECTAL RESECTIONS FOR LOCALIZED MALIGNANT NEOPLASMS

Yu.V. Ivanov, A.V. Smirnov, D.L. Davidovich, A.A. Keshvedinova, D.V. Razbirin, V.R. Stankevich, E.S. Danilina

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Anastomotic leak is the most serious complication in rectal surgery. Predicting and preventing anastomotic leak remains an urgent task. **AIM:** The purpose of the study is to analyze the 17-year-long experience of the Federal Research Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA of Russia in performing an anterior resection of the rectum in patients with cancer of the rectum and rectosigmoid junction and to establish the risk factors for the development of an anastomotic leak. **METHODS:** The results of the treatment of 492 patients who underwent an anterior resection of the rectum in 2006–2022 have been studied. 21 patients developed an anastomotic leak. A retrospective comparison of the characteristics of two groups of patients was carried out: those with a smooth course of the postoperative period and those with the development of an anastomotic leak. **RESULTS:** The reliable risk factors for the development of an anastomotic leak were identified and, based on the statistical analysis, a prognostic scoring model was proposed: smoking — 1 point, type 2 diabetes mellitus — 1 point, preoperative chemotherapy — 1 point, blood loss over 50 ml — 2 points, preoperative radiation therapy — 3 points, and the location of the colorectal anastomosis at a distance of up to 5 cm from the anus — 4 points. The sensitivity of the model was 85.6%, with the specificity above 97.4% when using a training set with 8 points or more. **CONCLUSION:** The following tactics are proposed: in the case of 4 points and above by the developed scale, one should form a preventive intestinal stoma; in the case of 1–3 points, one should install a transanal drainage. The complete abandonment of these two preventive measures is possible only if the patient does not have any of the listed risk factors for the development of an anastomotic leak.

Keywords: rectal cancer; colorectal cancer; ileostomy; transversostomy; preventive intestinal stoma; anastomotic failure.

For citation:

Ivanov YuV, Smirnov AV, Davidovich DL, Keshvedinova AA, Razbirin DV, Stankevich VR, Danilina E.S. Predictors of anastomotic leak after anterior rectal resections for localized malignant neoplasms. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(1):7–16. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract623690>

Submitted 21.11.2023

Revised 26.02.2024

Published online 25.03.2024

развития данного осложнения и разработки мер адекватной профилактики.

Цель исследования — проанализировать 17-летний опыт ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в выполнении передней резекции прямой кишки у пациентов, страдающих раком прямой кишки и ректосигмоидного соединения, и установить факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза (НКА).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование является одноцентровым, ретроспективным, описательным и выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка персонализированного подхода к хирургическому лечению колоректального рака» (регистрационный номер 122041100179-4).

Проанализированы результаты лечения 492 пациентов, которым в 2006–2022 годах в Федеральном научно-клиническом центре специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России выполнены передние резекции прямой кишки по поводу рака прямой кишки (384 пациента) и ректосигмоидного соединения (108 пациентов). Проведено сравнение основных предоперационных и интраоперационных характеристик между двумя группами пациентов, у которых послеоперационный период протекал гладко ($n=471$) или развилась НКА ($n=21$). Под НКА в нашем исследовании мы понимали несостоятельность классов В и С по классификации Международной исследовательской группы по раку прямой кишки (International Study Group of Rectal Cancer, ISREC), несостоятельность класса А не учитывалась [10].

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 18 до 80 лет; наличие резектабельной аденокарциномы прямой кишки и ректосигмоидного соединения (стадия заболевания cT1-4N0-2M0-1); расположение нижнего полюса опухоли не менее 4 см от анального канала; отсутствие вовлечения в процесс анальных сфинктеров.

Критерии исключения: плоскоклеточный рак; местнораспространённая форма заболевания; необходимость мультиорганной резекции; рецидив рака прямой кишки; наличие осложнений неoadъювантной химио- и лучевой терапии.

Условия проведения

Все операции выполнены на базе ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (Москва).

Продолжительность исследования

Проанализированы результаты передней резекции прямой кишки у пациентов с раком прямой кишки и ректосигмоидного соединения в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России за 17 лет — с 2006 по 2022 год включительно.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проведена стандартная предоперационная подготовка, включающая коррекцию сопутствующих заболеваний и состояний (гипоальбуминемии, анемии, водно-электролитных нарушений и т.п.), профилактику тромбозомболических осложнений, антибиотикопрофилактику. При этом 86 пациентам проводилась пероральная антибиотикопрофилактика по методике, описанной нами ранее [11]. Техника выполнения хирургического вмешательства была стандартной и не отличалась от описанной ранее [11, 12].

Интраоперационная профилактика несостоятельности сформированного колоректального анастомоза заключалась в особом способе формирования аппаратного анастомоза, когда выдвижение троакара сшивающего аппарата через стенку кишки производили у левого угла культи, чтобы после прошивания и пересечения кишки оставался только один угол (правый) анастомозированной культи прямой кишки. Оставшийся угол ушивали П-образным швом. Во всех случаях проводили интраоперационную оценку герметичности анастомоза с помощью воздушной пробы. В случаях положительной или сомнительной пробы накладывали дополнительные интракорпоральные серозно-мышечные швы атравматической иглой на 2, 4, 6, 8, 10 и 12 часах условного циферблата. В случаях

наличия факторов риска (неoadъювантная терапия в анамнезе, гипоальбуминемия, статус N+, анемия) накладывали превентивную трансверзостому, однако решение о её формировании всегда принималось оперирующим хирургом интраоперационно.

Хирургическое вмешательство выполнялось лапароскопическим доступом у 307 (62,4%) пациентов, а лапаротомным — у 185 (37,6%). При наличии метастатического поражения, перенесённого инфаркта миокарда или нарушения мозгового кровообращения давностью до 1 года, наличии открытых хирургических вмешательств, хронической обструктивной болезни лёгких в анамнезе, оценки анестезиологического риска по шкале Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA) >3 осуществлялся традиционный (лапаротомный) доступ. Частота конверсий составила 6,1% ($n=30$): основными причинами были технические трудности при мобилизации кишки, узкий таз, возникшее интраоперационное кровотечение при лимфодиссекции, интимное прилегание новообразования к органам малого таза и невозможность достоверного подтверждения отсутствия инвазии в них. Все оперативные вмешательства были выполнены под комбинированным эндотрахеальным наркозом, дополнительно осуществлялась постановка катетера для эпидуральной анестезии.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в ноябре 2020 года (протокол № 11).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием непараметрических методов. Количественные данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Различия между количественными характеристиками определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение качественных характеристик проводили при помощи метода χ^2 (хи-квадрат). Проведены однофакторный анализ логистической регрессии и анализ ROC-кривой. Использовали программное обеспечение IBM SPSS 27. Полученные различия были признаны статистически достоверными при $p < 0,05$ (95% точность).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Проанализированы результаты лечения 492 пациентов, которым в 2006–2022 годах выполнены

передние резекции прямой кишки по поводу рака прямой кишки ($n=384$) и ректосигмоидного соединения ($n=108$).

Послеоперационный период протекал гладко в 471 (95,7%) случае, у 4,3% ($n=21$) пациентов развилась НКА, из них у 38% ($n=8$) — типа В, у 62% ($n=13$) — типа С. При НКА класса В, если первичная операция была завершена без превентивной стомы, несостоятельность обязательно формировалась. Основным методом лечения НКА класса В была эндоскопическая вакуумная терапия. При несостоятельностях

класса С выполнялись повторные хирургические вмешательства с разобщением анастомоза и выведение колостомы. В группе с НКА летальность составила 19% ($n=4$) и была связана с развитием сепсиса и полиорганной недостаточности. В группе без НКА умерли 3 (0,6%) пациента, причиной смерти стали массивная тромбоэмболия лёгочной артерии и острая сердечно-сосудистая недостаточность. Общая госпитальная летальность — 1,4% ($n=7$). Анализ характеристик пациентов и их периоперационные показатели представлены в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

**Характеристика пациентов и периоперационные показатели /
Patient characteristics and perioperative indicators**

Показатель	Группа без НКА, $n=471$ (%)	Группа с НКА, $n=21$ (%)	p
Пол: • мужской • женский	248 (52,7) 223 (47,3)	8 (38,1) 13 (61,9)	0,192
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	63 [48,5; 69,5]	57 [48,5; 65,5]	0,317
Индекс массы тела, кг/м ² : • до 25 • 25–30 • >30	147 (31,2) 262 (55,6) 62 (13,2)	11 (52,4) 7 (33,3) 3 (14,3)	0,098
Сахарный диабет: • да • нет	56 (11,9) 415 (88,1)	6 (28,6) 15 (71,4)	0,025
Нарушение ритма сердца: • да • нет	75 (15,9) 396 (84,1)	3 (14,3) 18 (85,7)	0,841
ASA • I–II • III–IV	288 (61,1) 183 (38,9)	13 (61,9) 8 (38,1)	0,945
Курение • да • нет	226 (48) 245 (52)	15 (71,4) 6 (28,6)	0,036
Неoadъювантная терапия: • химиотерапия: да/нет • лучевая терапия: да/нет	28 (5,9)/443 (94,1) 9 (1,9)/462 (98,1)	4 (19)/17 (81) 3 (14,3)/18 (85,7)	0,018 <0,001
Пероральная антибактериальная профилактика	86 (18,6)	0 (0)	0,032
С-реактивный белок после операции, Ме [Q1; Q3]	150 [74; 186]	140 [82; 194]	>0,05
Лабораторные показатели до операции, Ме [Q1; Q3]: • альбумин, г/л • общий белок, г/л • лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ • гемоглобин, г/л • глюкоза, ммоль/л	38 [35,3; 40] 66,5 [57; 71] 6,7 [5,6; 7,5] 128 [115; 135] 5,4 [5; 5,6]	38,5 [36,3; 43,8] 69,5 [63,7; 71,5] 7,95 [5,9; 8,9] 138,5 [125; 146] 5,4 [4,9; 6,3]	>0,05
Лабораторные показатели после операции, Ме [Q1; Q3]: • альбумин, г/л • общий белок, г/л • лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ • гемоглобин, г/л • глюкоза, ммоль/л	35 [34; 36] 56 [47; 59] 11,2 [9; 14] 115 [109; 122] 5,6 [4,6; 6,7]	33,5 [32,2; 34,8] 60 [56,2; 60,7] 12,3 [7,5; 18,5] 121,5 [107; 130] 6,8 [6,5; 7,5]	>0,05

Примечание. НКА — несостоятельность колоректального анастомоза; ASA — анестезиологическая оценка физического состояния пациента перед операцией по шкале Американского общества анестезиологов.

Note. НКА — colorectal anastomotic leak; ASA (American Society of Anesthesiologists) — anesthetic assessment of the patient's physical condition before surgery.

При проведении однофакторного анализа установлено, что в нашей практике из совокупности анализируемых факторов значимыми оказались только наличие сахарного диабета 2-го типа, курение, проведение неоадьювантного лечения. Пол, возраст, индекс массы тела, наличие аритмии, операционно-анестезиологический риск по ASA и лабораторные показатели в сравниваемых группах не отличались. Начиная с 2017 года, в отделении хирургии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России проводится исследование влияния пероральной антибактериальной профилактики. Ни у одного из 86 пациентов, получавших антибактериальную профилактику перед операцией, НКА не развилась.

При изучении характеристик опухоли и оперативного вмешательства (табл. 2) получено отсутствие различий по таким параметрам, как размер опухоли и стадия онкологического процесса. До-

стоверные различия выявлены только по расстоянию расположения анастомоза от ануса: если он располагался менее чем на 5 см, вероятность развития несостоятельности увеличивалась. Тип операционного доступа, а также применение к пациенту мер профилактики в виде формирования кишечной стомы либо трансанального дренирования не влияли на частоту возникновения несостоятельности. При наличии кровопотери свыше 100 мл несостоятельность развивалась чаще. Интересно отметить, что при продолжительности операции менее 180 минут достоверно чаще возникала НКА.

В дальнейшем были выбраны характеристики, показавшие достоверность при проведении однофакторного анализа, и к ним была применена модель логистической регрессии. Полученные отношения шансов и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) представлены в табл. 3.

Таблица 2 / Table 2

**Характеристики опухоли и оперативного вмешательства /
Characteristics of the tumor and surgery**

Показатель	Группа без НКА, n=471 (%)	Группа с НКА, n=21 (%)	p
Размеры опухоли, см: • <5 • ≥5	274 (58,2) 197 (41,8)	14 (66,7) 7 (33,3)	0,440
Расстояние от ануса, см: • <5 • 5–10 • ≥10	35 (7,4) 183 (38,9) 253 (53,7)	11 (52,4) 10 (47,6) 0	0,001
pT-стадия: • pT1 • pT2 • pT3 • pT4	38 (8,1) 174 (36,9) 249 (52,9) 10 (2,1)	0 (0) 12 (57,1) 9 (42,9) 0 (0)	0,196
pN-стадия: • N- • N+	209 (44,4) 262 (55,6)	10 (47,6) 11 (52,4)	0,003
M-стадия: • M- • M+	448 (95,1) 23 (4,9)	18 (85,7) 3 (14,3)	0,060
Тип операции: • лапароскопическая • открытая	292 (62) 179 (38)	15 (71,4) 6 (28,6)	0,383
Превентивная стома	208 (44,2)	7 (33,3)	0,328
Трансанальный дренаж	84 (17,8)	4 (19)	0,888
Время операции, мин: • >180 • ≤180	363 (77,1) 108 (22,9)	8 (38,1) 13 (61,9)	<0,001
Кровопотеря, мл: • <100 • ≥100	268 (56,9) 203 (43,1)	4 (19) 17 (81)	<0,001

Примечание. НКА — несостоятельность колоректального анастомоза; pT, pN, M — Международная классификация стадий злокачественных новообразований (опухоль, узлы, метастазы).

Note. НКА — colorectal anastomotic leak; pT, pN, M — International classification of the stages of malignant neoplasms (tumor, nodule, metastasis).

Таблица 3 / Table 3

Расчёт отношения шансов (однофакторная логистическая регрессия) /
Calculation of odds ratios (univariate logistic regression)

Фактор	Отношение шансов	95% ДИ	p	Количество баллов
Курение	2,89	1,1118–7,5164	0,0294	1
Сахарный диабет	2,96	1,1047–7,95390	0,0309	1
Предоперационная химиотерапия	3,72	1,1738–11,8068	0,0256	1
Кровопотеря свыше 100 мл	5,6	1,8595–16,9297	0,0022	2
Предоперационная лучевая терапия	8,55	2,1333–34,3124	0,0025	3
Анастомоз до 5 см от ануса	13,7	5,4444–34,4885	<0,0001	4

Исходя из полученных значений, данным характеристикам были присвоены следующие баллы: курение, сахарный диабет 2-го типа и предоперационная химиотерапия — по 1 баллу, кровопотеря свыше 50 мл — 2 балла, предшествующая лучевая терапия — 3 балла, расположение анастомоза менее чем в 5 см от ануса — 4 балла. Далее была построена ROC-кривая (рис. 1). Площадь под кривой (area under curve, AUC) составила 0,85, что свидетельствует об очень хорошей диагностической ценности. Чувствительность и специфичность предлагаемой модели при её применении к пролеченным пациентам была следующей: 5–7 баллов — чувствительность 67,1% при специфичности выше 96,6%, 8–11 баллов —

чувствительность 85,6% при специфичности выше 97,4%. При наборе 12 баллов гипотетическая вероятность развития несостоятельности приближается к 100%, однако в нашей практике такого показателя не было ни у одного пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно предложенной классификации ISREC, НКА делят на три степени. К первой (А) степени относят несостоятельности, не требующие проведения активной терапевтической тактики. Они протекают для пациента бессимптомно, не вызывая изменений в лабораторных показателях, и чаще являются случайной находкой при предоперационном контрастном обследовании перед закрытием стомы. При второй (В) степени НКА пациент требует назначения антибактериальной терапии, установки дренажа в малый таз, динамического рентгенологического контроля, при этом лабораторно отмечается повышение уровня лейкоцитов и С-реактивного белка, по дренажу могут обнаруживаться следы мутного либо калового отделяемого в зависимости от размеров дефекта. Несмотря на отсутствие необходимости в хирургическом лечении данных пациентов, их выписка из стационара может быть отложена на длительный период. При третьей (С) степени единственной опцией является повторное хирургическое вмешательство, завершающееся либо обструктивной резекцией по типу Гартмана, либо формированием защитной илеостомы. Тяжесть состояния пациентов в таких случаях обусловлена развитием перитонита, органной дисфункции и сепсиса [10].

Многие исследования продемонстрировали наличие ряда предикторов НКА. Так, G. Brisinda и соавт. [13] отметили, что пациенты с НКА были значительно старше ($68,2 \pm 10,7$ года против $59,7 \pm 17,2$), имели более низкие уровни альбумина (15,2% против 7,9 при

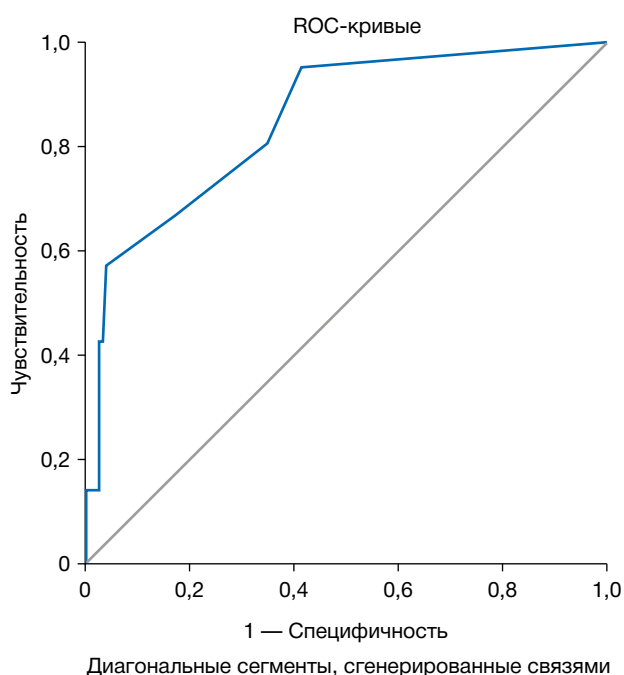


Рис. 1. ROC-кривая предлагаемой прогностической модели.

Fig. 1. A ROC curve of the proposed predictive model.

уровне сывороточного альбумина более 35 г/л) и гемоглобина (11,8% против 7 при уровне гемоглобина более 100 г/л). Несостоятельность чаще наблюдается и у пациентов с потерей массы тела (17,3% против 9,1). При этом не обнаружено взаимосвязи развития НКА с полом, возрастом младше либо старше 65 лет, наличием вредных привычек (курение, употребление алкоголя) и сопутствующих заболеваний, проведением неоадьювантной терапии. Хирургический доступ и наличие превентивной илеостомы, по мнению авторов, также не влияют на развитие НКА. При этом больший объём кровопотери (365 ± 50 мл против $175,5 \pm 45$), продолжительность операции ($186,0 \pm 40,2$ минут против $115 \pm 47,8$) и диаметр циркулярного сшивающего аппарата (11,8% при 28 мм против 5,4% при 25 мм) сопряжены с НКА [13].

M. Degiuli и соавт. [14] опубликовали результаты общенационального ретроспективного исследования Итальянского общества хирургической онкологии о факторах несостоятельности анастомоза. Среди 5398 пациентов несостоятельность зарегистрирована у 552 (10,2%) человек. Мужской пол, более высокий индекс массы тела к моменту операции, потеря веса более 10% в течение 6 месяцев, выполненные минимальные инвазивные (лапароскопические) хирургические вмешательства, мультиорганные комбинированные резекции, а также длительность операции более 3 часов достоверно были связаны с несостоятельностью при передней резекции прямой кишки. Отмечено, что наложение аппаратного, а не ручного анастомоза, а также использование более 1 картриджа степлерного сшивающего аппарата коррелирует с развитием более серьёзных осложнений. Меньшее расстояние опухоли от анального канала, локализация рака в средне- и нижеампулярном отделе, стадия pT >2 значимо связаны с НКА [14].

R. Li и соавт. [15] при анализе рисков НКА выделили следующие значимые факторы: мужской пол, сахарный диабет, неоадьювантная терапия, расстояние анастомоза до ануса менее 5 см, размеры опухоли ≥ 5 см, интраоперационная кровопотеря более 50 мл.

D. Naoi и соавт. [16] определяли взаимосвязь высоты скобок сшивающего аппарата и толщины стенки прямой кишки при лапароскопической передней резекции. Анастомоз формировался с использованием техники двойного сшивания с использованием линейного (скобы 1,5, 1,8 и 2 мм) и циркулярного (диаметр 25, 28, 29 мм) аппарата. Выявлено, что в группе пациентов с НКА толщина стенки прямой кишки была больше (6,7 мм против 5,1),

и применение линейных степлеров с меньшей высотой скобок сопряжено с развитием несостоятельности анастомоза (25% против 17,3 и 75% против 43,5 для высоты скоб 1,5 мм и 1,8 мм соответственно). Отмечено, что толщина стенки прямой кишки значительно больше у пациентов, перенёсших неоадьювантную терапию, что диктует необходимость использования скоб высотой 2 мм (несостоятельности при этом выявлено не было) [16].

Y. Jiang и соавт. [17] выявили, что частота НКА выше при использовании циркулярного сшивающего аппарата 32 мм по сравнению с 29 — 13,4% против 2,9. Помимо этого, значимыми факторами признаны мужской пол, сахарный диабет в анамнезе, субкомпенсированная кишечная непроходимость. В то же время K. Ando и соавт. [18] обнаружили, что НКА чаще возникает при технике двойного сшивания там, где пересекаются скобы циркулярного и линейного сшивающего аппарата. Поэтому авторы разработали технику однорядного сшивания, которая, по их мнению, является более безопасной. Кроме того, они также отнесли к группе высокого риска НКА пациентов мужского пола, страдающих диабетом, с вредными привычками (курение, употребление алкоголя более 3 раз в неделю), что диктует необходимость формирования у них превентивной стомы.

Признано, что профилактическая (превентивная) стома уменьшает риски развития перитонита, ассоциированного с несостоятельностью анастомоза, путём отведения кишечного содержимого, снижая необходимость в выполнении экстренного оперативного вмешательства. N.Z. Ahmad и соавт. [19] при анализе 5 рандомизированных клинических исследований пришли к выводу, что при отказе от формирования превентивной илеостомы риски развития НКА достоверно повышаются, тогда как частота развития других послеоперационных осложнений снижается. Y. Mu и соавт. [20] также подтверждают снижение частоты развития НКА при наложении илеостомы по сравнению с её отсутствием (4,8% против 10,3). X.N. Yu и соавт. [21] отметили, что при наличии превентивной стомы развитие НКА достоверно ниже: 6,4% против 14,1, при этом у таких пациентов НКА степени В и С клинически встречаются значительно реже — 4,6% против 12,4. В то же время E. Munshi и соавт. [22] привели результаты популяционного когортного ретроспективного исследования, проведённого в Швеции, согласно которым формирование превентивной стомы никак не снижает риски НКА. Вместе с тем мужской пол, ASA класса 3–4, индекс

массы тела более 30 кг/м², проведение неoadъювантной терапии были значимыми факторами риска несостоятельности анастомоза.

K.Y. Tsai и соавт. [23] исследовали влияние курения у 1246 пациентов, перенёсших переднюю резекцию прямой кишки без формирования стомы. Несостоятельность колоректального анастомоза диагностирована в 5,3% случаев. Выявлено, что частота развития НКА у тех, кто продолжал курить, и тех, кто бросил курить менее 10 лет назад, составляет 9,3% и 12,9, в отличие от тех, кто вообще не курил или бросил курить более 10 лет назад — 3,3% против 4,5 соответственно.

T. Bekki и соавт. [24] к факторам риска несостоятельности при передней резекции прямой кишки с наложением аппаратного анастомоза отнесли следующие факторы: мужской пол, сахарный диабет, соотношение С-реактивного белка/альбумина $\geq 0,07$, прогностический индекс питания менее 40 и низкое наложение анастомоза. Z. Nap и соавт. [25] обозначили значимыми параметрами НКА мужской пол, предоперационную химиолучевую терапию, размеры опухоли более 5 см, формирование анастомоза в 5 см или менее от ануса, длительность хирургического вмешательства более 3 часов и проведение интраоперационной гемотрансфузии. M. Fukada и соавт. [26] считают критическим расположение опухоли менее чем в 6 см от ануса, кровопотерю более 50 мл, а количество использованных кассет сшивающего аппарата — более 2. При этом послеоперационными показателями риска несостоятельности анастомоза признаны тахикардия ≥ 100 ударов в минуту в первый послеоперационный день, повышенный уровень С-реактивного белка (более 15 мг/дл), лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$ на 3-й послеоперационный день и первая дефекация ранее 3 суток после операции. Примечательно, что в нашем исследовании мы не обнаружили взаимосвязи между повышенным уровнем С-реактивного белка и развитие НКА.

Наконец, S. Zhou и соавт. [27] выделили прогностические факторы риска НКА у пациентов старше 80 лет, перенёсших переднюю резекцию прямой кишки с формированием сигморектоанастомоза «конец-в-конец» и превентивной илеостомы. К ним относится неoadъювантная терапия (50% против 27,5), ишемическая болезнь сердца в анамнезе (46,7% против 17,8), количество срабатываний степлера более 3 раз (60% против 36).

О ценности модели, как правило, судят по следующим значениям площади под ROC-кривой (AUC): 0,6–0,7 — среднее; 0,7–0,8 — хорошее; 0,8–0,9 —

очень хорошее; 0,9–1,0 — отличное [28]. Значение 0,85, полученное нами, относит предлагаемую прогностическую шкалу к «очень хорошей».

В своей повседневной практике в настоящий момент времени мы придерживаемся следующей тактики: при наличии 4 баллов и выше — формируем превентивную кишечную стому, при 1–3 баллах — устанавливаем трансанальный дренаж. Полный отказ от этих двух мер профилактики возможен только в случае, если у пациента нет ни одного из перечисленных факторов риска развития несостоятельности анастомоза.

Ограничения исследования

То, что в настоящем исследовании не получено связи развития несостоятельности с выведением превентивной трансверзостомы и трансанальным дренированием, можно отнести к ограничениям работы, поскольку проведение такого сравнения не входило в задачи, и, соответственно, не была сформирована группа контроля.

К ограничениям исследования относится и тот факт, что анализ ROC-кривой был применён на обучающей выборке. Валидация предложенной нами шкалы — задачи дальнейшей работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании на основе анализа 17-летнего опыта работы хирургического стационара ФГБУ ФНКЦ ФМБА России были выявлены достоверные факторы риска развития НКА после выполнения передней резекции прямой кишки, и на основе статистического анализа предложена прогностическая балльная модель: курение — 1 балл; сахарный диабет 2-го типа — 1 балл; предоперационная химиотерапия — 1 балл; кровопотеря свыше 50 мл — 2 балла; предоперационная лучевая терапия — 3 балла; расположение колоректального анастомоза на расстоянии до 5 см от ануса — 4 балла. Чувствительность модели на обучающей выборке при наличии 8 баллов и более составила 85,6% при специфичности выше 97,4%. Данная модель ещё требует своей валидации, что и будет являться предметом дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено по государственному заданию ФМБА России в рамках научно-исследовательской работы (НИР) «Разработка персонифицированного подхода к хирургическому лечению колоректального рака», регистрационный номер 122041100179-4.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Вклад авторов. Ю.В. Иванов, Д.Л. Давидович, Д.В. Разбирин, В.Р. Станкевич, Е.С. Данилина, А.В. Смирнов — выполнение хирургических операций у пациентов; А.В. Смирнов — общая концепция, обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; А.А. Кешведина — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; Ю.В. Иванов — общая концепция, руководство лечением пациентов и обсуждение результатов исследования, 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).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out under the state order of the Federal Medical and Biological Agency of Russia as part of the research work (R&D) "Development of a personalized approach to the surgical treatment of colorectal cancer", registration number 122041100179-4.

Competing interests. This study was not supported by any external sources of funding.

Authors' contribution. Yu.V. Ivanov, D.L. Davidovich, D.V. Razbirin, V.R. Stankevich, E.S. Danilina, A.V. Smirnov — performing surgical operations on patients; A.V. Smirnov — general concept, processing and discussion of research results, writing the text of the article; A.A. Keshvedinova — search and analytical work, discussion of research results, writing the text of the article; Yu.V. Ivanov — general concept, management of patient treatment and discussion of research results, text editing. 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660
- Feng RM, Zong YN, Cao SM, Xu RH. Current cancer situation in China: Good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? *Cancer Commun (Lond).* 2019;39(1):22. doi: 10.1186/s40880-019-0368-6
- Lawson EH, Melvin JC, Geltzeiler CB, et al. Advances in the management of rectal cancer. *Curr Probl Surg.* 2019;56(11):100648. doi: 10.1016/j.cpsurg.2019.100648
- Yang Y, Wang HY, Chen YK, et al. Current status of surgical treatment of rectal cancer in China. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(22):2703-2711. doi: 10.1097/CM9.0000000000001076
- Wilkinson N. Management of rectal cancer. *Surg Clin North Am.* 2020;100(3):615-628. doi: 10.1016/j.suc.2020.02.014
- Tinca AC, Ion D, Bolocan A, et al. Low anterior resection: Emergency versus elective surgery in rectal cancer reatment--comparative analysis. *Chirurgia (Bucur).* 2019;114(2):216-221. doi: 10.21614/chirurgia.114.2.216
- Keller DS, Berho M, Perez RO, et al. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(7):414-429. doi: 10.1038/s41575-020-0275-y
- Chiarello MM, Fransvea P, Cariati M, et al. Anastomotic leakage in colorectal cancer surgery. *Surg Oncol.* 2022;40:101708. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101708
- Yang SY, Han YD, Cho MS, et al. Late anastomotic leakage after anal sphincter saving surgery for rectal cancer: Is it different from early anastomotic leakage? *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(7):1321-1330. doi: 10.1007/s00384-020-03608-9
- Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery.* 2010;147(3):339-351. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.012
- Иванов Ю.В., Смирнов А.В., Винокуров А.В., и др. Предоперационная механическая очистка кишечника в сочетании с пероральным приемом антибактериальных препаратов в профилактике осложнений хирургического лечения рака прямой кишки и ректосигмоидного соединения // Альманах клинической медицины. 2021. Т. 49, № 7. С. 477-484. [Ivanov YV, Smirnov AV, Vinokurov AV, et al. Preoperative mechanical bowel preparation combined with oral antibacterials in the prevention of complications of surgery for rectal and rectosigmoid junction cancer. *Almanac Clin Med.* 2021;49(7): 477-484. (In Russ).] doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-062
- Иванов Ю.В., Панченков Д.Н., Ломакин И.А., и др. Особенности профилактики несостоятельности аппаратных колоректальных анастомозов при лапароскопических резекциях прямой кишки // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2022. Т. 15, № 1. С. 10-17. [Ivanov YV, Panchenkov DN, Lomakin IA, et al. Features to prevent failed hardware colorectal anastomoses in laparoscopic rectal resections. *Vestnik eksperimentalnoi i klinicheskoi khirurgii.* 2022;15(1):10-17. (In Russ).] EDN: JKKBYU doi: 10.18499/2070-478X-2022-15-1-10-17
- Brisinda G, Chiarello MM, Pepe G, et al. Anastomotic leakage in rectal cancer surgery: Retrospective analysis of risk factors. *World J Clin Cases.* 2022;10(36):13321-13336. doi: 10.12998/wjcc.v10.i36.13321
- Degiuli M, Elmore U, De Luca R, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer (RALAR study): A nationwide retrospective study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network Collaborative Group. *Colorectal Dis.* 2022;24(3):264-276. doi: 10.1111/codi.15997
- Li R, Zhou J, Zhao S, et al. Prediction model of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer-based on nomogram and multivariate analysis with 1995 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2023;38(1):139. doi: 10.1007/s00384-023-04438-1
- Naoi D, Horie H, Sadatomo A, et al. The effect of staple height and rectal-wall thickness on anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection. *Asian J Surg.* 2023;46(4):1577-1582. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.09.093
- Jiang Y, Chen H, Kong M, et al. Association between circular stapler size and anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. *J Cancer Res Ther.* 2022;18(7):1931-1936. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_676_22

18. Ando K, Kuriyama N, Fujimoto Y, et al. New anastomosis technique to prevent anastomotic leakage in laparoscopic anterior resection for rectal cancer, especially upper rectal cancer. *In Vivo*. 2020;34(6):3533-3538. doi: 10.21873/in vivo.12195
19. Ahmad NZ, Abbas MH, Khan SU, Parvaiz A. A meta-analysis of the role of diverting ileostomy after rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(3):445-455. doi: 10.1007/s00384-020-03771-z
20. Mu Y, Zhao L, He H, et al. The efficacy of ileostomy after laparoscopic rectal cancer surgery: A meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):318. doi: 10.1186/s12957-021-02432-x
21. Yu XN, Xu LM, Bin YW, et al. Risk factors of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer patients. *Curr Med Sci*. 2022;42(6):1256-1266. doi: 10.1007/s11596-022-2616-2
22. Munshi E, Lydrup ML, Buchwald P. Defunctioning stoma in anterior resection for rectal cancer does not impact anastomotic leakage: A national population-based cohort study. *BMC Surg*. 2023;23(1):167. doi: 10.1186/s12893-023-01998-5
23. Tsai KY, Huang SH, You JF, et al. Smoking cessation for less than 10 years remains a risk factor of anastomotic leakage in mid-to-low rectal cancer patients undergoing sphincter-preserving surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2022;407(3):1131-1138. doi: 10.1007/s00423-021-02381-9
24. Bekki T, Shimomura M, Adachi T, et al. Predictive factors associated with anastomotic leakage after resection of rectal cancer: A multicenter study with the Hiroshima Surgical study group of clinical oncology. *Langenbeck's Arch Surg*. 2023;408(1):199. doi: 10.1007/s00423-023-02931-3
25. Han Z, Chen D, Li Y, et al. Development of a risk scoring system for predicting anastomotic leakage following laparoscopic rectal cancer surgery. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:145-153. doi: 10.2147/TCRM.S297278
26. Fukada M, Matsushashi N, Takahashi T, et al. Risk and early predictive factors of anastomotic leakage in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):178. doi: 10.1186/s12957-019-1716-3
27. Zhou S, Zhou H, Zheng Z, et al. Predictive risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of rectal cancer in elderly patients over 80 years old: An analysis of 288 consecutive patients. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):112. doi: 10.1186/s12957-019-1655-z
28. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. 1993;39(4):561-577.

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Смирнов Александр Вячеславович, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28;
ORCID: 0000-0003-3897-8306;
eLibrary SPIN: 5619-1151;
e-mail: alvsmirnov@mail.ru

Соавторы:

Иванов Юрий Викторович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-6209-4194;
eLibrary SPIN: 3240-4335;
e-mail: ivanovkb83@yandex.ru

Давидович Денис Леонидович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-2406-037X;
eLibrary SPIN: 2884-8128;
e-mail: denisdavidovich@mail.ru

Кешведина Айше Абляйевна;
ORCID: 0000-0002-0045-2715;
eLibrary SPIN: 1577-0901;
e-mail: aishe1998@mail.ru

Разбирин Дмитрий Владимирович;
ORCID: 0000-0002-2644-6153;
eLibrary SPIN: 4671-9637;
e-mail: razbirin@gmail.com

Станкевич Владимир Романович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8620-8755;
eLibrary SPIN: 5126-6092;
e-mail: v-stankevich@yandex.ru

Данилина Екатерина Станиславовна;
ORCID: 0000-0002-2466-3795;
eLibrary SPIN: 2283-7220;
e-mail: danilina.katja@bk.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Alexander V. Smirnov, MD, PhD;
address: 28 Orechovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0003-3897-8306;
eLibrary SPIN: 5619-1151;
e-mail: alvsmirnov@mail.ru

Co-authors:

Yuri V. Ivanov, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0001-6209-4194;
eLibrary SPIN: 3240-4335;
e-mail: ivanovkb83@yandex.ru

Denis L. Davidovich, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-2406-037X;
eLibrary SPIN: 2884-8128;
e-mail: denisdavidovich@mail.ru

Aishe A. Keshvedinova;
ORCID: 0000-0002-0045-2715;
eLibrary SPIN: 1577-0901;
e-mail: aishe1998@mail.ru

Dmitry V. Razbirin;
ORCID: 0000-0002-2644-6153;
eLibrary SPIN: 4671-9637;
e-mail: razbirin@gmail.com

Vladimir R. Stankevich, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-8620-8755;
eLibrary SPIN: 5126-6092;
e-mail: v-stankevich@yandex.ru

Ekaterina S. Danilina;
ORCID: 0000-0002-2466-3795;
eLibrary SPIN: 2283-7220;
e-mail: danilina.katja@bk.ru

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА НИЖНЕЙ СТЕНКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ НАБЛЮДЕНИЯ

Э.Г. Акрамова¹, Е.В. Власова¹, А.А. Савельев¹, Э.Б. Закирова²

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация

² Городская клиническая больница № 7 имени М.Н. Садыкова, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Широкий спектр современных эхокардиографических показателей при остром инфаркте миокарда осложняет их интерпретацию, влияя на объективность и достоверность окончательных выводов. В этой ситуации ориентиром могут служить результаты многомерного математического анализа, позволяющие определить диапазон критических значений для каждого конкретного случая. **Цель исследования** — установить прогностически значимые диапазоны глобальной и сегментарной деформации левого желудочка по спекл-трекинг эхокардиографии у пациентов с острым инфарктом миокарда нижней стенки левого желудочка, прошедших первичное чрескожное коронарное вмешательство, при выписке из стационара и в отдалённом периоде. **Методы.** Проанализированы данные эхокардиографии с использованием спекл-трекинг технологии 144 пациентов с острым инфарктом миокарда нижней стенки левого желудочка, прошедших чрескожное коронарное вмешательство, при выписке и на второй год. В постинфарктный период 10 пациентам провели магнитно-резонансную томографию, 15 — стресс-эхокардиографию. **Результаты.** Методом построения дерева принятия решений установлены значения семи ультразвуковых показателей (для левого желудочка — фракция выброса, индекс конечного систолического объёма, глобальные продольная и циркулярная деформации; для правого желудочка — трикуспидальный S', глобальная продольная деформация, деформация свободной стенки), которые с вероятностью 89,4% прогнозируют повторную реваскуляризацию. Выявление возможных зон фиброза миокарда в отдалённом периоде с помощью эхокардиографической технологии спекл-трекинг обладает чувствительностью 46–57%, специфичностью 68–76% и отрицательной предсказательной ценностью 74–87% относительно золотого стандарта определения постинфарктных рубцов методом магнитно-резонансной томографии. По результатам стресс-эхокардиографии, новые зоны нарушения локальной сократимости, зарегистрированные после физической нагрузки, не сопровождались изменениями сегментарной продольной деформации. **Заключение.** Результаты эхокардиографического обследования пациентов с острым инфарктом миокарда нижней стенки левого желудочка при использовании спекл-трекинг технологии обладают достаточной прогностической значимостью в оценке вероятности повторных реваскуляризаций при выписке из стационара и диагностической информативностью верификации постинфарктных фиброзных изменений в отдалённом периоде.

Ключевые слова: инфаркт миокарда нижней стенки; магнитно-резонансная томография; спекл-трекинг эхокардиография; дерево принятия решений.

Для цитирования:

Акрамова Э.Г., Власова Е.В., Савельев А.А., Закирова Э.Б. Информативность эхокардиографии при инфаркте миокарда нижней стенки левого желудочка на разных этапах наблюдения. Клиническая практика. 2024;15(1):17–25. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract580663>

Поступила 16.09.2023

Принята 26.02.2024

Опубликована online 25.03.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно официальной статистике Министерства здравоохранения Российской Федерации, на протяжении 2012–2021 годов частота новых случаев инфаркта миокарда на 100 тысяч взрослого

населения выросла со 130,6 до 142,9, тогда как соответствующий показатель повторных инфарктов миокарда снизился с 24,7 до 18,9 при росте соотношения первичных инфарктов миокарда к повторным с 5,3 до 7,6. Приведённая статистика

INFORMATION VALUE OF ECHOCARDIOGRAPHY IN INFERIOR MYOCARDIAL INFARCTION AT DIFFERENT STAGES OF OBSERVATION

E.G. Akramova¹, E.V. Vlasova¹, A.A. Saveliev¹, E.B. Zakirova²

¹ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

² M.N. Sadykov City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: A wide range of indicators and examination methods in acute myocardial infarction complicates their interpretation, affecting the objectivity and reliability of the final conclusions. In this situation, the results of a multivariate mathematical analysis can serve as a guide, allowing one to determine statistically significant indicators and establish a range of critical values for a particular case. **AIM:** to establish prognostically significant ranges of global and segmental deformation of the left ventricle using speckle tracking echocardiography in patients with acute inferior wall myocardial infarction of the left ventricle, who have undergone primary percutaneous coronary intervention, at the time of discharge from the hospital and in the long-term period. **METHODS:** Using speckle-tracking technology, the echocardiographic data were analyzed at the time of discharge and on the second year for 144 patients with acute inferior myocardial infarction of the left ventricle who underwent percutaneous coronary intervention. In the post-infarction period, 10 patients underwent magnetic resonance imaging and 15 patients underwent stress echocardiography. **RESULTS:** Using the tree construction method, the critical values of 7 ultrasound parameters were identified (for the left ventricle — ejection fraction, end-systolic volume index, global longitudinal and circular strains, for the right ventricle — tricuspid S', global longitudinal strain, free wall strain), which predict a repeat revascularization with a probability of 89.4%. The identification of the possible areas of myocardial fibrosis in the remote period by speckle-tracking echocardiography has a sensitivity of 46–57%, specificity of 68–76%, and a negative predictive value of 74–87% relative to the gold standard detection of post infarction scarring by magnetic resonance imaging. According to the results of stress-echocardiography, new zones of local contractility impairment registered after exercises were not accompanied by changes in the segmental longitudinal deformation. **CONCLUSION:** The results of echocardiographic screening using speckle-tracking technology in patients with acute inferior myocardial infarction of the left ventricle have high prognostic significance in assessing the likelihood of repeated revascularization at the time of discharge and diagnostic information value for verifying post-infarction fibrous changes in the long-term period.

Keywords: inferior wall myocardial infarction; magnetic resonance imaging; speckle tracking echocardiography; decision tree.

For citation:

Akramova EG, Vlasova EV, Saveliev AA, Zakirova EB. Information value of echocardiography in inferior myocardial infarction at different stages of observation. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(1):17–25. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract580663>

Submitted 16.09.2023

Revised 26.02.2024

Published online 25.03.2024

свидетельствует об актуальности предотвращения постинфарктных осложнений.

Персональный прогноз неблагоприятных событий после острого инфаркта миокарда (ОИМ), как правило, основывался на анализе совокупности клинических, лабораторных и одном эхокардиографическом показателе — величине фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) [1]. Вместе с тем усовершенствование технологии повысило роль

эхокардиографии при краткосрочном и долгосрочном прогнозе ОИМ [2].

До 30–50% всех ОИМ являются нижними [3]. ОИМ нижней стенки ЛЖ в отсутствие вовлечённости правого желудочка характеризуется более благоприятным течением и прогнозом, нежели ОИМ передней стенки ЛЖ [4], тем не менее, по результатам двухлетнего наблюдения, у 59,7% этих пациентов после первичного чрескожного коро-

нарного вмешательства наблюдают осложнения в виде необходимости повторных реваскуляризации и хронической сердечной недостаточности II стадии [5].

Диагностические задачи на разных этапах наблюдения после ОИМ различаются. Если при выписке из стационара наибольшее значение имеет оценка вероятности развития неблагоприятных событий, то в отдалённом периоде на первый план выступает объективизация характера зон поражения для выбора стратегии ведения пациента. Широкий спектр показателей и методов обследования при ОИМ осложняет их интерпретацию, влияя на объективность и достоверность окончательных выводов. В этой ситуации ориентиром могут служить результаты многомерного математического анализа [6]. Такие исследования позволяют выделить статистически значимые показатели и установить диапазон критических значений для конкретного случая.

Цель исследования — установить прогностически значимые диапазоны глобальной и сегментарной деформации левого желудочка по спекл-трекинг (speckle tracking) эхокардиографии у пациентов с острым инфарктом миокарда нижней стенки левого желудочка, прошедших первичное чрескожное коронарное вмешательство, при выписке из стационара и в отдалённом периоде.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Двухцентровое обсервационное ретроспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты трудоспособного возраста, госпитализированные в медико-санитарную часть Казанского федерального университета в 2019–2021 годах с диагнозом ОИМ нижней стенки ЛЖ и первичным чрескожным коронарным вмешательством (табл. 1).

Критерии невключения: возраст старше 65.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Медико-санитарной части Казанского (Приволжского) федерального университета и городской клинической больницы № 7 имени М.Н. Садыкова г. Казани.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с августа 2019 до августа 2023 года.

Описание медицинского вмешательства

Перед выпиской из стационара на 5–7-й день и на второй год после ОИМ (медиана 16 месяцев [10; 20]) эхокардиографическое обследование пациентов на ультразвуковом сканере Philips Epiq-7 (Нидерланды) дополнили спекл-трекинг программой, которая в полуавтоматическом режиме определяет глобальные и сегментарные продольные и циркулярные деформации ЛЖ, глобальную и сегментарные продольные деформации правого желудочка.

Верификацию сегментов с фиброзными изменениями в желудочках сердца методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием

Таблица 1 / Table 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с острым инфарктом миокарда нижней стенки левого желудочка при разных вариантах постгоспитального течения / Clinical and anamnestic characteristics of patients with acute myocardial infarction of the lower wall in different types of the post-hospital course

Клинико-anamnestический признак	Благоприятное течение	Неблагоприятное течение
	n=58 (%)	n=86 (%)
Пол:		
• мужчины	48 (82,8)	68 (79,1)
• женщины	10 (17,2)	18 (20,9)
Возраст (лет), Me [Q1; Q3]	55,5 [48; 62]	59 [53; 63]
Острый инфаркт миокарда с вовлечением правого желудочка	27 (46,6)	37 (43,0)
Табакокурение	37 (63,8)	41 (47,7)
Сахарный диабет	13 (22,4)	26 (30,2)
Гипертоническая болезнь	50 (86,2)	77 (89,5)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	15 (25,9)	22 (25,6)

на томографе Philips Achieva 1,5 T (Нидерланды) провели 10 пациентам, соответствующим следующим критериям: благоприятное постинфарктное течение, наличие гипокинеза правого желудочка, мужской пол, возраст 60 лет [55; 66] и длительность постинфарктного периода 17–20 месяцев. В сегментах с фиброзными изменениями, выявленными по МРТ, анализировали значения продольной и циркулярной деформаций по спекл-трекинг эхокардиографии, полученные в остром (5–7-й день после ОИМ) и постинфарктном (17–20 месяцев после ОИМ) периодах.

Другой группе из 15 мужчин в возрасте 55 лет [45; 57] для сопоставления транзиторных стресс-индуцируемых нарушений локальной сократимости ЛЖ с динамикой сегментарной продольной деформации по спекл-трекинг эхокардиографии при отсутствии противопоказаний и благоприятном постинфарктном течении провели стресс-эхокардиографию на велоэргометре Mortara (Mortara Instrument, США) и ультразвуковым сканере GE Vivid E80 (Норвегия).

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (протокол № 38 от 04.10.2022). Все участники исследования подписывали информированное добровольное согласие.

Статистический анализ

Использовали программу Statistica 6 и надстройку для Microsoft Excel AtteStat, версия 12.0.5. Вид распределения рядов определяли по критерию Колмогорова–Смирнова, статистическую значимость различий оценивали непараметрическим методом Манна–Уитни. При корреляционном анализе использовали непараметрический коэффициент Спирмена. Результаты представлены медианой с 25% и 75% квартилями (Me [Q1; Q3]). Прогностическую значимость эхокардиографических показателей оценивали методом дерева принятия решений с построением ROC-кривых и расчётом чувствительности, специфичности и точности диагностической модели. Диагностическую информативность сегментарной деформации оценивали по результатам спекл-трекинг эхокардиографии 170 сегментов ЛЖ (по 17 сегментов у 10 пациентов) и сопоставляли с данными МРТ [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Объём выборки с ОИМ нижней стенки ЛЖ составил 176 человек, из которых 2 пациента в острый период умерли от разрыва аневризмы нижней стенки с формированием дефекта межжелудочковой перегородки. В связи с тем, что 30 лиц не явились на постгоспитальное обследование, дерево принятия решений было построено на основании данных 144 пациентов (рис. 1).

Основные результаты исследования

При выписке из стационара у 78,5% ($n=113$) пациентов установили хроническую сердечную недостаточность I стадии, у 21,5% ($n=31$) — II стадии. Среди лиц с хронической сердечной недостаточностью I стадии на протяжении 2 лет благоприятное течение наблюдали в 58 случаях, осложнённое — в 55, в том числе в виде повторных инфарктов миокарда (у 6), чрескожных коронарных вмешательств (у 34) или аортокоронарного шунтирования (у 15). Распространённость клинико-anamнестических признаков среди пациентов с благоприятным и неблагоприятным постинфарктным течением значимо не различалась (см. табл. 1).

Анализ эхокардиографических показателей на 5–7-й день после первичного чрескожного коронарного вмешательства с использованием диагностического дерева из 131 переменной выделил 7, которые с вероятностью 89,4% прогнозировали необходимость повторной реваскуляризации (чувствительность 83%, специфичность 90%) при следующих комбинациях и значениях: индекс конечного систолического объёма ЛЖ $<20,5$ мл/м² и глобальная продольная деформация правого желудочка $\geq -9\%$; индекс конечного систолического объёма ЛЖ $\geq 20,5$ мл/м² и глобальная продольная деформация ЛЖ $\geq -12,9\%$; индекс конечного систолического объёма ЛЖ $\geq 20,5$ мл/м², лобальная циркулярная деформация ЛЖ $\geq -19,85\%$ и трикуспидальный $S' < 10,8$ см/с или продольная деформация свободной стенки правого желудочка $> -16,15\%$.

Степень систолической деформации миокарда по спекл-трекинг эхокардиографии в сегментах с фиброзными изменениями по МРТ была статистически значимо меньше, чем в неизменённых сегментах (табл. 2; рис. 2). Диагностическая информативность ультразвуковых значений относительно данных МРТ по чувствительности (46–57%), специфичности (68–76%) и отрицатель-

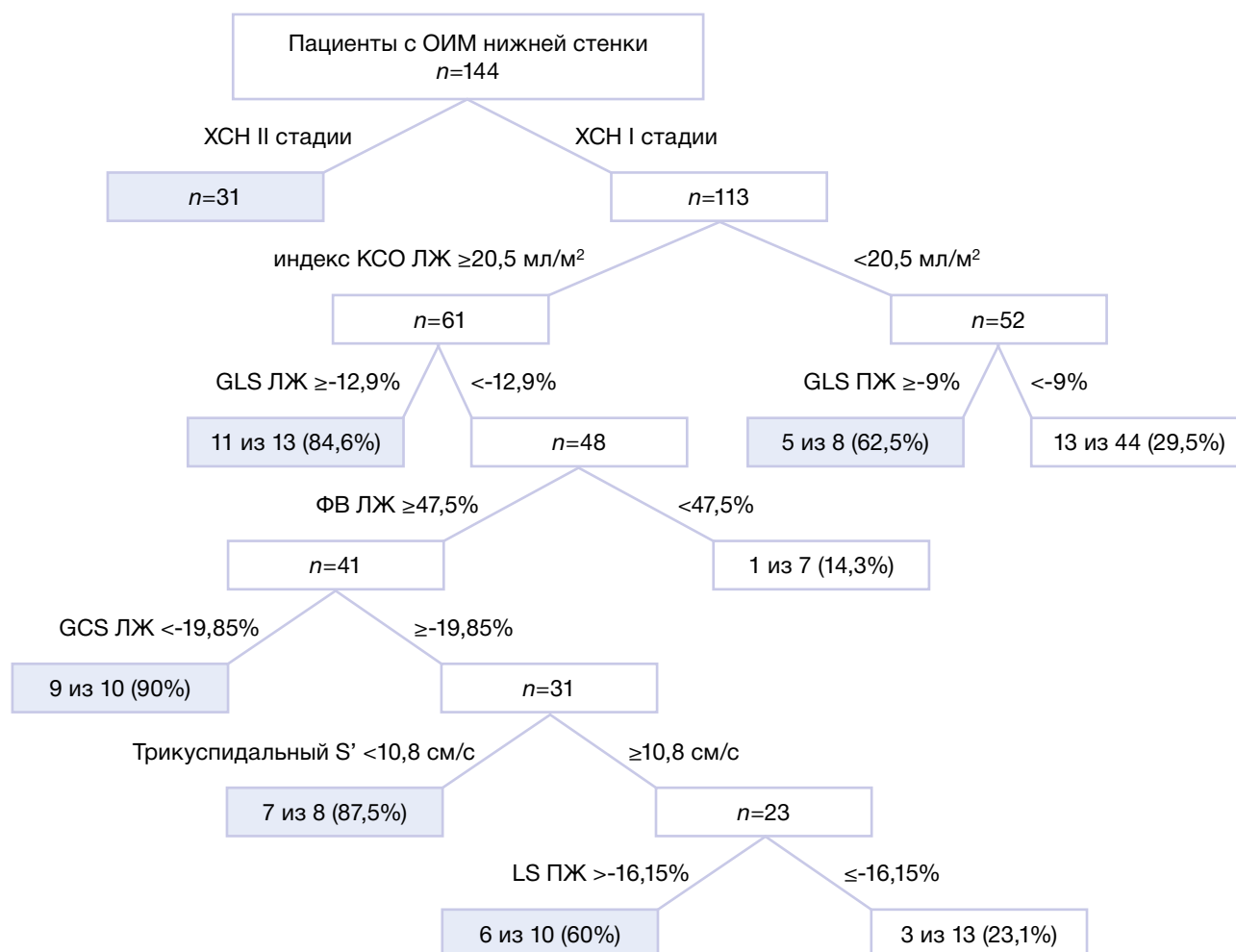


Рис. 1. Дерево принятия решений о повторной реваскуляризации у пациентов с острым инфарктом миокарда нижней стенки левого желудочка после первичного чрескожного коронарного вмешательства по данным эхокардиографии. ОИМ — острый инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЛЖ/ПЖ — левый/правый желудочек; КСО — конечный систолический объем; GLS — продольная деформация; ФВ — фракция выброса; LS — продольная деформация.

Fig. 1. Decision tree for repeat revascularization in patients with inferior wall acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention according to echocardiography. ОИМ — acute myocardial infarction; ХСН — chronic heart failure; ЛЖ/ПЖ — left/right ventricle; КСО — end-systolic volume; GLS — global longitudinal strain; ФВ — ejection fraction; LS — longitudinal strain.

ной предсказательной ценности (74–87%) определена значимой для прогнозирования фиброза в постинфарктный период. Низкая положительная предсказательная ценность 38–46% сегментарной деформации ЛЖ свидетельствует о большой доле ложноположительных значений. Взаимосвязь между количеством фиброзных сегментов по МРТ и глобальными деформациями по эхокардиографии отсутствовала.

Стресс-эхокардиография в 53,3% случаев выявила нарушение локальной сократимости до нагрузки. В данных сегментах как в покое, так и после нагрузки продольная деформация была меньше, чем в сегментах с нормокинезом: в по-

кое — -10% (-16; -4) и -17% (-21; -13) соответственно ($p=0,0001$); после нагрузки — -12% (-17; -7) и -17% (-22; -13) ($p=0,01$). Новые зоны нарушения локальной сократимости, появившиеся при физической нагрузке у 40% лиц, в покое характеризовались сегментарной продольной деформацией, равной -12% (-20; -11), после нагрузки соответствовали -16% (-21; -15) в отсутствии статически значимых различий между группами.

ОБСУЖДЕНИЕ

В предыдущей нашей публикации математический анализ клинико-анамнестических, биохимических, электрокардиографических, коронароан-

Таблица 2 / Table 2

**Результаты магнитно-резонансной томографии и сегментарных продольных и циркулярных деформаций левого желудочка в зависимости от наличия фиброза /
Magnetic resonance imaging findings and segmental longitudinal and circular left ventricular deformities depending on the presence of fibrosis**

Результаты МРТ	Сегментарная деформация по результатам спекл-трекинг эхокардиографии, %	
	продольная	циркулярная
Острый период		
Фиброз	-11 [-17; -9]*; $p=0,02$	-13 [-15; -11]*; $p=0,001$
Фиброз + НЛС	-11 [-16; -8]*; $p=0,007$	-12 [-15; -11]*; $p=0,0005$
Без фиброза и НЛС	-13 [-17; -10]	-16 [-19; -13]
Постинфарктный период		
Фиброз	-14 [-18; -11]*; $p=0,02$	-14 [-17; -11]*; $p=0,001$
Фиброз + НЛС	-14 [-18; -13]*; $p=0,006$	-14 [-17; -12]*; $p=0,002$
Без фиброза и НЛС	-17 [-23; -14]	-17 [-20; -15]

Примечание. * Значимое различие с группой «Без фиброза и НЛС». МРТ — магнитно-резонансная томография; НЛС — нарушение локальной сократимости.

Note. * Significant difference with the group “Without fibrosis and NLS”. MPT — magnetic resonance imaging; НЛС (NLS) — local contractility disorder.

гиографических показателей, данных чрескожного коронарного вмешательства, холтеровского мониторингирования и дуплексного сканирования сонных артерий выделил 14 переменных, в том числе 10 эхокардиографических, коррелирующих с исходами ОИМ нижней стенки ЛЖ [5]. По его результатам разработано программное обеспечение «Скрининговая оценка исходов нижнего острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2023613107, 10.02.2023)¹.

В данной работе многомерный статистический анализ показателей эхокардиографии за период от выписки из стационара до 2 лет наблюдения позволил не только выделить прогностически значимые показатели, но и определить критический диапазон их значений, которые должны привлечь внимание на начальном этапе после чрескожного коронарного вмешательства при ОИМ нижней стенки ЛЖ.

Золотым стандартом оценки состояния миокарда считают МРТ, но из-за противопоказаний и осложнений, связанных прежде всего с контраст-

тированием, его проведение нередко невозможно. На небольших выборках продемонстрированы достаточная специфичность и чувствительность обследования и без использования контраста [8]. Вместе с тем оценку деформации миокарда ЛЖ рекомендуют проводить и по спекл-трекинг эхокардиографии, ставшей рутинным визуализирующим методом [9, 10]. Диагностическая информативность эхокардиографии для оценки фиброзных изменений в постинфарктный период, по нашим данным, оказалась достаточной.

Независимыми предикторами большой площади ОИМ и последующего ремоделирования ЛЖ выступают глобальные продольная и циркулярная деформации ЛЖ [11, 12]. Однако отсутствие корреляции площади поражения и глобальной деформации подтверждает, что глобальная систолическая функция желудочков зависит не только от распространенности фиброза, но и от состояния других зон миокарда. Данное исследование выявило отсутствие изменения сегментарной продольной деформации при транзиторной ишемии, вызванной стресс-тестом, её умеренное снижение до -11% на 5–7-й день ОИМ и неполное восстановление до -14% на фоне формирования фиброзных изменений в постинфарктный период. Складывается впечатление, что глобальная деформация, рассчитываемая как среднеарифметическая из сегментарных, обладает прогностической значимостью течения ОИМ, тогда как

¹ Власова Е.В. Савельев А.А. Акрамова Э.Г. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023613107 «Скрининговая оценка исходов нижнего острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства». Дата регистрации в реестре программ для ЭВМ: 10.02.2023. Заявка № 2022686801, дата поступления 22 декабря 2022 г. Роспатент. Режим доступа: https://kpfu.ru/main?p_id=44267&p_lang=&p_type=9&p_pub_type=22.

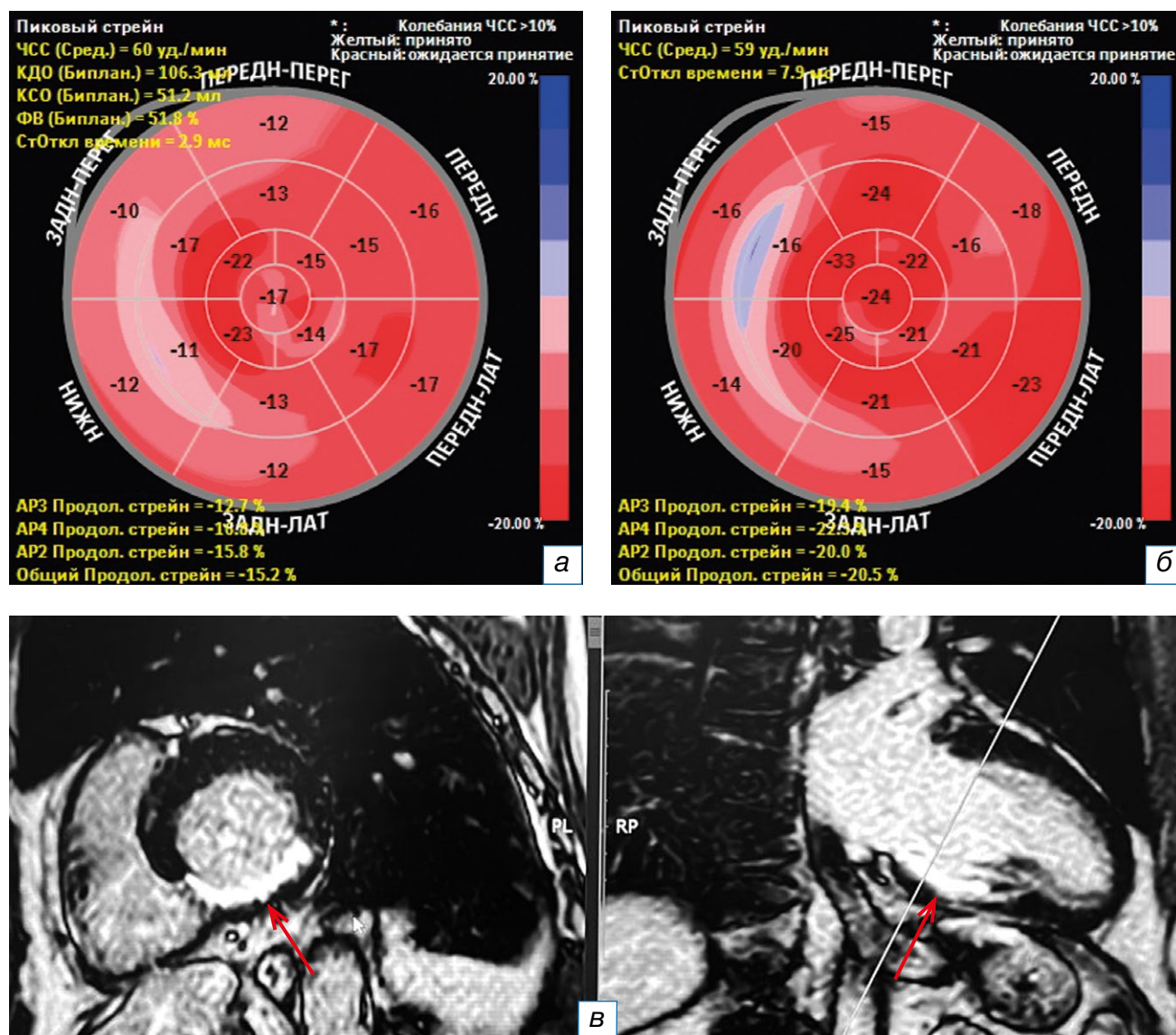


Рис. 2. Пациент с фиброзными изменениями нижней стенки левого желудочка после острого инфаркта миокарда: а — «бычий глаз» с сегментарной продольной деформацией левого желудочка на 5-й день острого инфаркта миокарда нижней стенки левого желудочка; б — «бычий глаз» с сегментарной продольной деформацией левого желудочка через 17 месяцев; в — изображение магнитно-резонансной томограммы по короткой (слева) и длинной (справа) оси через 17 месяцев после острого инфаркта миокарда (стрелки). ЧСС — частота сердечных сокращений; КДО/КСО — конечный диастолический/систолический объем; ФВ — фракция выброса.

Fig. 2. A patient with fibrotic changes in the lower wall of the left ventricle after acute myocardial infarction: а — «bull's eye» with segmental longitudinal deformation of the left ventricle on the 5th day of acute myocardial infarction of the lower wall of the left ventricle, б — «bull's eye» with segmental longitudinal deformation of the left ventricle after 17 months, в — magnetic resonance tomogram image in short (on the left) and long (on the right) axis 17 months after acute myocardial infarction (arrows). ЧСС — heart rate; КДО/КСО — end-diastolic/systolic volume; ФВ — ejection fraction.

деформация отдельных сегментов характеризует функциональное и морфологическое состояние конкретных зон миокарда левого и правого желудочков сердца.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются малая выборка и относительно короткий период наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты эхокардиографического обследования пациентов с острым инфарктом миокарда нижней стенки левого желудочка с помощью спекл-трекинг технологии обладают достаточной прогностической значимостью в оценке вероятности повторных реваскуляризаций при выписке из стационара и диагностической информативностью

верификации постинфарктных фиброзных изменений в отдалённом периоде.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Вклад авторов. Э.Г. Акрамова — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.В. Власова — концепция и дизайн статьи, набор клинического материала, сбор и статистическая обработка материалов, анализ и интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.А. Савельев — многомерный математический анализ, утверждение итогового варианта текста рукописи; Э.Б. Закирова — проведение МРТ-исследования и интерпретация данных МРТ, утверждение итогового варианта текста рукописи. 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).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The research and publication of the article was carried out at the personal expense of the team of authors.

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

Authors' contribution. E.G. Akramova — concept and design of the study, writing and editing the text, approval of the final version of the manuscript text; E.V. Vlasova — concept and design of the article, collection of clinical material, collection and statistical processing of materials, analysis and interpretation of the data obtained, writing and editing the text, approval of the final version of the manuscript text; A.A. Savelyev — multidimensional mathematical analysis, approval of the final version of the manuscript text; E.B. Zakirova — conducting MRI studies and interpreting MRI data, approving the final version of the manuscript 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барбарич В.Б., Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., и др. Создание калькулятора годичного прогноза с персональными коэффициентами факторов риска после перенесенного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020. Т. 5, № 2. С. 48-59. [Barbarich VB, Lozhkina NG, Tolmacheva AA, et al. Annual personalised calculator for prognostication after ST-segment elevation myocardial infarction. *Fundamental and clinical medicine*. 2020;5(2):48-59. (In Russ).] doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-2-48-59.
2. Prastaro M, Pirozzi E, Gaibazzi N, et al. Expert review on the prognostic role of echocardiography after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(5):431-443.e2. doi: 10.1016/j.echo.2017.01.020
3. Hattab FE, Radi FZ, Hara L, et al. [Inferior myocardial infarction: first Moroccan study of 103 cases. (In French)]. *Pan Afr Med J*. 2019;33:74. doi: 10.11604/pamj.2019.33.74.16047
4. Nägele MP, Flammer AJ. Heart failure after right ventricular myocardial infarction. *Curr Heart Fail Rep*. 2022;19(6):375-385. doi: 10.1007/s11897-022-00577-8
5. Акрамова Э.Г., Савельев А.А., Хамитова Р.Я., Власова Е.В. Комплексная оценка исходов острого инфаркта миокарда нижней стенки по данным эхокардиографии у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства // *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т. 28, № 7. С. 5438. [Akramova EG, Savelyev AA, Khamitova RYa, Vlasova EV. Comprehensive assessment of the outcomes of inferior wall myocardial infarction according to echocardiography in patients after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5438. (In Russ).] doi: 10.15829/1560-4071-2023-5438
6. Стрюков Р.К. Разработка диагностического дерева на основе дерева принятия решений // Актуальные проблемы прикладной математики, информатики и механики: сборник трудов Международной научно-технической конференции, 16–18 декабря 2015 г. Воронеж, 2015. С. 265-267. [Stryukov RK. Development of a diagnostic tree based on the decision tree. In: Actual problems of applied mathematics, computer science and mechanics: Proceedings of the International Scientific and Technical Conference, 16-18 December 2015. Voronezh; 2015. P. 265-267. (In Russ).]
7. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / пер. с англ. под ред. И.Н. Денисова. 4-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 286 с. [Grinhalch T. *Fundamentals of evidence-based medicine*. Transl. from Engl. ed. by I.N. Denisov. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 286 p. (In Russ).]
8. Polacin M, Karolyi M, Eberhard M, et al. Segmental strain analysis for the detection of chronic ischemic scars in non-contrast cardiac MRI cine images. *Sci Rep*. 2021;11(1):12376. doi: 10.1038/s41598-021-90283-7
9. McDonagh T, Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности // *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т. 28, № 1. С. 5168. [McDonagh T, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5168. (In Russ).] doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168
10. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
11. Guo Q, Wang X, Guo RF, et al. The value of CMR high-risk attributes in predicting ventricular remodeling in

ST-segment-elevation myocardial infarction patients with mildly reduced or preserved ejection fraction. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2022;50(9):864-872. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20220611-00462

12. Yu F, Tang G, Chen YA, et al. Number of segments with motion abnormalities is better correlated with infarct size in acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2023;34(7):489-495. doi: 10.1097/MCA.0000000000001266

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Акрамова Эндже Гамировна, д-р мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 420043, Казань, ул. Чехова, д. 1А;
ORCID: 0000-0002-1900-7726;
eLibrary SPIN: 3011-7847;
e-mail: akendge@rambler.ru

Соавторы:

Власова Евгения Валерьевна;
ORCID: 0000-0002-4254-6971;
eLibrary SPIN: 2872-3783;
e-mail: kardioevgeniya@gmail.com

Савельев Анатолий Александрович,
д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6270-7744;
eLibrary SPIN: 5507-7958;
e-mail: anatoly.saveliev.aka.saa@gmail.com

Закирова Эльвира Бакиевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-4653-1734;
eLibrary SPIN: 2268-8478;
e-mail: frolova.67@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Endge G. Akramova, MD, PhD, Associate Professor;
address: 1A Chekhov street, 420043 Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0002-1900-7726;
eLibrary SPIN: 3011-7847;
e-mail: akendge@rambler.ru

Co-authors:

Evgeniia V. Vlasova;
ORCID: 0000-0002-4254-6971;
eLibrary SPIN: 2872-3783;
e-mail: kardioevgeniya@gmail.com

Anatoly A. Saveliev, Dr. Sci. (Biology),
PhD, Professor;
ORCID: 0000-0002-6270-7744;
eLibrary SPIN: 5507-7958;
e-mail: anatoly.saveliev.aka.saa@gmail.com

Elvira B. Zakirova, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-4653-1734;
eLibrary SPIN: 2268-8478;
e-mail: frolova.67@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

В.Р. Станкевич¹, А.В. Смирнов¹, А.И. Злобин^{1,2}, З.А. Абдулкеримов², Д.Н. Панченков^{1,2}, Ю.В. Иванов^{1,2}

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. У пациентов с избыточной массой тела диагностика осложнений, в частности кровотечений, на ранних сроках наблюдения крайне затруднена в связи с неспецифичностью симптомов и клинической картины. Это приводит к позднему выявлению и тяжёлому дорогостоящему многоэтапному лечению у пациентов с исходно выраженной коморбидной патологией. **Цель исследования** — изучить возможность улучшения диагностики и лечебной тактики у пациентов с морбидным ожирением при возникновении внутреннего кровотечения в раннем послеоперационном периоде.

Методы. Проведён ретроспективный анализ результатов диагностики и лечения 14 пациентов, у которых после выполненных бариатрических операций в раннем послеоперационном периоде возникло внутреннее кровотечение. Изучены следующие параметры: возраст и пол пациентов, средний индекс массы тела, сопутствующие заболевания, объём выполненной бариатрической операции, вид внутреннего кровотечения (внутрипросветное/внутрибрюшное), технические особенности каждой операции, средний послеоперационный койко-день, эффективность инструментальных методов диагностики, виды и способы гемостаза. **Результаты.** Клинические проявления кровотечений у всех пациентов, прооперированных по поводу морбидного ожирения, отмечались на 1–2-е послеоперационные сутки. Основные симптомы: слабость и головокружение (12 случаев; 86%), снижение артериального давления до 90/60 мм рт.ст. (4; 29%), тахикардия (частота сердечных сокращений ≥ 100 ударов в минуту) — в 100% случаев. Развитие мелены и рвоты с примесью крови отмечено в 6 (43%) случаях, поступление крови по дренажу — в 8 (57%). У 4 (29%) пациентов развитию кровотечения предшествовало повышение артериального давления до 180–200/100–110 мм рт.ст. У всех 14 пациентов выявлено снижение уровня гемоглобина: у 6 (43%) — не ниже 100 г/л (но более чем на 20% от исходного уровня гемоглобина), у 8 (57%) — ниже 100 г/л. С целью диагностики кровотечений внутрь просвета желудка, кишки, анастомоза применяли эзофагогастродуоденоскопию, для внутрибрюшных кровотечений — компьютерную томографию органов брюшной полости с внутривенным и пероральным контрастированием. У 6 пациентов при развитии внутрибрюшного кровотечения выполнена ревизионная лапароскопия в экстренном порядке. При выявлении источника кровотечения из степлерной линии зону кровотечения дополнительно прошивали нитью Викрил 3/0 отдельными узловыми швами. При кровотечении из троакарной раны гемостаз осуществляли с помощью иглы Берси нитью капрон 1/0. Летальных исходов не было. Все пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии. Средний койко-день за счёт возникшего осложнения увеличился в среднем на 2–3 дня. **Заключение.** Эффективными методами диагностики и лечения внутрипросветных кровотечений являются эндоскопические методики с возможностью выполнения надёжного гемостаза. При внутрибрюшном кровотечении показано выполнение релапароскопии с прошиванием или клипированием источника кровотечения.

Ключевые слова: ожирение; бариатрическая операция; послеоперационное кровотечение; эндоскопический гемостаз; релапароскопия.

Для цитирования:

Станкевич В.Р., Смирнов А.В., Злобин А.И., Абдулкеримов З.А., Панченков Д.Н., Иванов Ю.В. Особенности диагностики и лечебной тактики при кровотечениях в раннем послеоперационном периоде после бариатрических операций. *Клиническая практика*. 2024;15(1):26–33. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract623495>

Поступила 08.12.2023

Принята 10.02.2024

Опубликована online 25.03.2024

PECULIARITIES OF THE DIAGNOSTICS AND THERAPEUTIC TACTICS FOR EARLY POSTOPERATIVE PERIOD BLEEDING AFTER BARIATRIC SURGERIES

V.R. Stankevich¹, A.V. Smirnov¹, A.I. Zlobin^{1,2}, Z.A. Abdulkerimov², D.N. Panchenkov^{1,2}, Yu.V. Ivanov^{1,2}

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: In patients with excessive body weight the diagnosis of complications, in particular, bleeding, at an early follow-up is extremely difficult due to the non-specificity of symptoms and clinical picture. This leads to the late detection and severe expensive multi-stage treatment in patients with initially expressed comorbid pathology. **AIM:** to investigate a possibility of improving the diagnosis and therapeutic tactics in morbidly obese patients in case of internal bleeding in the early postoperative period. **METHODS:** We have retrospectively analyzed the results of the diagnostics and treatment of 14 patients who had internal bleeding in the early postoperative period after bariatric surgeries. The following parameters were examined: age and sex of the patients, average body mass index, comorbidities, volume of the performed bariatric surgery, type of internal bleeding (intraluminal/intra-abdominal), technical peculiarities of each operation, average postoperative stay, efficiency of instrumental diagnostic methods, types and methods of hemostasis. **RESULTS:** Clinical manifestations of bleeding in all the patients operated on for morbid obesity were detected on postoperative days 1–2. The main symptoms included: weakness and dizziness — in 12 cases (86%), blood pressure decrease to 90/60 mmHg — in 4 cases (29%), tachycardia (heart rate of 100 bpm and more) — in 100% of cases. The development of melena and vomiting with blood admixture was noted in 6 cases (43%), blood flow by drainage — in 8 patients (57%). In 4 patients (29%) the bleeding onset was preceded by a blood pressure increase up to (180–200)/(100–110) mmHg. In all 14 patients the hemoglobin level was decreased: in 6 patients (43%) it was not lower than 100 g/L (but decreased by more than 20% from the initial hemoglobin level), and in 8 patients (57%) it dropped below 100 g/L. Esophagogastroduodenoscopy was used to diagnose the bleeding inside the lumen of the stomach, intestine, anastomosis, and computerized tomography of the abdominal cavity with an intravenous and oral contrast was used for diagnosing the intra-abdominal bleeding. In 6 patients with intra-abdominal bleeding, a revision laparoscopy was performed as an emergency procedure. When the source of bleeding from the stapler line was revealed, the bleeding zone was additionally sutured with a Vicryl 3/0 thread using separate knotted sutures. In case of bleeding from the trocar wound, the hemostasis was performed with a Bersi needle using a 1/0 capron thread. No lethal outcomes were observed. All the patients were discharged in a satisfactory condition. The average hospital stay was increased by 2–3 days due to the complication. **CONCLUSION:** The effective methods for the diagnostics and treatment of the intraluminal bleeding are endoscopic techniques with the possibility of reliable hemostasis. In case of the intra-abdominal bleeding, relaparoscopy with stitching or clipping of the bleeding source is indicated.

Keywords: obesity; bariatric surgery; postoperative bleeding; endoscopic hemostasis; relaparoscopy.

For citation:

Stankevich VR, Smirnov AV, Zlobin AI, Abdulkerimov ZA, Panchenkov DN, Ivanov YuV. Peculiarities of the diagnostics and therapeutic tactics for early postoperative period bleeding after bariatric surgeries. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(1):26–33. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract623495>

Submitted 08.12.2023

Revised 10.02.2024

Published online 25.03.2024

ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы бариатрические операции получили широкое распространение на территории Российской Федерации. В соответствии с данными Российского национального бариатрического реестра, в период с января 2018 по сентябрь 2023 года в Российской Федерации выполнено более 40 тысяч оперативных вмешательств, направленных на снижение массы тела. Самой часто выполняемой операцией стала продольная резекция (слив-резекция) желудка — более 50% всех операций; классическое гастрощунтирование по Ру занимает ~10%, на остальные бариатрические операции, в том числе установку внутрижелудочного баллона, приходится 40%. Смертность после подобных вмешательств, по данным мировой статистики, составляет около 0,1% [1]. Одним из самых грозных ранних осложнений после операций, выполняемых по поводу лишнего веса, наряду с несостоятельностью анастомозов и зон степлерного шва является внутреннее кровотечение [2]. У пациентов с избытком массы тела диагностика осложнений, в частности кровотечений на ранних сроках наблюдения, крайне затруднена в связи с неспецифичностью симптомов и клинической картины, что приводит к позднему выявлению и тяжёлому дорогостоящему многоэтапному лечению у пациентов с исходно выраженной коморбидной патологией.

Учитывая динамику развития бариатрической хирургии в Российской Федерации, вопрос ранней диагностики послеоперационных осложнений у пациентов с избыточной массой тела становится актуален не только для профильных специалистов, но и общих хирургов, дежурных хирургических бригад.

Цель исследования — изучить возможность улучшения диагностики и лечебной тактики у пациентов с морбидным ожирением при возникновении внутреннего кровотечения в раннем послеоперационном периоде.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнен ретроспективный анализ результатов лечения 600 пациентов.

Критерии соответствия

Критерии включения: все пациенты с морбидным ожирением, перенёвшие гастрощунтирование по Ру и продольную резекцию желудка лапароскопическим доступом.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 2019 по июнь 2023 года в отделениях хирургии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России и Клинического медицинского центра ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Описание медицинского вмешательства

При выполнении гастрощунтирования по Ру гастрэнтероанастомоз формировали в 100% случаев при помощи сшивающего аппарата. Использовали кассеты с высотой скобок 2,4 мм. Технологическое окно ушивали двухрядным швом полимерной рассасывающейся нитью 3/0. Перед ушиванием окна зона скрепочного шва во всех случаях была проверена на гемостаз. При выявлении источника кровотечения выполняли его эндоскопическое клипирование.

Для продольной резекции желудка использовали кассеты с высотой скобки 3,3 мм в области антрального отдела и 2,4 мм в области дна желудка и гастроэзофагеального перехода. Линию резекции во всех случаях прошивали обивным швом полимерной рассасывающейся нитью 3/0.

Исходы исследования

У 14 (2,3%) из 600 прооперированных пациентов в раннем послеоперационном периоде (до 4 послеоперационных суток) развилось внутреннее кровотечение: у 5/14 (36%) — после выполнения продольной резекции желудка, у 9/14 (64%) — после гастрощунтирования по Ру, при этом у 6/14 (43%) пациентов диагностировано внутрипросветное кровотечение, у 8/14 (57%) — внутрибрюшное. Средний возраст пациентов составил $45,7 \pm 10,2$ (28–55) года. Из 14 пациентов мужчин было 10 (71%), женщин — 4 (29%). Средний послеоперационный койко-день у данной группы пациентов составил $7,3 \pm 3,1$ суток.

Внутреннее кровотечение возникло у пациентов с индексом массы тела от 35 до 48 кг/м², средний индекс массы тела составил $40,2 \pm 4,3$ кг/м². Сахарный диабет 2-го типа в стадии компенсации (целевой уровень гликированного гемоглобина <7,5%) до бариатрической операции имели 5/14 (36%) пациентов. Все 14 пациентов страдали гипертонической болезнью и регулярно принимали антигипертензивные препараты. У 3/14 (21%) пациентов до операции установлена хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по NYHA (классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиоло-

гической ассоциации). Нарушений ритма сердца не выявлено ни у одного наблюдаемого.

Авторы проведенного исследования при подозрении на внутреннее кровотечение после бариатрических операций придерживались лечебно-диагностического алгоритма, разработанного в 2003 году в Кливлендской клинике (Cleveland Clinic, штат Огайо, США) под руководством профессора R. Rosenthal (рис. 1) [3].

Этическая экспертиза

Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (протокол № 2 от 2019 года).

Статистический анализ

Настоящее исследование носит описательный характер, статистический анализ не проводился.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Пациентам, у которых в раннем послеоперационном периоде развилось кровотечение, бариатрическая операция была выполнена впервые. Всем

пациентам перед оперативным лечением было рекомендовано снижение веса на 15% от избытка массы тела. В рассматриваемой группе только 8 (57%) пациентов из 14 смогли снизить вес перед операцией на целевой показатель 5% от избытка массы тела. Постоянную антикоагулянтную терапию никто из пациентов не получал.

Основные результаты исследования

Клинические проявления кровотечений у всех наблюдаемых пациентов ($n=14$), прооперированных по поводу морбидного ожирения, выявлялись на 1–2-е послеоперационные сутки. Отмечены следующие основные симптомы: слабость и головокружение — 12/14 (86%) случаев, снижение артериального давления до 90/60 мм рт.ст. — 4/14 (29%), тахикардия (частота сердечных сокращений ≥ 100 ударов в минуту) — у всех 14 (100%) пациентов с кровотечением. Данные симптомы неспецифичны и могут быть связаны с перенесённым оперативным вмешательством. Кроме того, важно помнить, что большинство пациентов с избытком массы тела малоподвижны, имеют трудности при активизации и могут быть заторможены после операции.

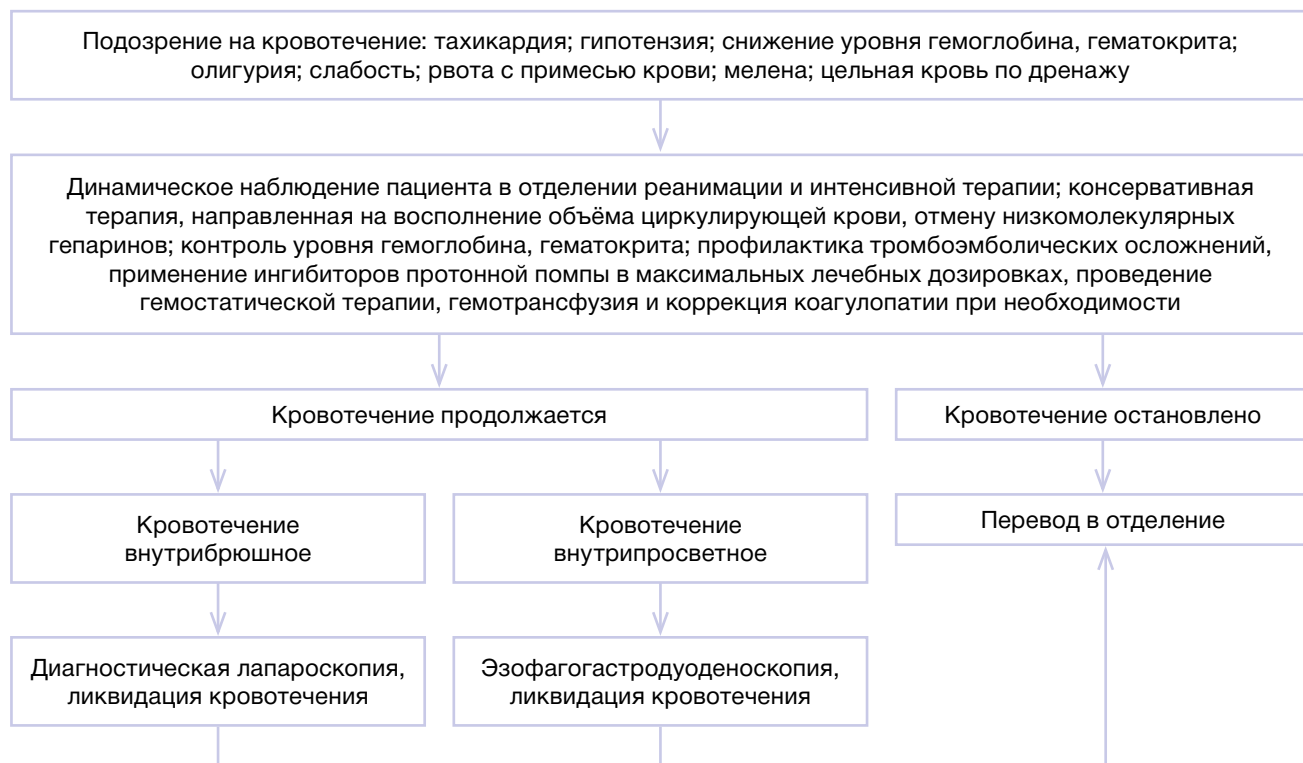


Рис. 1. Схема лечебно-диагностического алгоритма для диагностики и лечения кровотечений после бариатрических операций (A. Mehran и соавт., 2003).

Fig. 1. The scheme of the therapeutic and diagnostic algorithm for the diagnosis and treatment of bleeding after bariatric surgery (A. Mehran et al., 2003).

Развитие мелены и рвоты с примесью крови отмечено у 6/14 (43%) пациентов, поступление крови по дренажу — у 8/14 (57%). В 4 (29%) наблюдениях развитии кровотечения предшествовало повышение артериального давления до 180–200/100–110 мм рт.ст. При изучении лабораторных показателей крови у всех 14 пациентов выявлено снижение уровня гемоглобина: у 6 (43%) — не ниже 100 г/л (но более чем на 20% от исходного уровня гемоглобина), у 8 (57%) — ниже 100 г/л. Важной особенностью является то, что ни у одного пациента на этапе диагностики не выявлено перитонеальных симптомов.

С целью диагностики кровотечений внутри просвета желудка, кишки, анастомоза применяли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), для внутрибрюшных кровотечений — компьютерную томографию органов брюшной полости с внутривенным и пероральным контрастированием (в том числе для исключения возможной несостоятельности анастомоза или зоны степлерного шва) [2] и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Однако у пациентов с весом более 230 кг выполнить компьютерную томографию не представляется возможным в связи с техническими характеристиками аппарата. Ультразвуковое исследование при наличии супероожирения (индекс массы тела >50 кг/м²) имеет низкую чувствительность и специфичность для диагностики ранних послеоперационных осложнений в связи с выраженной толщиной жировой складки, наличием остаточного карбоксиперитонеума, пневматозом петель тонкой и толстой кишки. При компьютерной томографии органов брюшной полости у 6/14 (43%) пациентов после оперативного лечения морбидного ожирения выявлена внутрибрюшная гематома, тогда как при ультразвуковом исследовании — только у 2/14 (14%).

При ЭГДС у 5/14 (36%) пациентов был визуализирован источник кровотечения, после чего выполнен эндоскопический гемостаз с последующим контролем через 6–8 часов. Эндоскопический гемостаз во всех случаях был комбинированным, включающим в себя как инфильтрацию области кровотечения 1% раствором адреналина, так и клипирование кровоточащего сосуда.

Особенностями проведения ЭГДС в первые сутки после выполнения оперативного вмешательства являются:

- использование низкого давления при инсuffляции воздуха (режим Low);
- проведение процедуры в условиях операционной или отделения реанимации под внутривенной седацией;

- обязательное присутствие оперирующего бариатрического хирурга или его ассистента при исследовании.

У 1 (7%) из 14 пациентов на 2-е сутки после гастропрошунтирования по Ру развилась картина внутрипросветного кровотечения, проявляющаяся общей слабостью, тахикардией, снижением артериального давления и уровня гемоглобина в лабораторных анализах крови. При выполненной в экстренном порядке ЭГДС источник кровотечения не был установлен. В связи с клинической картиной внутрипросветного кровотечения пациенту выполнена релапароскопия, при которой обнаружен источник кровотечения — зона энтероэнтероанастомоза. Анастомоз был прошит снаружи по всему периметру обвивным непрерывным швом, кровотечение остановлено и больше не рецидивировало.

У 6/14 (43%) пациентов при развитии внутрибрюшного кровотечения выполнена ревизионная лапароскопия в экстренном порядке, при этом у 2/14 (14%) пациентов источником кровотечения являлась линия степлерного шва в области угла желудка, а у 3/14 (21%) — троакарная рана. При выявлении источника кровотечения из степлерной линии зону кровотечения дополнительно прошивали нитью Викрил 3/0 отдельными узловыми швами. При кровотечении из троакарной раны гемостаз осуществляли с помощью иглы Берси нитью капрон 1/0. Ревизионную лапароскопию обязательно заканчивали установкой контрольного дренажа к области состоявшегося кровотечения. В среднем объём внутрибрюшной гематомы у пациентов исследуемой группы составил от 300 до 600 мл.

Одному пациенту с развившимся в первые послеоперационные сутки внутрибрюшным кровотечением активная хирургическая тактика не потребовалась. Снижение концентрации гемоглобина в лабораторных анализах крови составило менее 20% от исходного уровня. За время наблюдения у пациента не было эпизодов снижения артериального давления ниже 110/70 мм рт.ст., тахикардия имела кратковременный характер, пациент был активен в условиях палаты и отделения. По дренажу в первые послеоперационные сутки отмечено поступление серозно-геморрагического отделяемого до 300 мл, во вторые — до 200 мл. Кровотечение было остановлено на фоне проводимой консервативной терапии.

У остальных пациентов было применено комплексное лечение, состоящее из консервативной гемостатической, инфузионной, гастропротективной

терапии и инвазивных методов лечения. Основными задачами всех инвазивных методов лечения были ликвидация источника кровотечения и профилактика развития его рецидива. При внутрипросветных кровотечениях при ЭГДС (чаще после гастрощунтирования по Ру) источником кровотечения являлся сосуд в зоне степлерного шва или в области гастроэнтероанастомоза. Выполняли клипирование сосуда, инфильтрацию области кровотечения 1% раствором адреналина с целью снижения риска рецидива.

Трём (21%) пациентам, у которых течение послеоперационного периода осложнилось развитием внутреннего кровотечения, комплексное лечение проводили в отделении реанимации, у остальных общее состояние и объём кровопотери позволили продолжить лечение в условиях хирургического отделения. Назогастральный зонд после состоявшегося внутрипросветного кровотечения удаляли пациентам на следующий день при отсутствии снижения уровня гемоглобина в динамике и отсутствии отделяемого по зонду. Контрольный дренаж удаляли на следующие сутки при отсутствии по нему отделяемого, а также при стабильном уровне гемоглобина в динамике.

Дополнительные результаты исследования

Все 14 пациентов выписаны в удовлетворительном состоянии. Средний койко-день за счёт возникшего осложнения увеличился в среднем на 2–3 дня. После выписки пациенты амбулаторно находились под наблюдением хирурга. Ни у одного пациента, перенёсшего внутрибрюшное кровотечение, не отмечено нагноения гематомы.

Нежелательные явления

Летальных исходов в исследуемой группе не было. Гемотрансфузия понадобилась 3 (21%) пациентам.

ОБСУЖДЕНИЕ

В среднем ранние послеоперационные кровотечения после гастрощунтирования, по данным литературы, возникают в 2,7% случаев (от 0,9 до 4,4%) и в 1–6% — после продольной резекции желудка [4–8].

Среди факторов, предрасполагающих к развитию кровотечения у пациентов в первые дни после операции, выделяют длину степлерной линии при продольной резекции желудка, периоперационное использование антикоагулянтов, почечную недо-

статочность, неадекватный подбор высоты скрепок в сшивающих кассетах. Независимым фактором риска кровотечения является также мужской пол [9].

Многие авторы отмечают неяркую, «смазанную» клиническую картину, позднюю диагностику данного осложнения, что и отличает пациентов с избытком массы тела от пациентов общехирургического профиля. Дополнительно используются лабораторные анализы крови с оценкой уровня гемоглобина в динамике, компьютерная томография с контрастным усилением или ЭГДС в зависимости от клинической картины. Некоторые авторы предлагают вести максимально консервативную тактику, избегая инвазивных методов лечения при развитии внутрибрюшного кровотечения, связывая это с большим риском нагноения внутрибрюшной гематомы после повторного вмешательства, а также с более высоким риском развития несостоятельности линии степлерного шва или гастроэнтероанастомоза после дополнительного клипирования [8]. Однако, по нашему мнению, это утверждение весьма спорно и дискуссионно. В своей практике мы придерживаемся более активной тактики с целью минимизации риска развития рецидива кровотечения, что может быстро привести к прогрессирующей полиорганной недостаточности и даже летальному исходу.

Среди способов профилактики кровотечения из линии степлерного шва общепринятым и широко применяемым является прошивание этой линии. Кроме того, интраоперационно используются стрипы из различных полимерных материалов и перикарда быков, аппликации из фибриновых герметиков [8], однако данные методы являются дорогостоящими и не все прошли процедуру сертификации в нашей стране.

Использование адекватной высоты скобок в сшивающих кассетах, кассет с тремя рядами скобок, а также дополнительное укрывание области гастроэнтероанастомоза с помощью швов, по мнению ряда авторов, также является хорошей профилактикой не только раннего послеоперационного кровотечения после гастрощунтирования, но и развития несостоятельности анастомоза [10–12]. В своей практике, помимо вышеуказанных мер, мы также используем двухрядный непрерывный шов для формирования гастроэнтероанастомоза.

С целью профилактики послеоперационного кровотечения ряд авторов предлагают использовать специальный тест. Интраоперационно, при контрольном осмотре брюшной полости и оконча-

тельном гемостазе анестезиолог повышает у пациента систолическое давление выше 140 мм рт.ст., а хирург снижает давление в брюшной полости до 10 мм рт.ст. и ниже. По мнению авторов, данный способ помогает выявить скрытое кровотечение, которое потенциально могло бы проявиться в послеоперационном периоде [13, 14]. Однако в опубликованных мультицентровых исследованиях достоверно значимой разницы риска послеоперационного кровотечения при применении или неприменении этого приёма не получено, а его использование у пациентов с отягощённым кардиологическим статусом даже может привести к сосудистым осложнениям.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является небольшая выборка пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая картина внутреннего кровотечения у пациентов с морбидным ожирением отличается от таковой у пациентов с нормальной массой тела. Важным аспектом в профилактике и лечении кровотечения после бариатрической операции являются достаточная оснащённость медицинского учреждения, наличие службы дежурных хирургов и эндоскопической бригады, имеющих опыт работы с пациентами с избытком массы тела, отделения реанимации, доступность выполнения лабораторных анализов крови и инструментальных методов диагностики в ночное время, выходные и праздничные дни. Данные условия необходимы для оказания качественной, безопасной и своевременной специализированной медицинской помощи такой категории пациентов.

Представленный в данной работе лечебно-диагностический алгоритм позволяет эффективно и наиболее безопасно для пациента проводить лечение развившихся в раннем послеоперационном периоде внутренних кровотечений. Эффективным методом диагностики и лечения внутрипросветных кровотечений являются эндоскопические методики с возможностью выполнения надёжного гемостаза. При внутрибрюшном кровотечении как методу диагностики стоит отдать предпочтение компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным и пероральным контрастированием, а как методу лечения — релапароскопии с прошиванием или клипированием источника кровотечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке ФМБА России (НИР «Бариатрическая хирургия»).

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

Вклад авторов. *В.Р. Станкевич, З.А. Абдулкеримов* — выполнение хирургических операций у пациентов; *А.В. Смирнов* — выполнение хирургических операций у пациентов, концепция и дизайн, обработка и обсуждение результатов исследования, редактирование текста статьи; *А.И. Злобин* — написание текста статьи; *Д.Н. Панченков* — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования; *Ю.В. Иванов* — руководство лечением пациентов, обсуждение результатов исследования. 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).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out with the support of the FMBA of Russia (research work “Bariatric Surgery”).

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

Authors' contribution. *V.R. Stankevich, Z.A. Abdulkarimov* — performing surgical operations on patients; *A.V. Smirnov* — performing surgical operations on patients, concept and design, processing and discussion of research results, editing the text of the article; *A.I. Zlobin* — manuscript writing; *D.N. Panchenkov* — search and analytical work, discussion of research results; *Yu.V. Ivanov* — management of the treatment of patients and discussion of the results of the study. 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Robertson AG, Wiggins T, Robertson FP, et al. Perioperative mortality in bariatric surgery: Meta-analysis. *Br J Surg.* 2021; 108(8):892-897. doi: 10.1093/bjs/znab245
- Станкевич В.Р., Смирнов А.В., Злобин А.И., и др. Особенности лечебной тактики при несостоятельности желу-

- дочно-кишечного анастомоза у пациентов с морбидным ожирением после гастрешунтирования по Ру // *Клиническая практика*. 2023. Т. 14, № 2. С. 19-27. [Stankevich VR, Smirnov AV, Zlobin AI, et al. Features of therapeutic tactics in the failure of gastrointestinal anastomosis in patients with morbid obesity after Roux gastric bypass. *J Clin Pract*. 2023;14(2): 19-27. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract117516
3. Mehran A, Szomstein S, Zundel N, Rosenthal R. Management of acute bleeding after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2003;13(6):842-847. doi: 10.1381/096089203322618623
 4. Acquafresca PA, Palermo M, Rogula T, et al. Early surgical complications after gastric by-pass: A literature review. *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28(1):74-80. doi: 10.1590/s0102-67202015000100019
 5. Aiolfi A, Tornese S, Bonitta G, et al. Roux-en-Y gastric bypass: systematic review and Bayesian network meta-analysis comparing open, laparoscopic, and robotic approach. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(6):985-994. doi: 10.1016/j.soard.2019.03.006
 6. D'Ugo S, Gentileschi P, Benavoli D, et al. Comparative use of different techniques for leak and bleeding prevention during laparoscopic sleeve gastrectomy: A multicenter study. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10:450-454. doi: 10.1016/j.soard.2013.10.018
 7. Gagner M, Deitel M, Erickson AL, Crosby RD. Survey on laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) at the Fourth International Consensus Summit on Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2013;23:2013-2017. doi: 10.1007/s11695-013-1040-x
 8. Park JY. Diagnosis and management of postoperative complications after sleeve gastrectomy. *J Metab Bariatr Surg*. 2022;11(1):1-12. doi: 10.17476/jmbs.2022.11.1.1
 9. Odovic M, Clerc D, Demartines N, Suter M. Early bleeding after laparoscopic roux-en-y gastric bypass: Incidence, risk factors, and management--a 21-year experience. *Obes Surg*. 2022;32(10):3232-3238. doi: 10.1007/s11695-022-06173-y
 10. Horkoff M, Purich K, Switzer N, et al. A shorter circular stapler height at the gastrojejunostomy during a Roux-En-Y gastric bypass results in less strictures and bleeding complications. *J Obes*. 2018;21:695-706. doi: 10.1155/2018/6959786
 11. Marks VA, Farra J, Jacome F, de la Cruz-Muñoz N. A bidirectional stapling technique for laparoscopic small bowel anastomosis. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(5):736-742. doi: 10.1016/j.soard.2013.03.008
 12. Borjas G, Gonzalez M, Maldonado A, et al. Oversewing staple line of the gastric remnant in gastric bypass reduces postoperative bleeding. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;2(67): 125-132. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102534
 13. De Angelis F, Abdelgawad M, Rizzello M, et al. Perioperative hemorrhagic complications after laparoscopic sleeve gastrectomy: Four-year experience of a bariatric center of excellence. *Surg Endosc*. 2017;31(9):3547-3551. doi: 10.1007/s00464-016-5383-y
 14. Sroka G, Milevski D, Shteinberg D, et al. Minimizing hemorrhagic complications in laparoscopic sleeve gastrectomy: randomized controlled trial. *Obes Surg*. 2015;25(9):1577-1583. doi: 10.1007/s11695-015-1580-3

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Злобин Александр Иванович, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28;
ORCID: 0000-0002-8241-659X;
eLibrary SPIN: 2894-5059;
e-mail: sancho-83@inbox

Соавторы:

Станкевич Владимир Романович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8620-8755;
eLibrary SPIN: 5126-6092;
e-mail: v-stankevich@yandex.ru

Смирнов Александр Вячеславович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-3897-8306;
eLibrary SPIN: 5619-1151;
e-mail: alvsmirnov@mail.ru

Абдулкеримов Зайпулла Ахмедович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-4555-5184;
e-mail: dr-zay@yandex.ru

Панченков Дмитрий Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-8539-4392;
eLibrary SPIN: 4316-4651;
e-mail: dnpanchenkov@mail.ru

Иванов Юрий Викторович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-6209-4194;
eLibrary SPIN: 3240-4335;
e-mail: ivanovkb83@yandex.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Alexandr I. Zlobin, MD, PhD;
address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-8241-659X;
eLibrary SPIN: 2894-5059;
e-mail: sancho-83@inbox

Co-authors:

Vladimir R. Stankevich, MD, PhD;
ORCID: 0000-0002-8620-8755;
eLibrary SPIN: 5126-6092;
e-mail: v-stankevich@yandex.ru

Alexander V. Smirnov, MD, PhD;
ORCID: 0000-0003-3897-8306;
eLibrary SPIN: 5619-1151;
e-mail: alvsmirnov@mail.ru

Zaypulla A. Abdulkarimov, MD, PhD;
ORCID: 0000-0003-4555-5184;
e-mail: dr-zay@yandex.ru

Dmitry N. Panchenkov, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0001-8539-4392;
eLibrary SPIN: 4316-4651;
e-mail: dnpanchenkov@mail.ru

Yury V. Ivanov, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0001-6209-4194;
eLibrary SPIN: 3240-4335;
e-mail: ivanovkb83@yandex.ru

ИМЕЕТСЯ ЛИ ОБЪЕКТИВНАЯ БИОМЕХАНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА НЕСТАБИЛЬНОСТИ КОЛЕННОГО СУСТАВА ПОСЛЕ ТРАВМЫ ИЛИ РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ?

Д.В. Скворцов^{1, 2, 3}, А.В. Алтухова¹, С.Н. Кауркин^{2, 3}, А.А. Ахпашев¹

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Разрыв передней крестообразной связки в большинстве случаев приводит к явлению нестабильности коленного сустава. Объективное определение состояния нестабильности до сих пор представляет значительные трудности. **Цель исследования** — выяснить, имеются ли биомеханические отличия функции сустава без или с проявлением нестабильности как в период до реконструкции передней крестообразной связки, так и после него. **Методы.** Использовано биомеханическое исследование функции быстрой ходьбы, включая электромиографическое исследование. Обследовано 40 пациентов, из них 22-м была выполнена реконструкция передней крестообразной связки. Пациенты были разделены на две группы — с симптомами нестабильности ($n=33$) и без симптомов нестабильности ($n=7$); в группу условно здорового контроля вошли 20 человек. **Результаты.** Временные характеристики цикла шага, как и показатели амплитуды движений в суставах (в том числе при сравнении поражённой и интактной сторон), не обнаружили достоверных отличий между исследуемыми группами, только для интактной стороны в группе с нестабильностью имелось достоверное увеличение обеих амплитуд в коленном суставе по сравнению с контролем. Электромиографическое исследование также не обнаружило существенных отличий. **Заключение.** Использование функциональной пробы с быстрой ходьбой не позволяет дифференцировать состояние нестабильности. Таким образом, нестабильность коленного сустава при обычной ходьбе даже с высокой скоростью никак себя не проявляет, для её обнаружения требуется разработка специальных провокационных тестов.

Ключевые слова: коленный сустав; разрыв передней крестообразной связки; нестабильность.

Для цитирования:

Скворцов Д.В., Алтухова А.В., Кауркин С.Н., Ахпашев А.А. Имеется ли объективная биомеханическая симптоматика нестабильности коленного сустава после травмы или реконструкции передней крестообразной связки? *Клиническая практика*. 2024;15(1):34–42.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract623681>

Поступила 21.11.2023

Принята 07.01.2024

Опубликована online 25.03.2024

Список сокращений

КС — коленный сустав

ПКС — передняя крестообразная связка

ЭМГ — электромиография

Биомеханические параметры:

ДО — период двойной опоры

ПО — период опоры

ОО — период одиночной опоры

ЦШ — цикл шага

V — скорость ходьбы

Кинематические параметры:

Га — амплитуда голеностопных суставов

K1 — амплитуда первого сгибания коленного сустава

K2 — амплитуда разгибания коленного сустава

K3 — амплитуда махового сгибания коленного сустава

Ta — амплитуда тазобедренных суставов

ARE THERE OBJECTIVE BIOMECHANICAL SYMPTOMS OF THE KNEE INSTABILITY AFTER ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT INJURY OR IT'S RECONSTRUCTION

D.V. Skvortsov^{1, 2, 3}, A.V. Altukhova¹, S.N. Kaurkin^{2, 3}, A.A. Akhpashev¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The instability of the knee joint after a rupture of the anterior cruciate ligament and even after its reconstruction remains a pressing problem. The use of a special functional test with fast walking can be considered as a potential tool for verifying this instability. **AIM:** to observe the presence of biomechanical differences in the joint function with and without instability, both before and after the anterior cruciate ligament reconstruction. **METHODS:** A biomechanical study of the function of walking at fast speeds, including an electromyographic study, was used. 40 patients were examined, of which 22 underwent reconstruction of the anterior cruciate ligament. The patients were divided into two groups — 33 patients with symptoms of instability, and 7 patients without them; the control group included 20 healthy persons. **RESULTS:** The time characteristics of the step cycle did not reveal significant differences between the patient groups and the control group. For the amplitudes of movements in the joints, there were also no significant differences between the patient groups and between the affected and intact sides. The only finding was a significant increase in both amplitudes in the knee joint compared to the control for the intact side in the group with instability. The electromyographic study also did not reveal significant differences. **CONCLUSION:** The use of a functional test with fast walking does not allow differentiating the state of instability. Thus, the instability of the knee joint during normal walking, even at a high speed, does not manifest itself in any way. To detect it, it is necessary to develop special provocative tests.

Keywords: knee joint; anterior cruciate ligament tear; instability.

For citation:

Skvortsov DV, Altukhova AV, Kaurkin SN, Akhpashev AA. Are there objective biomechanical symptoms of the knee instability after anterior cruciate ligament injury or it's reconstruction? *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(1):34–42. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract623681>

Submitted 21.11.2023

Revised 07.01.2024

Published online 25.03.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Коленный сустав (КС) — самый крупный сустав человеческого тела, обладающий значительной амплитудой движения. Бедренная и большеберцовая кости образуют плечи рычага, на который приходится значительные усилия, способные изменить взаимное положение суставных поверхностей. Большую роль в стабильности сустава играет передняя крестообразная связка (ПКС). Повреждение или полный разрыв ПКС — одна из наиболее распространенных травм КС [1]. После травмы ПКС может измениться стабильность КС, что приводит к аномальной нагрузке во время функциональной активности. Хорошо известно, что КС с дефицитом ПКС может проявлять патологическую слабость, что часто приводит к жалобам пациента на нестабиль-

ность КС [2, 3]. Поскольку КС с дефицитом функции ПКС также подвержены поступательной и ротационной нестабильности, пациентам следует с осторожностью относиться к определённым движениям, с которыми они сталкиваются в повседневной жизни [4]. Согласно ряду исследований, пациенты, не испытывающие нестабильность КС и способные бессимптомно возобновить все виды деятельности до травмы ПКС, включая занятия спортом на высоком уровне (copers), составляют менее 14% всей популяции пациентов с дефицитом ПКС [5, 6]. Таким образом, существует достаточно большая категория лиц с верифицированным разрывом ПКС, которые не испытывают симптомов нестабильности. Остальные образуют группу, которая испытывает симптомы дефицита ПКС (noncopers).

Актуальным является вопрос биомеханических изменений в КС у пациентов с разрывом ПКС. В исследовании W.J. Hurd и L. Snyder-Mackler [7] авторы изучали модели движения во время ходьбы в середине периода опоры у пациентов с нестабильностью КС после острого разрыва ПКС. В середине периода опоры испытуемые демонстрировали меньшую амплитуду сгибания-разгибания КС, а также более сильное совместное сокращение мышц на повреждённой конечности по сравнению с интактной стопой. Наблюдались тенденция к снижению участия КС в момент опоры и более высокий вклад в опору голеностопного сустава на повреждённой конечности по сравнению с неповреждённой.

В другом исследовании [8] были проанализированы результаты 44 пациентов с разрывом ПКС и 16 здоровых участников во время ходьбы, бега и поворота (спуск по лестнице и немедленный поворот на 90° на опорной ноге). Для каждого испытания во время фазы опоры у участников исследования определяли максимальную внутреннюю ротацию большеберцовой кости и соответствующий чистый внешний момент сил в КС относительно продольной оси большеберцовой кости. Обнаружено, что высокоинтенсивная деятельность, сочетающая спуск по лестнице и повороты, вызывает аналогичные внутренние вращения большеберцовой кости. Во время бега КС с интактными ПКС демонстрировали более высокий внешний момент, чем КС с дефицитом ПКС и контрольная группа со здоровым коленом, что может указывать на мышечную адаптацию или защитную стратегию у пациентов с травмой ПКС.

В работе L.C. Schmitt и K.S. Rudolph [9] были исследованы биомеханические изменения функции КС и мышц нижней конечности у пациентов со случаями нестабильности и без таковых (по определению самих пациентов). Обнаружены изменения на стороне поражения мышечной активности и снижение амплитуды движений в КС, однако стоит учитывать, что данное исследование выполнено у лиц с остеоартритом КС.

Аналитический обзор J.C. Schrijvers [10] показал, что при значительном числе параметров, претендующих на то, чтобы характеризовать нестабильность КС во время ходьбы, нет пока ни одного, который можно было бы рекомендовать в реальной практике. Авторы предлагают собственную формулировку стабильности КС: «способность к ответу на возмущения во время ходьбы в пределах нормальных границ для КС».

Последующая работа той же группы авторов [11] по предложенной методике на специальном тредмиле с применением неожиданных возмущений во время ходьбы показала, что пациенты с наличием нестабильности демонстрировали более высокие значения сгибания КС в конце периода переноса и более высокую активность мышц, однако и в этом исследовании принимали участие лица с сохранной ПКС и остеоартритом КС.

Таким образом, вопросы стабильности и нестабильности КС после повреждения ПКС важны и актуальны, однако до сих пор недостаточно информации о кинематике сустава с признаками стабильности/нестабильности. Ходьба в быстром темпе требует несколько большего напряжения опорно-двигательной системы [12]. Возможно, что это окажется достаточным условием, чтобы обнаружить отличия у пациентов с длительным сроком после разрыва ПКС. Поэтому целью данного исследования стало изучение функциональных и клинических параметров, а также результатов биомеханического исследования походки у пациентов с длительным сроком после разрыва ПКС и её реконструкции с признаками стабильности и нестабильности КС.

Гипотеза исследования. Реконструкция ПКС восстанавливает стабильность КС. Биомеханические параметры ходьбы и кинематика КС отличаются у пациентов с и без симптомов нестабильности.

Цель исследования — выяснить, имеются ли биомеханические отличия функции сустава с проявлением нестабильности и без такового как в период до реконструкции ПКС, так и после него.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Когортное, проспективное.

Критерии соответствия

Критерии включения: лица с повреждением ПКС в анамнезе, подтверждённым магнитно-резонансным исследованием; первичным или посттравматическим остеоартрозом КС 0–II стадии по Келлгрено–Лоуренсу (J. Kellgren & J. Lawrence, 1957).

Критерии исключения: повреждение других связок КС; остеохондральные дефекты КС; остеоартроз одного или обеих КС III–IV стадии по Kellgren–Lawrence; повреждение или заболевания других крупных суставов нижних конечностей, оказывающих влияние на функцию ходьбы.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ортопедического отделения и научного отдела Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России в период 2020–2023 годов.

Описание медицинского вмешательства

Биомеханическое исследование функции ходьбы проводилось с помощью комплекса «Стэдис» (Нейрософт, Иваново). Для этого инерционные сенсоры «Нейросенс» фиксировали пациенту на крестце, наружной поверхности средней трети бедра, наружной лодыжке и подъёме стопы с обеих сторон. Всего использовалось 7 сенсоров (максимальное число). Каждый сенсор содержит по два канала электромиографической (ЭМГ) регистрации. Сенсоры на бедре использовались для регистрации ЭМГ-сигнала с прямой мышцы бедра и суммарной активности двуглавой и полусухожильной мышц, а сенсоры на голени — для регистрации ЭМГ передней большеберцовой мышцы и суммарной активности наружной и внутренней головок трёхглавой мышцы. Для регистрации использовали одноразовые электроды Medico (Индия), установленные с использованием рекомендаций SENIAM (Surface ElectroMyoGraphy for the Non-Invasive Assessment of Muscles) [13].

Положение пациента стоя прямо с выпрямленными коленными и тазобедренными суставами принимали за нейтральное (положение калибровки). Далее выполняли регистрацию биомеханических параметров во время ходьбы. Пациент ходил в быстром темпе на дистанции 10 метров, разворачиваясь каждый раз в конце и снова продолжая движение. Шаги с неустановившимися параметрами (разгон и торможение) программное обеспечение автоматически отбрасывает, остальные циклы шага (ЦШ) — калькулирует. В среднем мы завершали регистрацию при достижении 30 ЦШ или более.

Быстрый темп ходьбы был выбран нами по причине того, что он требует несколько большего напряжения как опорно-двигательного аппарата, так и системы моторного контроля, что, возможно, способно повысить чувствительность данного исследования к состоянию стабильности/нестабильности КС. Возможно, что это будет достаточным условием для выявления симптомов нестабильности у пациентов с верифицированным полным разрывом ПКС.

С целью последующей статистической обработки отчёт каждого исследования конвертировался в таблицу. Для этого были выбраны следующие параметры:

- *временные* (длительность ЦШ в секундах, отдельные временные периоды ЦШ измерялись в процентах от ЦШ): период опоры (ПО), период одиночной опоры (ОО), суммарный период двойной опоры (ДО) и параметр начала ЦШ другой ноги (начало второй двойной опоры, НВД); кроме этого, регистрировали скорость ходьбы (V , км/ч);
- *кинематические*: для тазобедренных суставов определяли максимальную амплитуду ЦШ в градусах (Ta) и аналогично для голеностопных (Ga); для КС — амплитуду первого сгибания ($K1$), амплитуду разгибания ($K2$) и амплитуду махового сгибания ($K3$).

На ЭМГ мышц анализировали максимально развиваемую амплитуду мышечного сигнала за ЦШ (в мкВ) для передней большеберцовой мышцы (*tibialis anterior*, TA), икроножных мышц (*gastrocnemius*, GM), четырёхглавой мышцы бедра (*quadriceps femoris*, QA), полусухожильной и полуперепончатой мышц бедра (*hamstring*, HM).

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации с получением письменного согласия пациента на участие в исследовании и одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (протокол от 26.01.2021 Государственного задания от 01.01.2021, шифр темы «Биомеханика-нестабильность»).

Статистический анализ

Полученные результаты обработаны стандартными методами вариационной статистики с помощью программного обеспечения Statistica 12. В таблицах представлены медиана и 25–75% квартили. Достоверность различий оценивалась по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни с критерием $p < 0,05$. Проводилась сравнительная оценка аналогичных параметров поражённой и интактной сторон в группах с симптомами нестабильности и со стабильным КС; сравнительная оценка поражённой и интактной сторон внутри каждой группы; сравнительная оценка аналогичных параметров поражённой и интактной сторон с показателями контрольной группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 40 пациентов с верифицированным разрывом ПКС в различные сроки, как до, так и после реконструкции связки, из них мужчин 27, женщин — 13. Средний возраст составил 33,3 (20–55) года. Рост пациентов — от 159 до 190 см, средний рост — 171,3 см (159–190). Индекс массы тела — 24,94 (от 17,58 до 35,73). У 22/40 человек была выполнена реконструкция ПКС. Средний срок от момента реконструкции до момента исследования составил 6 лет, для неоперированных пациентов среднее время от момента травмы до исследования составило 3 года. У 12 пациентов был прямой механизм травмы КС, у остальных — не прямой. У 16 пациентов был поврежден правый КС, у 24 — левый. Отмечали ощущение неустойчивости в КС 33 пациента.

Диапазон времени от травмы до исследования сильно различался. Максимальный срок составлял 18 лет, минимальный — 2 недели (среднее значение составило 52,9 месяца, или 4 года 4 месяца).

Все пациенты были разделены на две группы. В группу без симптомов неустойчивости и нестабильности КС вошли 7 человек, из них 4 была выполнена реконструкция ПКС (один человек имел срок от момента операции 9 лет, трое других — 1–2 года); сроки после травмы у 3 неоперированных составили 1–2 года. Вторую группу пациентов, имеющих симптомы нестабильности КС, составили 33 человека, из них 17 были прооперированы и 16 ещё не прошли хирургического лечения. Сроки реконструкции ПКС от момента травмы существенно отличались: в 6 случаях реконструкция была выполнена менее 1 года назад, у 7 — в сроки 1–2 года, ещё у 6 — в сроки от 3 до 11 лет, из них только 3 человека имели сроки 5, 9 и 11 лет после травмы. Собственно биомеханическое исследование для лиц, прошедших оперативное лечение, было проведено в сроки менее 1 года после операции 9 пациентам, 7 — в сроки от 1 года до 3 лет, 1 — через 9 лет после оперативного лечения.

Нестабильность КС проявлялась у всех пациентов с этой симптоматикой неожиданно, в ситуациях, когда характер опорной поверхности резко или непредсказуемо изменялся. В ряде случаев пациенты отмечали, что при нормальной опорной поверхности контакт с ней происходил нештатным и неожиданным для них образом.

В группу контроля вошли 20 практически здоровых лиц (10 женщин и 10 мужчин), средний возраст $28,8 \pm 3,66$ (23–35) года, средний рост $176,8 \pm 5,53$ см (168–188), средний вес $76,25 \pm 14,09$ кг (55–100), без травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата в анамнезе.

Основные результаты исследования

По временным параметрам ЦШ и скорости ходьбы обе группы пациентов не имели достоверных отличий друг от друга и группы контроля, отсутствовали также различия в показателях поражённой и интактной сторон (табл. 1).

Для амплитуд движений в суставах полностью отсутствуют достоверные отличия между параметрами обеих групп, в том числе между состоянием поражённой и интактной сторон, только для интактной стороны в группе с симптомами нестабильности имеется достоверное увеличение обеих амплитуд в КС по сравнению с контролем (табл. 2).

ЭМГ-исследование не обнаружило достоверных отличий между группами по одноимённым параметрам, отсутствовали и достоверные отличия при сравнении показателей поражённой и интактной сторон. Единственное достоверное отличие заключалось в снижении активности икроножных мышц на стороне поражения в группе нестабильности (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование в своей клинической части демонстрирует известный ортопедам, но почти не обсуждаемый феномен. Стабильный или нестабильный сустав имеет несколько иную природу, нежели механический разрыв ПКС. Сам по себе полный разрыв ПКС не означает его нестабильность. В нашем исследовании 3 пациента, не прошедшие реконструкцию ПКС, не имели жалоб на нестабильность КС. Только 4 человека из 21 прооперированного не имели жалоб на нестабильность сустава в послеоперационном восстановительном периоде.

Полученные биомеханические результаты показывают следующие закономерности. Главное, что ходьба по ровной поверхности, пусть и в быстром темпе, практически не приводит к изменению параметров биомеханики ходьбы у данной категории обследуемых. Отличия групп друг от друга по параметрам ходьбы полностью отсутствуют. Мы не обнаружили явных асимметрий, что тоже характерно для здорового человека. Имеются минимальные

Таблица 1 / Table 1

Временные параметры цикла шага: результаты сравнения параметров аналогичной конечности у пациентов групп стабильности и нестабильности /
Temporal parameters of the gait cycle: the results for the corresponding limb in patients in the stability group vs. the instability group

Параметр	Стабильность (7)		Нестабильность (33)		Контроль
	Поражённая	Интakтная	Поражённая	Интakтная	
ЦШ (сек)	0,9 [0,9; 1]	0,9 [0,9; 1,0]	1 [0,9; 1]	1 [0,9; 1]	1,0 [0,9; 1,0]
ПО (%)	60,6 [59,5; 61,9]	62,1 [60,8; 63,3]	61,8 [60,7; 63,1]	62,3 [61,3; 62,8]	61,4 [60,2; 62,9]
ОО (%)	37,7 [37,0; 38,3]	38,6 [37,7; 40,2]	37,7 [36,9; 38,6]	37,9 [37,1; 38,9]	38,4 [36,8; 39,1]
ДО (%)	22,5 [20,8; 25,1]	22,6 [20,5; 25,6]	24 [22,5; 26,2]	24,1 [22,5; 25,8]	23,1 [21,6; 26,2]
НВД (%)	49,8 [49,1; 50,5]	50,6 [49,7; 51,3]	49,9 [49,3; 50,4]	49,9 [49,5; 50,4]	49,8 [49,5; 50,2]
V (км/ч)	5,7 [5,3; 6]		5,6 [5,3; 5,8]		5,5 [4,4; 6,1]

Примечание. ЦШ — цикл шага; ПО — период опоры; ОО — период одиночной опоры; ДО — период двойной опоры; НВД — начало второй двойной опоры; V — скорость ходьбы.

Note. ЦШ — gait cycle; ПО — stance phase; ОО — single support phase; ДО — double support phase; НВД — onset of the second double support; V — walking speed.

Таблица 2 / Table 2

Общая амплитуда сгибания-разгибания в тазобедренных и голеностопных суставах, кинематика коленных суставов у пациентов групп стабильности и нестабильности /
Total flexion-extension amplitude in the hip and ankle joints, the knee kinematics in patients of the stability and instability groups

Параметр	Стабильность (7)		Нестабильность (33)		Контроль
	Поражённая	Интakтная	Поражённая	Интakтная	
Та (град)	39 [37; 45]	42 [35; 46]	40 [37; 44]	40 [36; 43]	40,0 [34,5; 44,0]
K1 (град)	14,8 [12,1; 16,5]	16,9 [13,5; 22,5]	13,9 [12; 17,7]	16,4 [12,9; 20,7] $p=0,04^*$	14,4 [11,7; 17,5]
K3 (град)	52,5 [50,8; 62]	58,5 [46,8; 68,6]	57,3 [50,4; 62,5]	59,3 [52,6; 63,3] $p=0,05^*$	54,8 [49,7; 60,4]
Га (град)	33,5 [30,3; 42]	30 [26; 34]	31 [28; 33]	31 [28; 39]	33,0 [29,0; 37,0]

Примечание. * Отличия от аналогичного значения с группой контроля. Та/Га — амплитуда тазобедренных/голеностопных суставов; K1/K3 — амплитуда первого сгибания, последующего разгибания и махового сгибания коленного сустава.

Note. * Differences from the corresponding value in the control group. Та/Га — amplitude of hip/ankle joints; K1/K3 — amplitude of first flexion, next extension and flexion of the knee joint at the swing phase.

отличия: это незначительное увеличение амплитуды движений в КС на интактной стороне в группе с нестабильностью КС и снижение активности икроножной мышцы на стороне повреждённого

сустава. Во всём остальном параметры не имеют отличий ни между группами, ни между одной и другой стороной, ни в сравнении с показателями контрольной группы.

Таблица 3 / Table 3

**Данные электромиографического исследования у пациентов групп стабильности и нестабильности /
Electromyographic data in patients of the stability and instability groups**

ЭМГ	Стабильность (7)		Нестабильность (33)		Контроль
	Поражённая	Интактная	Поражённая	Интактная	
ТА (mkV)	228,5 [156,5; 310,3]	203 [161,8; 276,3]	237 [186; 283,5]	208 [177,8; 318,5]	251,0 [179,5; 313,5]
GA (mkV)	172,5 [162,3; 205]	240 [126,3; 509]	167 [105; 227,5] $p=0,004^*$	200 [135; 246]	226,5 [171,0; 298,0]
QA (mkV)	91 [49;124]	108 [86; 133]	92 [55; 142,5]	117 [64,5; 144,5]	114,0 [81,0; 154,5]
HA (mkV)	140 [65; 245]	156 [80; 271]	110 [77; 182]	147 [74,5; 170]	125,5 [99,5; 162,0]

Примечание. * Отличия от аналогичного значения с группой контроля. ЭМГ — электромиография; ТА — передняя большеберцовая мышца; GM — икроножная мышца; QA — четырёхглавая мышца бедра; HA — мышцы задней поверхности бедра.

Note. * Differences from the corresponding value in the control group. ЭМГ — electromyography; ТА — musculus tibialis anterior; GM — gastrocnemius muscle; QA — musculus quadriceps femoris; HA — hamstring.

Группа со стабильным КС не показала никаких отличий, однако её численность была незначительной, что не позволяет обнаружить относительно невысокую степень изменений. В исследованиях с продолжительными сроками наблюдения [14] было отмечено, что кинетика походки нормализовалась в значительной степени через 4 года после реконструкции ПКС, при этом высокая скорость ходьбы демонстрировала и более высокие моменты сил в коленном суставе, что также характерно для здоровых людей. В другом исследовании [15] авторы описывают отсутствие каких-либо отличий от контралатеральной конечности в пределах 3,5 лет с момента реконструкции, а через 8,5 лет отмечают наличие снижения амплитуды сгибания КС, приведения коленного и тазобедренного суставов [15]. В нашем предшествующем исследовании [16] также обнаружено, что в сроки 12 месяцев после реконструкции отличия от контроля на произвольной скорости минимальны, но полного восстановления функции КС ещё не происходит.

Другой очевидный результат нашего исследования — это симметричность функции поражённой и здоровой ноги. Мы не получили асимметрии функции, только косвенные отличия сторон от группы контроля. Некоторые подтверждения мы находим в опубликованных исследованиях. Так, E.S. Gardinier и соавт. [17] обнаружена асимметрия мышечной активности, которая характери-

зовалась меньшей активностью на стороне повреждённой конечности. Обследованные пациенты имели сроки травмы в пределах 7–8 недель, т.е. тоже достаточно ранние. В нашем исследовании все пациенты наблюдались либо в поздние сроки после травмы, либо в поздние сроки после хирургического лечения. В исследовании S.A. Garcia и соавт. [18] пациенты после реконструкции ПКС в среднем в сроки 9,5 недель показали увеличение асимметрии при нарастании скорости ходьбы. Данные результаты получены при исследовании параметров реакции опоры (т.е. динамических), которые отсутствуют в нашем исследовании, так что прямое сопоставление невозможно. Но и сроки обследования также относительно ранние. Таким образом, состояние пациентов с разрывом ПКС в резидуальном периоде или в поздние сроки после реконструкции демонстрирует симметричность функции конечностей. Более того, у пациентов отмечаются нормальные биомеханические параметры ходьбы. У обследованных пациентов работа компенсаторных механизмов либо не требуется, либо происходит в пределах, которые не изменяют симметричность параметров и гармоничность ходьбы с быстрой скоростью. Данное состояние возможно только при относительно интактном суставе [19]. Для асимметрии кинематики характерно снижение амплитуд сгибания в КС [20], но в нашем случае мы имеем относительное их возрастание на интактной стороне.

Таким образом, при длительных сроках заболевания как до реконструкции ПКС, так и после операции формируется нормальная биомеханика ходьбы, которая не показывает явных отличий одной группы от другой, равно как и асимметрий.

Ограничения исследования

Проведённое исследование имеет ряд ограничений, такие как небольшое число обследованных пациентов, а также существенно различающиеся сроки обследования после травмы и до оперативного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование позволяет сделать следующие выводы. Состояние нестабильности КС развивается у большинства пациентов, получивших разрыв ПКС. Последующая реконструкция ПКС в значительном числе случаев не гарантирует отсутствие или наличие ощущений стабильности/нестабильности в КС, но ощущение нестабильности, если и возникает, то при более высоких нагрузках. Нестабильность проявляет себя не как состояние, а как происшествие при сочетании ряда обстоятельств. Вне их и при отсутствии симптоматики последствий травмы или другой патологии КС функция сустава остаётся интактной.

При наличии компенсации функции поражённого КС (возможность ходить с обычной и высокой скоростью без дискомфорта по ровной поверхности) отсутствуют специфические биомеханические изменения, характерные для состояния нестабильности КС. Таким образом, нестабильность КС при обычной ходьбе никак себя не проявляет. Для её обнаружения нужна разработка специальных провокационных тестов, которые способны дать неожиданные изменения в процессе ходьбы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках Государственного задания ФМБА России «Биомеханика-нестабильность».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Д.В. Скворцов — дизайн исследования, анализ данных, написание текста; А.В. Алтухова — проведение исследования, первичная обработка данных, статистический анализ, написание текста; С.Н. Кауркин — проведение исследования, первичная обработка данных, статистический анализ контрольной группы; А.А. Ахпашев — проведе-

ние клинического исследования, отбор пациентов в исследование, анализ данных, написание 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).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was financially supported by the State Program “Biomechanics and instability” of the Federal Medico-Biological Agency of Russia.

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

Authors' contribution. D.V. Skvortsov — research design, data analysis, text writing; A.V. Altukhova — conducting research, primary data processing, statistical analysis, writing text; S.N. Kaurkin — conducting the study, primary data processing, statistical analysis of the control group; A.A. Akhpashev — conducting a clinical study, selecting patients for the study, analyzing data, writing 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fu FH, van Eck CF, Tashman S, et al. Anatomic anterior cruciate ligament reconstruction: A changing paradigm. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(3):640–648. doi: 10.1007/s00167-014-3209-9
2. Gabriel MT, Wong EK, Woo SL, et al. Distribution of in situ forces in the anterior cruciate ligament in response to rotatory loads. *J Orthop Res.* 2004;22(1):85–89. doi: 10.1016/S0736-0266(03)00133-5
3. Hasegawa T, Otani TF, Takeda KF, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction does not fully restore normal 3D knee kinematics at 12 months during walking and walk-pivoting: A longitudinal gait analysis study. *J Appl Biomech.* 2015; 31(5):330–339. doi: 10.1123/jab.2014-0175
4. Yim JH, Seon JK, Kim YK, et al. Anterior translation and rotational stability of anterior cruciate ligament-deficient knees during walking: Speed and turning direction. *J Orthop Sci.* 2015;20(1):155–562. doi: 10.1007/s00776-014-0672-6
5. Rudolph KS, Axe MJ, Buchanan TS, et al. Dynamic stability in the anterior cruciate ligament deficient knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2001;9:62–71. doi: 10.1007/s001670000166
6. Rudolph KS, Snyder-Mackler L. Effect of dynamic stability on a step task in ACL deficient individuals. *J Electromyogr Kinesiol.* 2004;14:565–575. doi: 10.1016/j.jelekin.2004.03.002
7. Hurd WJ, Snyder-Mackler L. Knee instability after acute ACL rupture affects movement patterns during the mid: Stance phase of gait. *J Orthop Res.* Author manuscript; available in PMC 2010 Apr 26. Published in final edited form as: *J Orthop Res.* 2007;25(10):1369–1377. doi: 10.1002/jor.20440
8. Bohn MB, Petersen AK, Nielsen DB, et al. Three-dimensional kinematic and kinetic analysis of knee rotational stability

- in ACL-deficient patients during walking, running and pivoting. *J Exp Orthop*. 2016;3(1):27. doi: 10.1186/s40634-016-0062-4
9. Schmitt LC, Rudolph KS. Muscle stabilization strategies in people with medial knee osteoarthritis: The effect of instability. *J Orthop Res*. 2008;26(9):1180–1185. doi: 10.1002/jor.20619
 10. Schrijvers JC, van den Noort JC, van der Esch M, Harlaar J. Neuromechanical assessment of knee joint instability during perturbed gait in patients with knee osteoarthritis. *J Biomech*. 2021;118:110325. doi: 10.1016/j.jbiomech.2021.110325
 11. Schrijvers JC, van den Noort JC, van der Esch M, et al. Objective parameters to measure (in) stability of the knee joint during gait: A review of literature. *Gait Posture*. 2019;70:235–253. doi: 10.1016/j.gaitpost.2019.03.016
 12. Winter DA. The biomechanics and motor control of human gait: normal, elderly and pathological. Waterloo, Ontario: University of Waterloo Press; 1992.
 13. Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol*. 2000;10(5):361–374. doi: 10.1016/s1050-6411(00)00027-4
 14. Stoelben KJ, Pappas E, Mota CB. Lower extremity joint moments throughout gait at two speeds more than 4 years after ACL reconstruction. *Gait Posture*. 2019;70:347–354. doi: 10.1016/j.gaitpost.2019.02.025
 15. Goetschius J, Hertel J, Saliba SA, et al. Gait Biomechanics in anterior cruciate ligament-reconstructed knees at different time frames postsurgery. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(11):2209–2216. doi: 10.1249/MSS.0000000000001693
 16. Skvortsov D, Kaurkin S, Akhpashev A, et al. Gait analysis and knee kinematics in patients with anterior cruciate ligament rupture: Before and after reconstruction. *Appl Sci*. 2020;10(10):3378. doi: 10.3390/app10103378
 17. Gardinier ES, Manal K, Buchanan TS, Snyder-Mackler L. Gait and neuromuscular asymmetries after acute anterior cruciate ligament rupture. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(8):1490–1496. doi: 10.1249/MSS.0b013e31824d2783
 18. Garcia SA, Brown SR, Kojie M, et al. Gait asymmetries are exacerbated at faster walking speeds in individuals with acute anterior cruciate ligament reconstruction. *J Orthop Res*. 2022;40(1):219–230. doi: 10.1002/jor.25117
 19. Creaby MW, Bennell KL, Hunt MA. Gait differs between unilateral and bilateral knee osteoarthritis. *Arch Physical Med Rehab*. 2012;93(5):822–827. doi: 10.1016/j.apmr.2011.11.029
 20. Ismailidis P, Hegglin L, Egloff C, et al. Side to side kinematic gait differences within patients and spatiotemporal and kinematic gait differences between patients with severe knee osteoarthritis and controls measured with inertial sensors. *Gait Posture*. 2021;84:24–30. doi: 10.1016/j.gaitpost.2020.11

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Скворцов Дмитрий Владимирович,

д-р мед. наук, профессор;

адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

ORCID: 0000-0002-2794-4912;

eLibrary SPIN: 6274-4448;

e-mail: dskvorts63@mail.ru

Соавторы:

Алтухова Алёна Владимировна, науч. сотр.;

ORCID: 0000-0003-3777-6294;

e-mail: altukhova.aa@bk.ru

Кауркин Сергей Николаевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-5232-7740;

eLibrary SPIN: 4986-3575;

e-mail: kaurkins@bk.ru

Ахпасhev Александр Анатольевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-2938-5173;

eLibrary SPIN: 9965-1828;

e-mail: akhpashev@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Dmitry V. Skvortsov,

MD, PhD, Professor;

address: 1 Ostrovityanova street, 117997 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0002-2794-4912;

eLibrary SPIN: 6274-4448;

e-mail: dskvorts63@mail.ru

Co-authors:

Alyona V. Altukhova, Research Associate;

ORCID: 0000-0003-3777-6294;

e-mail: altukhova.aa@bk.ru

Sergey N. Kaurkin, MD, PhD;

ORCID: 0000-0001-5232-7740;

eLibrary SPIN: 4986-3575;

e-mail: kaurkins@bk.ru

Alexander A. Akhpashev, MD, PhD;

ORCID: 0000-0002-2938-5173;

eLibrary SPIN: 9965-1828;

e-mail: akhpashev@gmail.com

ВЛИЯНИЕ РЕАКТИВНОЙ И ПРОАКТИВНОЙ СТРАТЕГИИ ПРИНЯТИЯ МОТОРНОГО РЕШЕНИЯ НА ОСОБЕННОСТИ КИНЕМАТИКИ РУКИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

А.В. Тумялис^{1, 2}, Т.Б. Иванов^{2, 3}, Г.Е. Иванова³, Е.А. Иванова¹, А.А. Кириченко¹,
А.Е. Осадчий^{1, 2}

¹ Лаборатория медицинских нейроинтерфейсов и искусственного интеллекта ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий», Москва, Российская Федерация

² Центр биоэлектрических интерфейсов Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

³ Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. После инсульта часто развиваются двигательные нарушения верхних конечностей. Использование традиционных методов восстановления моторных функций верхних конечностей не всегда эффективно и оставляет актуальным вопрос о поиске и разработке новых реабилитационных подходов. В качестве такого подхода мы предлагаем использовать проактивный выбор целенаправленного движения. **Цель исследования** — изучить влияние различных стратегий регуляции движения верхних конечностей на принятие моторного решения и параметры кинематики руки у пациентов с постинсультным парезом руки. **Методы.** В исследовании приняли участие 10 пациентов, перенёсших инсульт в период госпитализации в стационар. Они были разделены на 2 группы и выполняли задание выбора цели движения и движения рукой в течение 10 сессий по 10 минут каждая. Сессии выполнялись в отдельные дни. В процессе выполнения задания пациенты выбирали одну из целей — близкую или дальнюю. Близкая цель была стационарной, поэтому группы различались лишь по типу предъявления дальней цели. Стимулы предъявлялись на сенсорном экране, расположенном горизонтально. Пациент садился перед экраном и располагал кисть руки с закреплённым в ней пенопластовым шаром на стартовую область. Предплечье пациента поддерживалось посредством подвеса. Пациент в каждой попытке производил выбор цели для достижения и затем выполнял движение, проводя шаром по сенсорному экрану. Оценивались частота выбора каждой цели при выполнении движения, дальность выбираемой цели, латентность начала движения, скорость и ускорение движения руки, точность достижения цели. **Результаты.** На фоне общих эффектов, заключающихся в снижении времени начала движения [$F(9,72)=8,59$; $p<0,001$], большей скорости движения при достижении дальней цели [$F(9,72)=2,79$; $p=0,007$], снижении доли выбора [$F(9,72)=2,78$; $p=0,008$] и среднего расстояния выбранной дальней цели [$F(9,72)=2,19$; $p=0,033$], различия предъявления дальней цели между группами оказывают влияние на динамику движения руки у пациентов. Предъявление цели на случайном расстоянии приводит к большей дальности выбираемой цели [$F(1,8)=17,04$; $p=0,003$] и увеличению скорости движения руки [$F(9,72)=3,03$; $p=0,004$] по сравнению с адаптивным типом предъявления. В группе пациентов с адаптивным предъявлением дальней цели отмечается также большее снижение времени начала движения [$F(9,72)=2,71$; $p=0,009$] по сравнению с группой со случайным предъявлением. **Заключение.** Различия в стратегии предъявления цели отражаются в особенностях принятия моторного решения и динамике движения руки пациентов, перенёсших инсульт. Случайная дальность предъявляемой цели приводит к более амплитудному движению руки, более близкому порогу активации рефлекса растяжения. Результаты исследования могут быть полезны для выбора стратегии реабилитации пациентов с инсультом.

Ключевые слова: инсульт; спастичность; движение рукой; моторное принятие решения.

Для цитирования:

Тумялис А.В., Иванов Т.Б., Иванова Г.Е., Иванова Е.А., Кириченко А.А., Осадчий А.Е. Влияние реактивной и проактивной стратегии принятия моторного решения на особенности кинематики руки у пациентов после инсульта. Клиническая практика. 2024;15(1):43–53. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624222>

Поступила 05.12.2023

Принята 16.01.2024

Опубликована online 25.03.2024

THE EFFECTS OF REACTIVE AND PROACTIVE MOTOR DECISION-MAKING STRATEGIES ON THE HAND KINEMATICS FEATURES IN POST-STROKE PATIENTS

A.V. Tumyalis^{1, 2}, T.B. Ivanov^{2, 3}, G.E. Ivanova³, E.A. Ivanova¹, A.A. Kirichenko¹, A.E. Ossadtchi^{1, 2}

¹ Laboratory of Medical Neurointerfaces and Artificial Intelligence of Federal State Budgetary Institution "Federal center of brain research and neurotechnologies", Moscow, Russian Federation

² Center for Bioelectrical Interfaces of Higher School of Economics, Moscow, Russian Federation

³ Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Motor disorders of the upper limbs often develop after stroke. The use of traditional methods to restore the motor functions of the upper limbs has limited effectiveness thus making the search and development of new rehabilitation approaches important. We propose to use a proactive selection of a purposeful movement as such an approach. **AIM:** to investigate the influence of different strategies of the upper limb movement regulation on the motor decision making and hand kinematics parameters in stroke patients. **METHODS:** Ten patients with stroke participated in the study during their hospital stay. They were divided into 2 groups and performed the task of selecting a movement target and performing arm movements for 10 sessions of 10 minutes each. The sessions were performed on separate days. When performing the task, patients selected one of the targets, either the near target or the distant one. The groups differed in the type of presentation of the distant target; the near target was stationary. The stimuli were presented on a touch screen arranged horizontally. A patient sat in front of the screen and placed the hand with a foam ball fixed in it on the starting area. The patient's forearm was supported by means of a pendant. The patient selected a target to reach in each attempt and then performed the movement by swiping the ball on the touch screen. The frequency of the target selection to perform the movement, the range of the selected target, the latencies of the movement onset, the hand speed and acceleration, and the accuracy in reaching the target were assessed. **RESULTS:** The results indicate that amidst the overall effects represented by a reduced movement on-set time [$F(9.72)=8.59$; $p<0.001$], a greater movement speed in reaching the distant target [$F(9.72)=2.79$; $p=0.007$], a lower selection rate [$F(9.72)=2.78$; $p=0.008$] and a reduced mean distance of the selected distant target [$F(9.72)=2.19$; $p=0.033$], the differences in the distant target presentation between the groups have an impact on the hand movement dynamics in patients. Presenting a target at a random distance results in a greater selected target distance [$F(1.8)=17.04$; $p=0.003$], and an increased hand speed [$F(9.72)=3.03$; $p=0.004$] compared to the adaptive presentation. There is also a greater decrease in the movement onset time [$F(9.72)=2.71$; $p=0.009$] in the group of patients with the adaptive presentation of the distant target compared to the group with the random presentation. **CONCLUSION:** The differences in the target presentation strategy are reflected in the motor decision making and hand movement dynamics of stroke patients. A random-ized range of target presentation results in a higher amplitude arm movement closer to the activation threshold of the stretch reflex. The results of the study may be useful for selecting the rehabilitation strategies for stroke patients.

Keywords: stroke; muscle spasticity; abnormal movement; decision making.

For citation:

Tumyalis AV, Ivanov TB, Ivanova GE, Ivanova EA, Kirichenko AA, Ossadtchi AE. The effects of reactive and proactive motor decision-making strategies on the hand kinematics features in post-stroke patients. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(1):43–53. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624222>

Submitted 05.12.2023

Revised 16.01.2024

Published online 25.03.2024

ОБОСНОВАНИЕ

После инсульта часто развивается стойкий моторный дефицит верхних конечностей [1]. У пациентов происходит снижение пиковой скорости, плавности целенаправленного движения, отмечается большее время выполнения и вовлечение тулови-

ща в процесс движения [2]. Эти отклонения во многом определяют качество жизни пациента [3].

Нарушения функций верхних конечностей имеют комплексную природу [4]. Они проявляются мышечной слабостью, спастичностью, нарушением чувствительности и координации, развитием вы-

ученного пареза вследствие повреждения структуры и нарушения межнейронных связей в коре головного мозга. Выученный парез — это синдром, при котором пациент не использует конечность или же не вовлекает её в движение в той степени, которую позволяет объективная оценка двигательной функции [4]. Спастичность — другой симптом двигательных нарушений верхних конечностей у пациентов после инсульта — рассматривается как следствие повышения порога активации рефлекса растяжения мышц [5–7]. После инсульта верхний порог активации рефлекса растяжения снижается и становится ниже биомеханических возможностей движения руки, определяя ограничения её использования [8]. Наблюдается также дискоординация движения в суставах руки с нарушением плавности и точности выполняемого движения [9, 10].

Таким образом, инсульт вызывает перестройку процессов регуляции движений и проявляется нарушением силовых и кинетических параметров движения. Восстановление функций руки после инсульта является одной из важнейших целей неврологической реабилитации. Вместе с тем использование традиционных методов восстановления моторных функций верхних конечностей обладает ограниченной эффективностью [11, 12] и оставляет актуальным вопрос о поиске и разработке новых реабилитационных подходов. В качестве такого подхода мы предлагаем использовать проактивный выбор целенаправленного движения, который обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционным тренингом, используемым в реабилитации.

Здоровые испытуемые в условиях фокуса внимания на цели выполняют движения с большей силой и точностью по сравнению с условием фокуса внимания на движение [13, 14]. Целенаправленное движение в качестве модели для реабилитационной практики после инсульта может быть основано на этом явлении и иметь дополнительные преимущества в реабилитационных программах. В различных реабилитационных программах задача движения часто определяется терапевтом-инструктором либо прибором, с которым пациент работает, однако в ходе тренинга у пациента может снижаться мотивация выполнения движения. Одним из способов воздействия на мотивацию может стать наличие выбора движения в структуре каждой попытки. В этом случае пациент активно вовлечён в выполнение задания и реагирует более эмоционально на успех и неудачу. Выполнение движения во многих реабилитационных процедурах является реактивным и на-

целено на увеличение мышечной активации и диапазона движения. Вовлечение процессов подготовки выполнения движения, связанное с нисходящим влиянием со стороны высших отделов головного мозга, может иметь дополнительный положительный эффект в реабилитации моторных функций верхних конечностей у пациентов после инсульта.

Регуляция движений в зависимости от организации контекста делится на два типа — реактивный и проактивный [15, 16]. Реактивная регуляция происходит при внезапном предъявлении стимулов. В соответствии со стадийной моделью [17], сенсорный анализ стимула, принятие решения и выполнение реакции являются независимыми и последовательными процессами. На стадии принятия решения происходит выбор программы движения из ряда альтернатив. Этот процесс состоит в построении внутренней модели движения, его симуляции [18] с определением его стоимости для субъекта [19]. Так, если возможности выполнения движения ниже требуемых для его выполнения, то движение отвергается или выполняется с заметными нарушениями. Напротив, если требования для выполнения движения находятся ниже порога активации рефлекса растяжения мышцы, то выполнение движения не отличается от движения здоровых испытуемых [20].

Второй тип регуляции — проактивная регуляция — происходит в ситуации наличия предварительной информации о параметрах (силе, сложности, скорости, направлении, точности) движения. В результате здоровый испытуемый или пациент может заранее, ещё до предъявления стимула, запрограммировать эти параметры. Проактивный контроль может быть реализован в виде блокового дизайна тренировки, в котором предъявляются стимулы одной категории, и здоровый испытуемый или пациент имеет более высокую готовность выполнения определённых движений в течение всего блока. Проактивный контроль движения происходит также в ситуации предъявления предварительной подсказки о категории стимула или требуемых параметрах движения, вслед за этим предъявляется стимул и выполняется движение. В целом, в ситуации проактивного контроля активация моторной области коры происходит раньше [21], и регуляция выполнения осуществляется более эффективно по параметрам точности и скорости [22].

На основе вышесказанного мы предполагаем, что тренировка с вовлечением проактивного принятия моторных решений пациентом будет более

эффективной по сравнению с реактивным, определяемым после предъявления стимулов. Подтверждение этой гипотезы позволит добиться лучших результатов реабилитации, а следовательно, улучшения качества жизни пациентов и уменьшения затрат системы здравоохранения.

Цель исследования — изучить влияние различных стратегий регуляции движений верхних конечностей на принятие моторного решения и параметры кинематики руки у пациентов с инсультом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Экспериментальное выборочное контролируемое рандомизированное одноцентровое клиническое исследование. Группа пациентов после инсульта отбиралась на основе клинической оценки функционального нарушения моторных функций руки. Пациенты распределялись по подгруппам на основе типа предъявления одной из целей для выполнения движения рукой. В подгруппе с адаптивным алгоритмом предъявления дистанция до цели изменялась в зависимости от успешности и скорости движения руки в предыдущей попытке. В подгруппе со случайным предъявлением цели дистанция до неё была непредсказуемой.

Критерии соответствия

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет; наличие эпизода супратенториального инсульта, подтверждённого методами нейровизуализации; время после инсульта — более 1 месяца; общий балл по шкале MoCA >20; способность понимать экспериментальные инструкции; информированное согласие пациента на участие в исследовании и согласие на сбор и обработку персональных данных.

Критерии исключения: резкое обострение неврологических или соматических расстройств; наличие симптомов депрессии (>11 баллов по шкале депрессии Бека); парез руки ниже 35 и выше 60 баллов по шкале Фугл-Мейера.

Условия проведения

Исследование проведено в ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с мая 2023 по ноябрь 2023 года.

Описание медицинского вмешательства

В исследовании приняли участие 10 пациентов после инсульта.

Аппаратура. Для предъявления стимулов и регистрации движений руки пациента использовался сенсорный жидкокристаллический экран Iiyama ProLite TE6503MIS-B1AG (Iiyama, Япония) с разрешением 4K UHD (3840×2160; 8,3 мегапикселя), размером 148×84 см и частотой 60 Гц. Экран располагался горизонтально на электромеханической кушетке. Высота расположения экрана подбиралась индивидуально путём регуляции высоты кушетки. Экран через HDMI и USB кабели был связан с ноутбуком. На ноутбуке запускалось предъявление стимулов, и производилась регистрация координат и времени касания экрана.

К потолку на высоте 3,5 м была прикреплена подвесная система «Экзарт Мини» для поддержки руки пациента во время выполнения тренировок. Длина троса регулировалась индивидуально, чтобы предплечье пациента располагалось параллельно экрану на высоте 5–10 см от него.

Стимулы. Стимулы предъявлялись на светлом сером фоне. Для тренировки правой руки в левом нижнем углу экрана предъявлялся круг радиусом 12 см с надписью «СТАРТ». Цвет круга — серый, цвет текста — белый. Выше на экране и дальше от пациента предъявлялись две целевые области в форме кругов серого цвета и радиусом 12 см. Первый круг располагался на расстоянии 34,5 см от центра стартовой области под углом 60,5°. Вторым круг располагался дальше справа на переменном расстоянии. Минимальное расстояние между целевыми областями составляло 12 см, максимальное расстояние — 65 см по оси ОХ. Для тренинга левой руки расположение областей было отражено зеркально по горизонтали. Положение первой целевой области не изменялось между попытками. Предъявление второй целевой области изменялось между попытками и появлялось в одном из мест по траектории разгибания руки.

Процедура. До и после тренинга оценку функции руки пациента проводили по шкалам Фугл-Мейера и ARAT (Action Research Arm Test), оценку мышечной силы — по MRC (Medical Research Council), модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale) и монреальской когнитивной шкале MoCA (Montreal Cognitive Assessment).

Занятия проводились в период госпитализации пациентов в стационар и состояли из 10 сессий. Максимальный период между сессиями — 2 дня,

минимальный — каждый день; длительность сессии — 10 минут. В каждой сессии после 5-й и 9-й минуты в период между попытками предъявлялся звук колокольчика, сигнализирующий об оставшемся времени до конца сессии.

Пациенту закреплялся пенопластовый шар диаметром 12 см в кисть паретичной руки с помощью двух лент с липучкой. Использование шара вызвано тем, что пациенты с парезом кисти имели трудности в касании экрана в одной точке, что необходимо для регистрации движений руки. Далее пациент садился перед экраном на устойчивом стуле и располагал кисть руки с закреплённым шаром на стартовую область. Предплечье пациента поддерживалось посредством подвесной системы с целью облегчения движения руки. Как только регистрировалось касание, в стартовой области на экране появлялись два целевых круга. Пациент в каждой попытке производил выбор цели для достижения и затем выполнял движение, проводя шаром по сенсорному экрану. Через 0,3 секунды после регистрации входа в одну из целевых областей стимулы исчезали с экрана, и пациент возвращал руку на стартовую позицию. После выполнения движения появлялось количество заработанных баллов в данной попытке и обновлялось суммарное количество баллов.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Основным показателем для оценки эффективности тренировки было расстояние до выбираемой дальней цели для выполнения движения руки. Этот параметр является комплексным и связан с субъективной оценкой возможности выполнения движения, мотивацией выполнения задания, скоростью и точностью движения руки, усталостью в процессе тренировки.

Дополнительные исходы исследования. Дополнительными показателями были доля выбора дальней цели для выполнения движения, время начала движения, скорость и пространственная точность движения руки.

Анализ в подгруппах. Пациенты были разделены на две равные по численности подгруппы со случайной и адаптивной дальностью предъявления цели. В группе со случайной дальностью положение второй дальней целевой области предъявлялось на случайном расстоянии по прямоугольному распределению. В группе с адаптивной дальностью цели положение дальней целевой области определялось успешностью и скоростью движения руки при до-

стижении целевой области в предыдущей попытке. При выборе близкой цели или превышении времени достижения дальней цели расположение дальней цели увеличивалось на 5 см и время для выполнения движения увеличивалось на 50 мс. Успешное достижение дальней цели приводило к увеличению расстояния до неё в следующей попытке пропорционально времени её достижения и снижению времени на выполнение движения на 50 мс.

Таким образом, предъявление дальней цели в группах различалось только наличием или отсутствием адаптивного алгоритма. При его наличии пациент может легко его идентифицировать и использовать в процессе тренировки. Адаптивный алгоритм позволяет пациенту предсказывать и планировать выполнение движения заранее и тем самым повышать активность структур головного мозга, связанных с регуляцией движений. В перспективе это может привести к повышению эффективности реабилитации моторных функций, поскольку механизмы центральной регуляции движения задействованы более активно.

Использование стратегии проактивного выбора цели движения при нарушениях функций мозга (инсульт) повышает активацию коры и подкорковых структур (базальных ганглиев), что должно приводить к увеличению эффективности тренинга реабилитации моторных функций.

Методы регистрации исходов

Регистрировалось положение руки по пространственным координатам ОХ и ОУ в каждом временном отсчёте. Рассчитывалась дистанция движения руки, затем выполнялось сглаживание данных с помощью сплайна и интерполяции с частотой 100 Гц. Траектории движения не включались в анализ, если они соответствовали одному из следующих критериев: отсутствие выхода из стартовой области в течение 5 секунд; отрыв руки от экрана в процессе выполнения движения; начало движения меньше 0,1 или больше 5 секунд; отсутствие пика ускорения, т.е. движение по всей своей траектории тормозилось или ускорялось; наличие технических артефактов.

Далее в каждой зачётной попытке по данным сплайна определяли следующие показатели: максимальную скорость движения; максимальное ускорение; время начала движения; точность движения как минимальное расстояние от центра целевой области до точки траектории движения. По показателям каждой сессии рассчитывались следующие показате-

тели: доля выбора дальней цели относительно суммарного количества движений; среднее расстояние до дальней цели при её выборе.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ФЦМН ФМБА России 25 апреля 2022 года, протокол № 11/25-04-22.

Статистический анализ

Статистический расчёт проводился с использованием мультивариационного дисперсионного анализа с повторными измерениями. В качестве фактора межиндивидуальных различий выступала подгруппа пациентов со случайным и адаптивным предъявлением дальней цели. В качестве фактора повторных измерений выступали сессии с 10 уровнями и фактор цели — ближний и дальний. Величину эффекта оценивали с помощью η_p^2 . Попарные различия между группами проводили с использованием критерия U Манна-Уитни, различия по повторным измерениям — с помощью критерия Т Вилкоксона. Уровень значимости был меньше 0,05. Статистический анализ проводился в пакете JASP 0.17.1 (Нидерланды).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Средний возраст пациентов составил $51,1 \pm 3,5$ года, после инсульта прошло $6,6 \pm 2,2$ месяца. Оценки по клиническим шкалам приведены в табл. 1.

Обнаружен эффект времени по шкалам Фугл-Мейера [$F(1,8)=32,02$; $p < 0,001$] и ARAT [$F(1,8)=7,36$; $p=0,027$], свидетельствующий о том, что значения по шкалам были выше после тренировок по сравнению с условиями до тренировок.

До и после тренировок ни по одной шкале не обнаружено значимых различий между группами пациентов.

Основные результаты исследования

Процент выбора дальней цели рассчитывался по зачётным попыткам, включая ранние (время начала движения менее 0,1 секунды) и поздние (время начала движения более 5 секунд). Обнаружен значимый эффект сессии [$F(9,72)=2,78$; $p=0,008$; $\eta_p^2=0,258$], заключающийся в уменьшении общей доли выбора дальней цели после 7-й сессии с $78,0 \pm 3,8$ до $64,4 \pm 5,3\%$ (рис. 1, а). Снижение с различной долей выраженности было у 9 пациентов из 10. Среднее расстояние до дальней цели уменьшалось в течение занятий [$F(9,72)=2,19$; $p=0,033$; $\eta_p^2=0,215$] (см. рис. 1, б).

Для времени начала движения обнаружен значимый эффект сессии [$F(9,72)=8,59$; $p < 0,001$; $\eta_p^2=0,518$], который свидетельствует о снижении времени начала движения в течение тренировок (рис. 2).

Максимальная скорость показала значимый эффект цели [$F(1,72)=119,6$; $p < 0,001$; $\eta_p^2=0,937$] и сессии [$F(9,72)=2,79$; $p=0,007$; $\eta_p^2=0,258$]. Для дальней цели средняя мгновенная скорость была больше по сравнению с ближней целью — $1,225 \pm 0,13$ против $0,771 \pm 0,13$ м/с. Попарные сравнения показали, что значения скорости в 1, 2, 3 и 5-й сессиях были ниже по сравнению с 10-й сессией ($p < 0,05$); рис. 3.

Точность оценивалась как минимальное расстояние траектории движения руки до центра целевой области. Ни один их эффектов не был значимым.

Дополнительные результаты исследования

Для процента выбора дальней цели эффекты подгруппы и взаимодействие подгруппы и сессии не достигли уровня значимости.

Для среднего расстояния до дальней цели обнаружен эффект подгруппы [$F(1,8)=17,04$; $p=0,003$; $\eta_p^2=0,681$], который свидетельствует о большем среднем расстоянии дальней цели в подгруппе со случайной дальностью предъявления по

Таблица 1 / Table 1

Средние значения (стандартная ошибка) по клиническим шкалам до и после тренинга в группах пациентов с различными видами предъявления дальней целевой области / Mean values (standard error) on clinical scales before and after training in groups of patients with different types of far target area presentation

Инструмент	Случайное расстояние (n=5)		Адаптивное расстояние (n=5)	
	до	после	до	после
Шкала Фугл-Мейера	44,8 (5,67)	48,2 (4,91)	44,6 (5,48)	49,4 (5,89)
ARAT	33,8 (6,92)	36,4 (9,43)	32,0 (6,53)	40,0 (7,59)
Шкала пареза	10,0 (0,84)	10,8 (0,92)	9,8 (0,37)	10,0 (0,84)
Шкала Эшворта	4,8 (0,86)	4,6 (0,81)	3,6 (0,75)	3,6 (0,81)

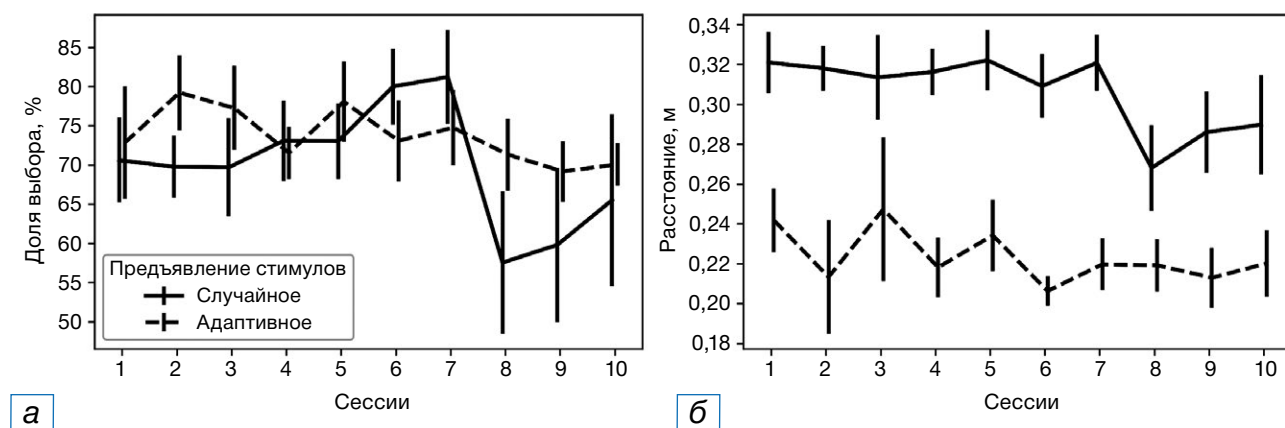


Рис. 1. Динамика показателей доли выбора дальней цели (а) и среднее расстояние до выбранной дальней цели (б) в группах со случайным и адаптивным расстоянием предъявления стимулов.

Fig. 1. Dynamics of the distant target selection proportion (a) and the mean distance to the selected distant targets (б) in groups with the random and adaptive stimulus presentation distance.

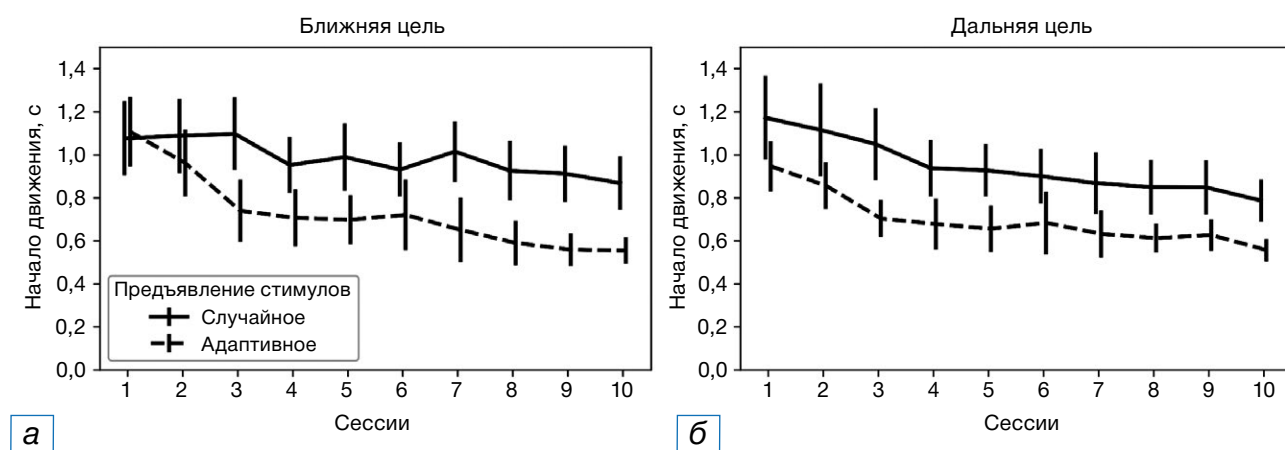


Рис. 2. Время начала движения для ближней (а) и дальней (б) цели в группах со случайным и адаптивным расстоянием предъявления стимулов.

Fig. 2. Movement onset times for the near (a) and distant (б) targets in groups with the random and adaptive stimulus presentation distance.

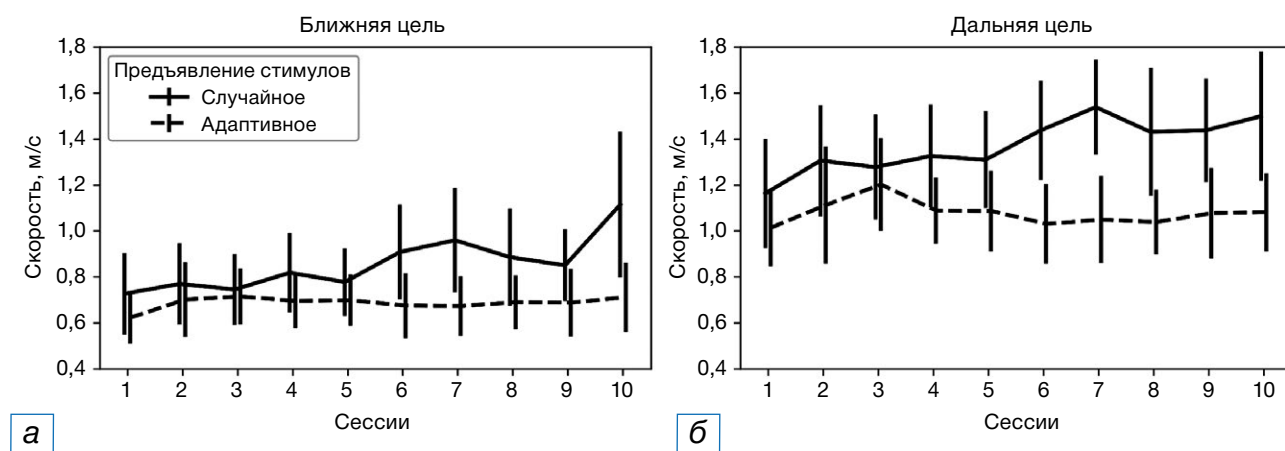


Рис. 3. Скорость для ближней (а) и дальней (б) цели в группах со случайным и адаптивным расстоянием предъявления стимулов.

Fig. 3. Hand velocity for the near (a) and distant (б) targets in groups with the random and adaptive stimulus presentation distance.

сравнению с адаптивной — $0,3064 \pm 0,0056$ против $0,2234 \pm 0,0058$ м. Взаимодействие факторов подгруппы и цели не достигло уровня значимости.

По показателю времени начала движения общий эффект сессии зависит от подгруппы пациентов и выбора цели, что отражается во взаимодействии цели, сессии и подгруппы [$F(9,72)=2,71$; $p=0,009$; $\eta_p^2=0,253$]. В течение занятий значимые различия между подгруппами достигаются в 10-й сессии [$F(1,8)=5,57$; $p=0,046$; $\eta_p^2=0,229$]: в подгруппе со случайным изменением расстояния время начала движения руки больше по сравнению с адаптивной подгруппой — $0,827 \pm 0,075$ против $0,555 \pm 0,038$ секунд независимо от цели. Остальные эффекты и взаимодействия факторов незначимы.

Скорость движения руки показала взаимодействие факторов сессии и подгруппы [$F(9,72)=3,03$; $p=0,004$; $\eta_p^2=0,275$]. В подгруппе с адаптивным предъявлением эффект сессии не достиг уровня значимости [$F(9,36)=0,582$; $p=0,803$; $\eta_p^2=0,127$], в подгруппе со случайным предъявлением средняя мгновенная скорость увеличивается с течением тренинга [$F(9,36)=5,23$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,567$]. Ускорение показало схожие со скоростью результаты.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружены эффекты тренинга, не зависящие от применяемой стратегии предъявления дальней цели.

Время начала выполнения движения отражает длительность процесса принятия моторного решения и инициацию выполнения моторной программы. В соответствии со стадийной моделью [17], принятие решения и выполнение реакции являются последовательными и независимыми этапами, связанными с активацией различных областей коры и структур мозга [23, 24], и происходят в период минимальной сенсорной и моторной неопределённости [25, 26]. С течением тренинга в настоящем исследовании время принятия решения уменьшается, что отражает снижение неопределённости задачи и оптимизацию когнитивных процессов принятия решения при формировании более предсказуемой модели экспериментальной ситуации.

Скорость и ускорение движения были выше для дальней цели по сравнению с ближней. В то же время латеральные движения паретичной руки имеют меньшую амплитуду, скорость и точность по

сравнению со здоровыми испытуемыми. Вероятно, в настоящем исследовании у пациентов движения рукой до ближней цели происходило ниже порога активации рефлекса растяжения [5–7]. Напротив, увеличение скорости для дальней цели должно было вызывать раннюю активацию рефлекса растяжения и ограничивать амплитуду и скорость латеральных движений [2].

Таким образом, предлагаемые в настоящем исследовании тренировки выбора и выполнения целенаправленного движения рукой у пациентов с инсультом влияют на параметры принятия моторного решения и кинематики движения. Вместе с тем эти параметры также зависят от предсказуемости расстояния до дальней цели и, следовательно, подготовленности движения. Для анализа влияния этого фактора на эффективность тренировки пациенты были разделены на группы с адаптивным и случайным расстоянием до дальней цели.

Основным параметром оценки эффективности тренировки в группах пациентов выступает среднее расстояние до выбираемой дальней цели. В адаптивном условии дальняя цель выбиралась на более близком расстоянии по сравнению с условием случайного расстояния. Вероятно, условия тренировки в адаптивном условии подталкивают пациентов выбирать цель в пределах диапазона активации рефлекса растяжения [27] и при наличии большего когнитивного контроля выполнения движения. Статистический эффект сессии для этой группы не достиг уровня значимости, свидетельствуя о том, что расстояние остаётся стабильным. Предположительно, стабильно меньшее расстояние до дальней цели позволяет выполнять контроль движения более эффективно. Возможно также, что в группе с адаптивным расстоянием до цели мотивация выполнения задания у пациентов остаётся на высоком уровне в связи с ощущением контроля ситуации и субъектности в процессе выполнения тренировки.

С течением тренировки в группе со случайным расстоянием до дальней цели обнаружено снижение среднего расстояния после 7-й сессии. Снижение может быть вызвано усталостью пациентов и снижением мотивации выполнения задания ввиду отсутствия контроля последствий своих действий. Обратная связь в виде выигранных баллов после каждой попытки и суммарных баллов, по всей видимости, имеет ограниченную эффективность, однако для этого утверждения необходимы дополнительные исследования.

Анализ дополнительных конечных исходов позволяет уточнить понимание основного эффекта. Наличие нисходящего контроля в группе с адаптивным расстоянием по сравнению с группой со случайным расстоянием подтверждается меньшим временем принятия моторного решения по показателю начала выполнения движения. Наличие нисходящего контроля также может отражаться на доле выбора дальней цели и среднего расстояния до выбираемой дальней цели: в группе с адаптивным расстоянием эти параметры остаются стабильными в течение тренировки, а в группе со случайным расстоянием — снижаются, свидетельствуя в пользу снижения мотивационного компонента выполнения задания и развития усталости.

Спастичность связана с ранней активацией рефлекса растяжения и зависит от скорости движения руки [5]. В настоящем исследовании мы обнаружили, что в группе со случайным предъявлением расстояния до дальней цели скорость и ускорение увеличиваются в течение тренировки, в то время как в группе с адаптивной дальностью цели эти параметры остаются константными. Вероятно, пациенты в группе с адаптивным расстоянием остаются в диапазоне контроля выполнения движения руки, в котором не происходит активации рефлекса растяжения. В то же время пациенты в группе со случайной дальностью предъявления цели увеличивают как дальность, так и скорость движения, доходя до порога активации рефлекса растяжения, и это может определять снижение доли выбираемой дальности дальней цели в общей сумме попыток и расстояния дальней цели. Возможно, снижение доли выбора и большое расстояние до дальней цели вместе с увеличением скорости движения руки могут быть свидетельством выполнения движения по баллистической траектории со сниженным влиянием обратной связи для регуляции движения. В адаптивной группе, напротив, стабильность всех показателей и меньшая скорость движения могут свидетельствовать в пользу предположения о большей величине когнитивного контроля движения на основе обратной связи.

Таким образом, различия в стратегии предъявления дальней цели отражаются в особенностях принятия моторного решения и динамике движения руки пациентов с инсультом. На фоне общих эффектов тренинга эти различия могут определять стратегию реабилитационных мероприятий. Случайное расстояние предъявления дальней цели вызывает движение с преобладанием баллистической ком-

поненты. По большей дальности и увеличению скорости эти движения близки к порогу спастичности. Поскольку эти движения менее подготовленные и обладают сниженным влиянием регуляции на основе обратной связи, то их выполнение в большей степени зависит от ограничений, связанных с периферическими компонентами спастичности. В группе пациентов с адаптивной дальностью цели нисходящие влияния на мотонейроны спинного мозга со стороны коры и подкорковых ядер головного мозга при подготовке движения и более оптимальные для пациентов условия выполнения движения могут оказать влияние на восстановление тормозных влияний на рефлекс растяжения и снижение величины моторных нарушений. Таким образом, пациенты в группе с адаптивным расстоянием до цели тренируют навык более активного и эффективного использования спастичной руки в ближнем радиусе действий. Контроль движения руки может отражаться на улучшении качества жизни пациентов, облегчая выполнение бытовых действий.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это маленькая выборка пациентов, ограничивающая статистическую устойчивость и повышающая вероятность получения случайных значимых эффектов. Общий эффект реабилитационных мероприятий, проводимых с пациентами, вносит вклад в общие эффекты исследования. Но поскольку распределение по подгруппам происходило случайным образом, и подгруппы не различались на входе результатами оценки по ключевым шкалам, то межгрупповые эффекты не подвержены этому влиянию. Наконец, в процессе выполнения задания не фиксировалось туловище пациентов, поэтому движение руки может частично дополняться движением туловища.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что стратегия предъявления дальней цели в течение тренировки движения руки оказывает влияние на динамику принятия моторного решения и параметры кинематики руки у пациентов с инсультом. При случайном расстоянии до цели движения руки пациентов имеют больший вклад баллистических компонент движения и подвержены снижению мотивации или увеличению усталости в процессе тренировки. Адаптивное расстояние до цели связано с большей пред-

сказуемостью положения цели и возможностью регуляции движения в процессе его выполнения. Следовательно, в реабилитационной практике тренировка моторного принятия решения и выполнения движения руки с адаптивным расстоянием до цели повысит у пациентов с инсультом контроль над выполнением движения, что может отразиться на качестве жизни пациентов.

Необходимы дальнейшие исследования с большей величиной выборки пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке ФМБА России, регистрационный номер НИОКР 122022100101-4.

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

Вклад авторов. Т.Б. Иванов — отбор пациентов и тестирование по клиническим шкалам; А.В. Тумялис, Т.Б. Иванов, Е.А. Иванова, А.А. Кириченко — проведение тренировок у пациентов; А.В. Тумялис — обработка результатов тренировок у пациентов и написание текста статьи; Т.Б. Иванов, А.Е. Осадчий, А.В. Тумялис — обсуждение результатов исследования; Г.Е. Иванова — научное редактирование. 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).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was financially supported by FMBA of Russia, registration number 122022100101-4.

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

Authors' contribution. Т.Б. Иванов — patient selection and testing on clinical scales; А.В. Тумялис, Т.Б. Иванов, Е.А. Иванова, А.А. Кириченко — patient training; А.В. Тумялис — processing the results of patient training and writing the text of the article; Т.Б. Иванов, А.Е. Осадчий, А.В. Тумялис — discussion of the study results; Г.Е. Иванова — manuscript editing. 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kuo CL, Hu GC. Post-stroke spasticity: A review of epidemiology, pathophysiology, and treatments. *Int J Gerontol.* 2018;12(4): 280–284. doi: 10.1016/j.ijge.2018.05.005
2. Collins KC, Kennedy NC, Clark A, et al. Kinematic components of the reach-to-target movement after stroke for focused rehabilitation interventions: Systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2018;9:472. doi: 10.3389/fneur.2018.00472
3. Ramos-Lima MJ, Brasileiro IC, Lima TL, et al. Quality of life after stroke: Impact of clinical and sociodemographic factors. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73:e418. doi: 10.6061/clinics/2017/e418
4. Schweighofer N, Han CE, Wolf SL, et al. A functional threshold for long-term use of hand and arm function can be determined: Predictions from a computational model and supporting data from the Extremity Constraint-Induced Therapy Evaluation (EXCITE) Trial. *Phys Ther.* 2009;89(12):1327–1336. doi: 10.2522/ptj.20080402
5. Li S, Francisco GE, Rymer WZ. A new definition of poststroke spasticity and the interference of spasticity with motor recovery from acute to chronic stages. *Neurorehabil Neural Repair.* 2021;35(7):601–610. doi: 10.1177/15459683211011214
6. Mawase F, Cherry-Allen K, Xu J, et al. Pushing the rehabilitation boundaries: Hand motor impairment can be reduced in chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;34(8):733–745. doi: 10.1177/1545968320939563
7. Levin MF, Piscitelli D. Motor control: A conceptual framework for rehabilitation. *Motor Control.* 2022;26(4):497–517. doi: 10.1123/mc.2022-0026
8. Cirstea MC, Mitnitski AB, Feldman AG, Levin MF. Interjoint coordination dynamics during reaching in stroke. *Exp Brain Res.* 2003;151(3):289–300. doi: 10.1007/s00221-003-1438-0
9. Lackritz H, Parmet Y, Frenkel-Toledo S, et al. Effect of post-stroke spasticity on voluntary movement of the upper limb. *J Neuroeng Rehabil.* 2021;18(1):81. doi: 10.1186/s12984-021-00876-6
10. Pellegrino L, Coscia M, Giannoni P, et al. Stroke impairs the control of isometric forces and muscle activations in the ipsilesional arm. *Sci Rep.* 2021;11(1):18533. doi: 10.1038/s41598-021-96329-0
11. Thibaut A, Chatelle C, Ziegler E, et al. Spasticity after stroke: Physiology, assessment and treatment. *Brain Inj.* 2013; 27(10):1093–1105. doi: 10.3109/02699052.2013.804202
12. Hatem SM, Saussez G, Della Faille M, et al. Rehabilitation of motor function after stroke: A multiple systematic review focused on techniques to stimulate upper extremity recovery. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:442. doi: 10.3389/fnhum.2016.00442
13. Sherwood DE, Lohse KR, Healy AF. The effect of an external and internal focus of attention on dual-task performance. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 2020;46(1):91–104. doi: 10.1037/xhp0000698
14. Kuhn YA, Keller M, Egger S, et al. Effects of an external compared to an internal focus of attention on the excitability of fast and slow(er) motor pathways. *Sci Rep.* 2021;11(1):17910. doi: 10.1038/s41598-021-97168-9
15. Hutchison KA, Bugg JM, Lim YB, et al. Congruency precues moderate item-specific proportion congruency effects. *Atten Percept Psychophys.* 2016;78(4):1087–1103. doi: 10.3758/s13414-016-1066-y
16. Yu Q, Chau BK, Lam BY, et al. Neural processes of proactive and reactive controls modulated by motor-skill experiences. *Front Hum Neurosci.* 2019;13:404. doi: 10.3389/fnhum.2019.00404
17. Sternberg S. Separate modifiability, mental modules, and the use of pure and composite measures to reveal them. *Acta Psychol (Amst).* 2001;106(1-2):147–246. doi: 10.1016/s0001-6918(00)00045-7
18. Pierella C, Casadio M, Mussa-Ivaldi FA, Solla SA. The dynamics of motor learning through the formation of internal models. *PLoS Comput Biol.* 2019;15(12):e1007118. doi: 10.1371/journal.pcbi.1007118
19. Inzlicht M, Shenav A, Olivola CY. The effort paradox: Effort is both costly and valued. *Trends Cogn Sci.* 2018;22(4):337–349. doi: 10.1016/j.tics.2018.01.007

20. Turpin NA, Feldman AG, Levin MF. Stretch-reflex threshold modulation during active elbow movements in post-stroke survivors with spasticity. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(10):1891–1897. doi: 10.1016/j.clinph.2017.07.411
21. Tandonnet C, Davranche K, Meynier C, et al. How does temporal preparation speed up response implementation in choice tasks? Evidence for an early cortical activation. *Psychophysiology.* 2012;49(2):252–260. doi: 10.1111/j.1469-8986.2011.01301.x
22. Shin YK, Proctor RW. Evidence for distinct steps in response preparation from a delayed response paradigm. *Acta Psychol (Amst).* 2018;191:42–51. doi: 10.1016/j.actpsy.2018.08.010
23. Herz DM, Zavala BA, Bogacz R, Brown P. Neural correlates of decision thresholds in the human subthalamic nucleus. *Curr Biol.* 2016;26(7):916–920. doi: 10.1016/j.cub.2016.01.051
24. Stine GM, Trautmann EM, Jeurissen D, Shadlen MN. A neural mechanism for terminating decisions. *Neuron.* 2023;111(16):2601–2613.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2023.05.028
25. Faisal AA, Wolpert DM. Near optimal combination of sensory and motor uncertainty in time during a naturalistic perception-action task. *J Neurophysiol.* 2009;101(4):1901–1912. doi: 10.1152/jn.90974.2008
26. Sengupta S, Medendorp WP, Praamstra P, Selen LP. Uncertainty modulated exploration in the trade-off between sensing and acting. *PLoS One.* 2018;13(7):e0199544. doi: 10.1371/journal.pone.0199544
27. Subramanian SK, Feldman AG, Levin MF. Spasticity may obscure motor learning ability after stroke. *J Neurophysiol.* 2018;119(1):5–20. doi: 10.1152/jn.00362.2017

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Тумялис Алексей Вячеславович,
канд. биол. наук, доцент;
адрес: Россия, 117342, Москва,
ул. Островитянова, д. 1, стр. 10;
ORCID: 0000-0002-8868-6312;
eLibrary SPIN: 4266-1634;
e-mail: atumyalis@yandex.ru

Соавторы:

Иванов Тимур Борисович;
e-mail: timuriva@yandex.ru

Иванова Галина Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3180-5525;
eLibrary SPIN: 4049-4581;
e-mail: ivanova.ge@fccps.ru

Иванова Екатерина Андреевна;
e-mail: kattyandiva@gmail.com

Кириченко Андрей Андреевич;
e-mail: vDRONikv@gmail.com

Осадчий Алексей Евгеньевич,
д-р физ.-мат. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-8827-9429;
eLibrary SPIN: 5631-4743;
e-mail: ossadtchi@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Alexey V. Tumyalis, PhD, Cand. Sci. (Biol.),
Associate Professor;
address: 1/10 Ostrovityanova street,
117342 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-8868-6312;
eLibrary SPIN: 4266-1634;
e-mail: atumyalis@yandex.ru

Co-authors:

Timur B. Ivanov;
e-mail: timuriva@yandex.ru

Galina E. Ivanova, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0003-3180-5525;
eLibrary SPIN: 4049-4581;
e-mail: ivanova.ge@fccps.ru

Ekaterina A. Ivanova;
e-mail: kattyandiva@gmail.com

Andrey A. Kirichenko;
e-mail: vDRONikv@gmail.com

Alex E. Ossadtchi, PhD, Dr. Sci.
(Physiology and Mathematics), Professor;
ORCID: 0000-0001-8827-9429;
eLibrary SPIN: 5631-4743;
e-mail: ossadtchi@gmail.com

КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ВОЗМОЖНОГО АСПЕРГИЛЛЁЗА ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Най Мьо Тун¹, А.Л. Юдин¹, Е.А. Юматова¹, А.С. Винокуров^{1, 2}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Аспергиллёз лёгких, возникающий на фоне COVID-19, развивается как жизнеугрожающее осложнение, особенно у пациентов с тяжёлым течением заболевания и находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Показатели смертности значительно различаются в опубликованных материалах с необъяснимо высоким уровнем в некоторых из них. Все работы объединяет тот факт, что в условиях отсутствия своевременной диагностики и лечения летальность может достигать 100%. Получение биологического материала для проведения лабораторной диагностики часто затруднено. В таких случаях для исключения или подтверждения микотического поражения лёгких на фоне COVID-19, в том числе аспергиллёза, информативным инструментальным исследованием служит компьютерная томография лёгких. Таким образом, требуются систематизация, обобщение и анализ КТ-изменений в лёгких COVID-ассоциированного аспергиллёза. **Цель исследования** — определение КТ-признаков возможного присоединения аспергиллёза лёгких у пациентов с COVID-19 в процессе динамического наблюдения. **Методы.** Проведён анализ историй болезни 646 пациентов, у которых получены результаты КТ-мониторинга состояния лёгких на протяжении не менее 2 месяцев. Общее количество КТ-исследований — 5279, среднее количество исследований у одного пациента — 8. В основную группу вошли 144 пациента. Ведущим критерием включения в исследование было наличие нетипичных для COVID-19 рентгенологических признаков, подозрительных на грибковые осложнения. К группе контроля отнесено 502 пациента с изменениями в лёгких, характерными для COVID-19. Все КТ-исследования органов грудной клетки проводились без внутривенного введения контрастного препарата в соответствии со стандартными протоколами сканирования. **Результаты.** При анализе полученных изображений выявлены первичные признаки, подозрительные на COVID-ассоциированный лёгочный аспергиллёз, которые можно условно подразделить на типичные бронхогенные и условно небронхогенные. Из общего числа пациентов основной группы бронхогенные симптомы (единичные и множественные внутридольковые очаги, «перибронхиальные манжеты», бронхоэктазы) отмечены в 56 (38,89%) случаях, из них в 43 (76,79%) выявлена их трансформация в признаки, характерные для грибкового поражения. Условно небронхогенные первичные симптомы определены у 88 (61,11%) пациентов. В процессе изучения динамики симптомов, подозрительных на COVID-ассоциированный аспергиллёз, КТ-признаки, типичные для грибкового поражения, получены в 93 (64,58%) случаях. Консолидации как первичный симптом, так и симптом трансформации из очагов встречались в один временной интервал, что позволило собрать все симптомы развития COVID-ассоциированного лёгочного аспергиллёза в объединённую временную схему. **Заключение.** Особенности клинического течения заболевания у пациентов с COVID-19 не позволяют уверенно определить присоединение такой коинфекции, как аспергиллёз. Существуют также трудности с выделением культуры возбудителя. Следовательно, повышается роль компьютерной томографии в выявлении семиотики возможного аспергиллёза как осложнения COVID-19. COVID-ассоциированный лёгочный аспергиллёз на компьютерных томограммах характеризуется признаками поражения дыхательных путей с последующим формированием полостных структур.

Ключевые слова: COVID-19; COVID-ассоциированный лёгочный аспергиллёз; компьютерная томография.

Для цитирования:

Най Мьо Тун, Юдин А.Л., Юматова Е.А., Винокуров А.С. Компьютерно-томографические признаки возможного аспергиллёза при динамическом наблюдении пациентов с COVID-19. Клиническая практика. 2024;15(1):54–65. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624330>

Поступила 08.12.2023

Принята 10.02.2024

Опубликована online 25.03.2024

COMPUTED TOMOGRAPHY SIGNS OF THE POSSIBLE ASPERGILLOSIS IN THE DYNAMIC OBSERVATION OF PATIENTS WITH COVID-19

Nay Myo Tun¹, A.L. Yudin¹, E.A. Yumatova¹, A.S. Vinokurov^{1, 2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Aspergillosis of the lungs, which occurs against the background of COVID-19, develops as a life-threatening complication, especially in patients with a severe disease and those treated in intensive care units. Mortality rates vary significantly in the published materials, with inexplicably high levels in some of them. All the studies are united in the conclusion that, in the absence of a timely diagnosis and treatment, mortality can reach 100%. Obtaining a biological material for the laboratory diagnostics is often difficult. In such cases, computed tomography of the lungs serves as an informative instrumental study to exclude or confirm the presence of the mycotic lung damage, including aspergillosis, against the background of COVID-19. Thus, the systematization, generalization and analysis of CT changes in the lungs of COVID-associated pulmonary aspergillosis are required.

AIM: Determination of CT signs of a possible addition of pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 during a dynamic follow-up. **METHODS:** The analysis of the case histories of 646 patients, in whom the results of CT monitoring of the lung condition for at least 2 months were obtained, was carried out. The total number of CT examinations is 5279, the average number of studies per patient is 8. The main group consisted of 144 patients. The leading inclusion criterion was the presence of radiological signs atypical for COVID-19, suspicious for fungal complications. The control group included 502 patients with the lung changes characteristic of COVID-19. All CT scans of the chest organs were performed without intravenous administration of a contrast agent in accordance with the standard scanning protocols. **RESULTS:** The analysis of the obtained images revealed the primary signs suspicious for COVID-associated aspergillosis, which can be conditionally divided into typically bronchogenic and conventionally non-bronchogenic signs. Of the total number of patients in the main group, the bronchogenic signs (single and multiple intracellular foci, «peribronchial cuffs», bronchiectasis) were noted in 56 (38.89%) patients, and in 43 (76.79%) of them, the transformation into signs characteristic of a fungal lesion was revealed. Conventionally non-bronchogenic primary signs were identified in 88 (61.11%) patients. In the process of studying the dynamics of signs suspicious for COVID-associated aspergillosis, CT-signs typical of fungal lesions were obtained in 93 (64.58%) patients. Consolidations as a primary sign and a sign of transformation from foci were encountered in one time interval. This finding made it possible to collect all the signs of COVID-associated aspergillosis in a combined timing scheme. **CONCLUSION:** The features of the clinical course of the disease in patients with COVID-19 do not allow us to confidently determine co-infection, such as aspergillosis. There are also difficulties in isolating the pathogen culture. Consequently, the role of computed tomography in identifying the semiotics of possible aspergillosis as a complication of COVID-19 is increasing. COVID-associated pulmonary aspergillosis on CT scans is characterized by signs of damage to the respiratory tract with the subsequent formation of cavitary structures.

Keywords: COVID-19; COVID-associated pulmonary aspergillosis (CAPA); computed tomography.

For citation:

Nay Myo Tun, Yudin AL, Yumatova EA, Vinokurov AS. Computed tomography signs of the possible aspergillosis in the dynamic observation of patients with COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(1):54–65. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624330>

Submitted 08.12.2023

Revised 10.02.2024

Published online 25.03.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Данные литературы свидетельствуют, что аспергиллёз лёгких (АЛ), возникающий на фоне COVID-19 (COVID-АЛ; или COVID-associated pulmonary aspergillosis, CAPA), развивается как жизнеугрожающее осложнение, особенно у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и у находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии [1–3]. Показатели смертности значительно различаются в опубликованных материалах с необъяснимо высоким уровнем в некоторых из них. Все работы объединяет тот факт, что в условиях отсутствия своевременной диагностики и лечения летальность может достигать 100% [4]. Частота встречаемости COVID-АЛ варьирует от 3 до 35% [5]. По мнению китайских и отечественных учёных, клинические проявления COVID-АЛ неспецифичны и скрадываются симптомами фонового заболевания [6, 7].

В 2020 году были приняты критерии COVID-АЛ. Экспертами стали представители Международного общества микологии человека и животных (International Society for Human and Animal Mycology, ISHAM) и Европейской конфедерации медицинской микологии (European Confederation for Medical Mycology, ECMM) [8]. На основании имеющихся о заболевании данных предложено классифицировать микозы на доказанные, вероятные и возможные. Доказанным аспергиллёз можно считать при подтверждении микоза гистопатологическим методом или на основании полимеразной цепной реакции. Учитывается также прямая микроскопия тканей с обнаружением морфологических элементов грибов, сходных с *Aspergillus* spp., и выделение *Aspergillus* spp. при посеве стерильного в норме материала от больного. Вероятный аспергиллёз устанавливается при сочетании типичных компьютерно-томографических (КТ) признаков микотического поражения лёгких, факторов риска, данных серологического исследования или обнаружения мицелия *Aspergillus* spp. при изучении материала бронхоало-альвеолярного лаважа, мокроты и других нестерильных материалов от пациента. Возможный аспергиллёз характеризуется факторами риска и типичными КТ-признаками лёгочного микоза без лабораторного подтверждения диагноза [2].

Получить материал из зоны поражения не всегда возможно, а лабораторное подтверждение диагноза требует времени и специального оборудования. У любой категории больных доказанный аспергиллёз диагностируется реже чем в 10% случаев, веро-

ятный и возможный — в 73 и 17% соответственно [2], поэтому для выявления COVID-АЛ компьютерная томография может стать информативным инструментальным методом диагностики [9].

Цель исследования — определение КТ-признаков возможного присоединения аспергиллёза лёгких у пациентов с COVID-19 в процессе динамического наблюдения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное рандомизированное контролируемое ретроспективное продольное исследование.

Проведён анализ КТ-симптомов возможного аспергиллёза у 646 пациентов с COVID-19, проходивших диагностику и лечение в клинических больницах Департамента здравоохранения Москвы в период с 2021 по 2023 год.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с верифицированным SARS-CoV-2 и динамическим КТ-контролем на протяжении не менее 2 месяцев.

Критерии исключения: КТ низкого качества, в том числе из-за двигательных артефактов.

Описание исследования

Проведён анализ историй болезни 646 пациентов, у которых результаты мониторинга состояния составили не менее 2 месяцев. Общее количество КТ-исследований — 5279, среднее количество исследований у одного пациента — 8. Результаты обследования 144 пациентов выделены в основную группу: это были больные с нетипичными для COVID-19 рентгенологическими признаками и подозрением на наличие грибковых осложнений. К группе контроля отнесено 502 пациента с изменениями в лёгких, соответствующими только признакам поражения при COVID-19.

Этическая экспертиза

Дизайн и особенности настоящего исследования рассмотрены на заседании локального этического комитета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 21 февраля 2022 года, протокол № 215.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Использован программный пакет для статистического анализа Statistica 10.0 (StatSoft Inc., 2011, СА, США). Для определения линейных связей между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Демографические характеристики пациентов приведены в табл. 1. Как видно из таблицы, в обеих группах, как основной (Группа 1), так и контрольной (Группа 2), преобладали пациенты пожилого и старческого возраста (в возрасте от 60 до 90 лет) — 65,96 и 56,78% соответственно, а также незначи-

тельно преобладали пациенты мужского пола, что соответствует данным отечественной и зарубежной литературы [10, 11].

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у этих пациентов приведена в табл. 2. В ряде случаев имело место сочетание нескольких заболеваний. У пациентов контрольной группы получены строго достоверные различия (порог 3σ) при следующих заболеваниях: хроническая болезнь почек (20,83 и 9,16%; $p < 0,0001$), цереброваскулярная болезнь (9,03 и 1,20%; $p < 0,0001$) и аутоиммунные заболевания (16,67 и 4,78%; $p < 0,0001$); также достоверно чаще (порог 2σ) COVID-АЛ встречался у пациентов с эндокринными и заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Таблица 1 / Table 1

Распределение пациентов по полу и возрасту в соответствии с международной классификацией ВОЗ, абс. (%) /

Distribution of patients by gender and age in accordance with the international WHO classification, abs (%)

Возраст, лет	Группа 1, n=144		Группа 2, n=502		Всего	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Группа 1	Группа 2
18–44 (молодой)	8 (5,56)	8 (5,56)	32 (6,37)	29 (5,78)	16 (11,12)	61 (12,15)
45–59 (средний)	24 (16,67)	9 (6,25)	87 (17,33)	69 (13,75)	33 (22,92)	156 (31,08)
60–74 (пожилой)	30 (20,83)	19 (13,19)	106 (21,12)	95 (18,92)	49 (34,02)	201 (40,04)
75–90 (старческий)	28 (19,44)	18 (12,5)	54 (10,76)	30 (5,98)	46 (31,94)	84 (16,74)
Итого	90 (62,5)	54 (37,5)	279 (55,58)	223 (44,43)	144 (100)	502 (100)

Примечание. ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

Note. WHO — World Health Organisation.

Таблица 2 / Table 2

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний среди пациентов основной и контрольной групп и статистический показатель сравнения групп (p -value) /

Incidence of concomitant diseases among the patients of the main and control groups and a statistical indicator for the comparison of groups (p -value)

Сопутствующие заболевания	Частота встречаемости, абс. (%)		
	Группа 1, n=144	Группа 2, n=502	p
Артериальная гипертензия	34 (23,61)	127 (25,30)	0,68
Эндокринные заболевания, в т.ч. сахарный диабет, заболевание щитовидной железы и ожирение	16 (11,11)	121 (24,10)	0,0008
Ишемическая болезнь сердца	17 (11,81)	53 (10,56)	0,6711
Цереброваскулярная болезнь	13 (9,03)	6 (1,20)	<0,0001
Хроническая болезнь почек	30 (20,83)	46 (9,16)	<0,0001
Заболевания желудочно-кишечного тракта и печени	51 (35,42)	119 (23,70)	0,005
Онкологические заболевания, в т.ч. гематологические	12 (8,33)	37 (7,37)	0,70
Заболевания лёгких, в т.ч. хроническая обструктивная болезнь лёгких и бронхиальная астма	19 (13,19)	84 (16,73)	0,31
Аутоиммунные заболевания	24 (16,67)	24 (4,78)	<0,0001
Варикозная болезнь	4 (2,78)	11 (2,19)	0,68

Таблица 3 / Table 3

Частота встречаемости клинических проявлений в основной и контрольной группах пациентов и статистический показатель сравнения групп (p -value) / Incidence of the clinical manifestations in the main and control groups of patients and a statistical indicator for the comparison of groups (p -value)

Клинические характеристики		Частота встречаемости, абс. (%)		
		Группа 1, $n=144$	Группа 2, $n=502$	p
Температура при поступлении в стационар	До 38°C	89 (61,81)	143 (28,49)	<0,0001
	Выше 38°C	55 (38,19)	359 (71,51)	
Рефрактерная к адекватной антибактериальной терапии лихорадка		112 (77,78)	236 (47,01)	<0,0001
Нарастание дыхательной недостаточности (тахипноэ, повышение потребности в O_2)		81 (56,25)	248 (49,40)	0,15
Искусственная вентиляция лёгких		61 (42,36)	263 (52,40)	0,034
Одышка		128 (88,89)	485 (96,61)	0,0002
Кашель		109 (75,69)	276 (54,98)	<0,0001
Кровохарканье		16 (11,11)	39 (7,77)	0,21
Лимфоциты (медиана, межквартильный размах)		0,85 (0,55–1,28)	0,86 (0,51–1,10)	0,66
Нейтрофилы (медиана, межквартильный размах)		8,1 (3,8–13,3)	5,7 (3,9–8,7)	0,25

Таблица 4 / Table 4

Частота выявления различных возбудителей у пациентов основной группы ($n=29$) / Frequency of detection of various pathogens in the main group patients ($n=29$)

Вид возбудителя	Частота встречаемости, абс. (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (6,94)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8 (5,56)
<i>Enterococcus faecalis</i>	5 (3,47)
<i>Streptococcus Mitis</i>	4 (2,78)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (2,08)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (2,08)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (2,08)
<i>Escherichia coli</i>	2 (1,39)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (1,39)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (1,39)
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1 (0,69)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0,69)
<i>Klebsiella variicola</i>	1 (0,69)
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1 (0,69)
<i>Corynebacterium striatum</i>	1 (0,69)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0,69)
<i>Streptococcus viridans</i>	1 (0,69)
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1 (0,69)
<i>Candida albicans</i>	8 (5,56)
<i>Candida glabrata</i>	6 (4,17)
<i>Aspergillus niger</i>	5 (3,47)
Мицелий гриба (без уточнения рода по результатам бронхоальвеолярного лаважа)	8 (5,56)

Частота встречаемости клинических проявлений в основной и контрольной группах пациентов представлена в табл. 3. При анализе данных следует отметить, что высокая температура сама по себе не является критерием отбора пациентов с подозрением на COVID-АЛ, тогда как лихорадка, рефрактерная к антибиотикотерапии, достоверно чаще определялась у пациентов с подозрением на аспергиллёз (77,78 и 47,01%; $p < 0,0001$). У пациентов с подозрением на COVID-АЛ также чаще отмечался кашель (75,69 и 54,98%; $p < 0,0001$). Пациенты с одышкой, находящиеся на искусственной вентиляции лёгких, чаще заболевали COVID-АЛ. Ни один из остальных изученных клинических показателей не даёт оснований для направленного поиска грибкового поражения у больных COVID-19. Особенно следует отметить, что уровни лимфоцитов и нейтрофилов в биохимическом анализе крови не различались достоверно в обеих группах пациентов.

Культуральный анализ мокроты или смыва, полученного при бронхоальвеолярном лаваже, проводился 29 (20,14%) пациентам основной группы. Результаты представлены в табл. 4. Следует отметить, что микробиологическое исследование выполнялось лишь каждому пятому пациенту, а подтверждение наличия грибкового поражения, в том числе аспергиллёза, получено в 18,76% случаев. Приходится отметить слабую настороженность лечащих врачей в отношении сочетанных с COVID-19 инфекционных патологических процессов. Несомненно, определяется высокий процент сочетанной микрофлоры.

В связи с пандемией, вызванной COVID-19, а также согласно рекомендациям Минздрава России, все КТ-исследования проводились в соответствии с соблюдением противоэпидемических требований и защиты персонала и пациентов, изложенных во Временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации [12]. Все КТ-исследования органов грудной клетки проводились без внутривенного введения контрастного препарата в соответствии со стандартными протоколами сканирования органов грудной клетки. Оценка полученных КТ-изображений проводилась с использованием диагностического рабочего места врача-рентгенолога Agfa Enterprise Imaging 8.1.2 (SP5.6).

Основные результаты исследования

Описание метафорических симптомов представлено в работе А.Л. Юдина [13].

Нетипичные для COVID-19 одиночные очаги выявлены у 6 (4,2%) пациентов в сроки от 1 до 9 дней наблюдения, последующее формирование зоны консолидации отмечено у 1 (0,7%) пациента в течение 17 дней. Увеличение размеров, приводящее к образованию большого очага с чёткими и относительно ровными контурами (нодулярный аспергиллёз), отмечено у 5 (3,5%) пациентов в сроки от 5 до 16 дней с последующим формированием полости с мицетомой у 4 (2,8%) в течение 19–36 дней. У 25 (17,4%) пациентов в сроки до 1,5 недель выявлялись множественные очаги с преимущественно внутридольковым распределением, из них у 13 (9,0%) в периоды от 8 до 23 дней определялись консолидации, на фоне которых в сроки от 9 до 17 дней в 6 (4,2%) случаях сформировались полости неправильно округлой формы, а в 7 (4,9%) — типичные для инвазивного аспергиллёза полости в форме «воздушного серпа». У 10 (6,9%) пациентов в течение 5–12 дней от начала наблюдений отмечались утолщения стенок бронхов или локальные перибронховаскулярные уплотнения по типу «перибронхиальных манжет», вокруг которых в 9 (3,5%) случаях за 4–19 дней сформировались зоны консолидации. У 15 (10,4%) пациентов при анализе данных КТ исходно определялись бронхоэктазы, из них у 13 (9,0%) в сроки от 4 до 46 дней отмечено увеличение размеров или изменение формы бронхоэктазов (кистовидные или мешотчатые). Заполнение бронхоэктазов слизью и инфильтративные изменения в ткани лёгких вокруг бронхоэктазов опреде-

лялось у 2 (1,4%) пациентов в течение 14 и 19 дней соответственно. Наличие бронхоэктазов не является доказательным признаком аспергиллёза, однако, по нашему мнению, быстрое развитие бронхоэктазов (само по себе или на фоне сопутствующих патологических изменений в лёгких) должно в значительной степени настораживать в отношении грибкового поражения. У остальных 11 пациентов в дальнейшем обнаружено развитие признаков, характерных для аспергиллёза. Консолидации как первичный симптом, подозрительный на COVID-АЛ, выявлены у 52 (36,1%) пациентов и определялись на 17–31-й дни от начала наблюдений. В течение 12–32 дней у 22 (15,3%) пациентов на фоне консолидаций сформировались полости, а у 24 (16,7%) — симптом «воздушный серп». Типичный для грибкового поражения симптом «гнездо» как первичная находка определялся в 9 (6,3%) случаях в сроки от 21 до 29 дней от начала наблюдений с последующей трансформацией в неправильно округлую полость у 7 (4,9%) и полость по типу «воздушного серпа» у 2 (1,4%) пациентов в течение 8–18 дней. Неправильно округлые полости с толстыми неровными стенками как первичная находка на фоне COVID-19 определялись у 27 (18,8%) пациентов через 9–29 дней от начала наблюдений, последующее формирование мицетомы отмечено в 6 (4,2%) случаях через 10–38 дней.

Таким образом, первичные признаки, подозрительные на COVID-АЛ, можно условно подразделить на типичные бронхогенные и условно небронхогенные (рис. 1). Из общего числа пациентов группы 1 бронхогенные симптомы (единичные и множественные внутридольковые очаги, «перибронхиальные манжеты», бронхоэктазы) отмечены у 56 (38,9%) пациентов, из которых у 43 (76,8%) выявлена их трансформация в признаки, характерные для грибкового поражения. Условно небронхогенные первичные симптомы (консолидации, симптом «гнездо», полости) определены у 88 (61,1%) пациентов. В процессе изучения динамики симптомов, подозрительных на COVID-АЛ, КТ-признаки, типичные для грибкового поражения, получены в 93 (64,6%) случаях.

Консолидации как первичный симптом заболевания и консолидации как трансформация очагов в динамике встречались в один временной интервал, что дало возможность собрать все симптомы развития COVID-АЛ в объединённую временную схему (рис. 2). Как видно, на первом этапе формируются бронхогенные симптомы (выделено овалом), которые обычно трансформируются в зоны

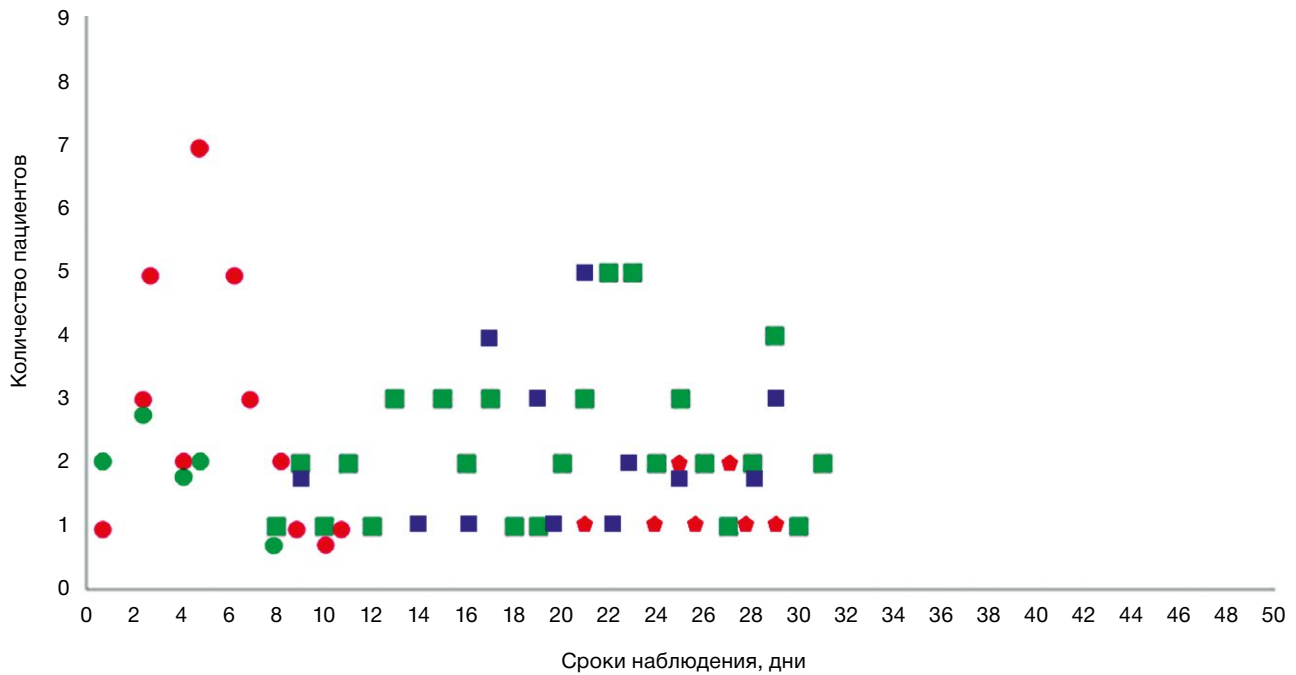


Рис. 1. Сроки формирования первичных КТ-симптомов при возможном аспергиллёзе лёгких, возникающем на фоне COVID-19 (COVID-АЛ).

Здесь и на рис. 2: ● — очаги (одиночные и множественные, в том числе симптом «дерево с набухшими почками»; ● — утолщение стенок бронхов, формирование локальных перибронхиальных уплотнений по типу «перибронхиальных манжет»; ■ — консолидации; ◆ — симптом «гнездо»; ■ — полость; ■ — нодулярный аспергиллёз; ◆ — симптом «воздушный серп»; ◆ — мицетомы; ● — бронхоэктазы — увеличение размеров, заполнение слизью.

Fig. 1. The timing of the development of CT signs suspicious for CAPA.

Here and in Fig. 2: ● — Nodules (single and multiple, including the “tree-in-bud” sign). ● — Thickening of the bronchial walls, the formation of local peribronchial hardenings like “peribronchial cuffs”. ■ — Consolidations. ◆ — «Bird's nest» sign. ■ — Cavitation. ■ — Nodular aspergilliosis. ◆ — «Air sickle» sign. ◆ — Mycetoma. ● — Bronchiectasis (increase in size, filling with mucus).

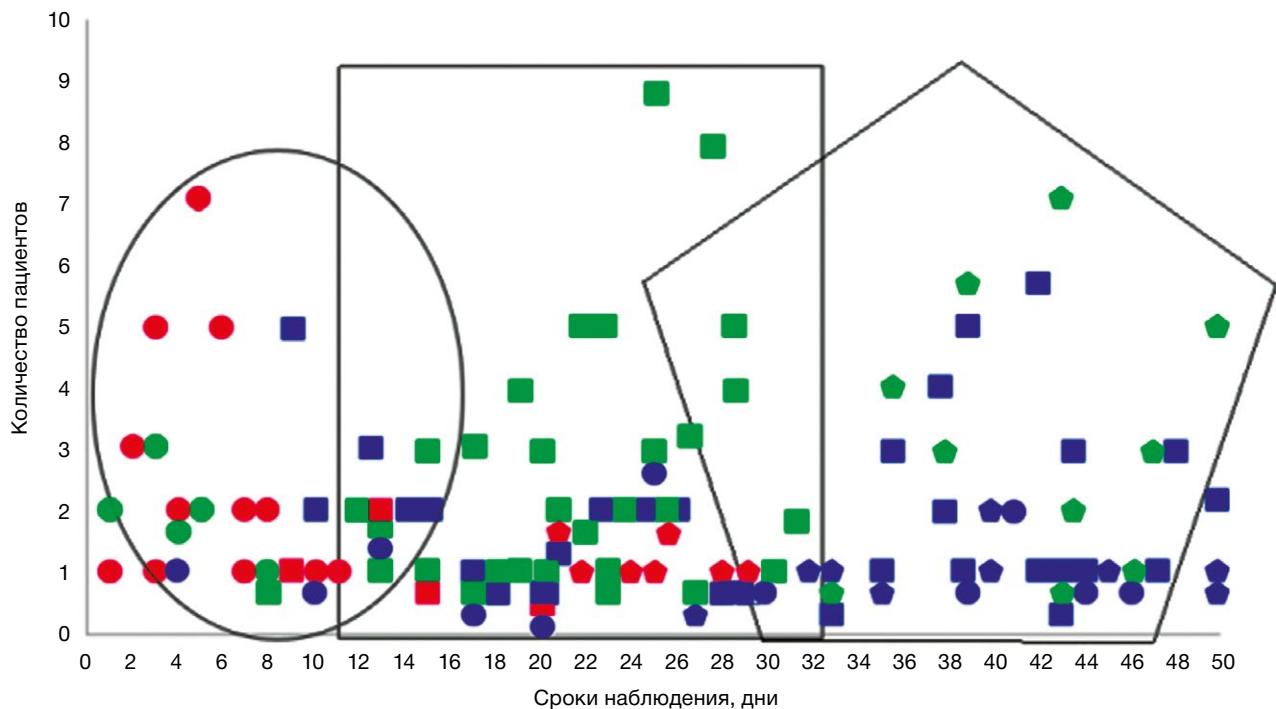


Рис. 2. Сроки развития КТ-симптомов, подозрительных на аспергиллёз лёгких, возникающий на фоне COVID-19 (COVID-АЛ).

Fig. 2. The timing of the development of CT signs suspected of COVID-associated pulmonary aspergillosis (CAPA).

консолидации и полостные образования (выделено прямоугольником), и далее формируются признаки, характерные для аспергиллёза (выделено пятиугольником). Таким образом, развитие COVID-АЛ может протекать следующими путями:

- 1) нодулярный аспергиллёз: перибронховаскулярные уплотнения («перибронхиальные манжеты»), одиночные и множественные очаги, преимущественно внутридольковые и образующие симптом «дерево с набухшими почками», сливаются в более крупные очаги с формированием «микотического шара»; в дальнейшем может сформироваться полость с толстыми неровными стенками, или мицетома (рис. 3);
- 2) ангиоинвазивный аспергиллёз: перибронховаскулярные уплотнения, одиночные и множественные

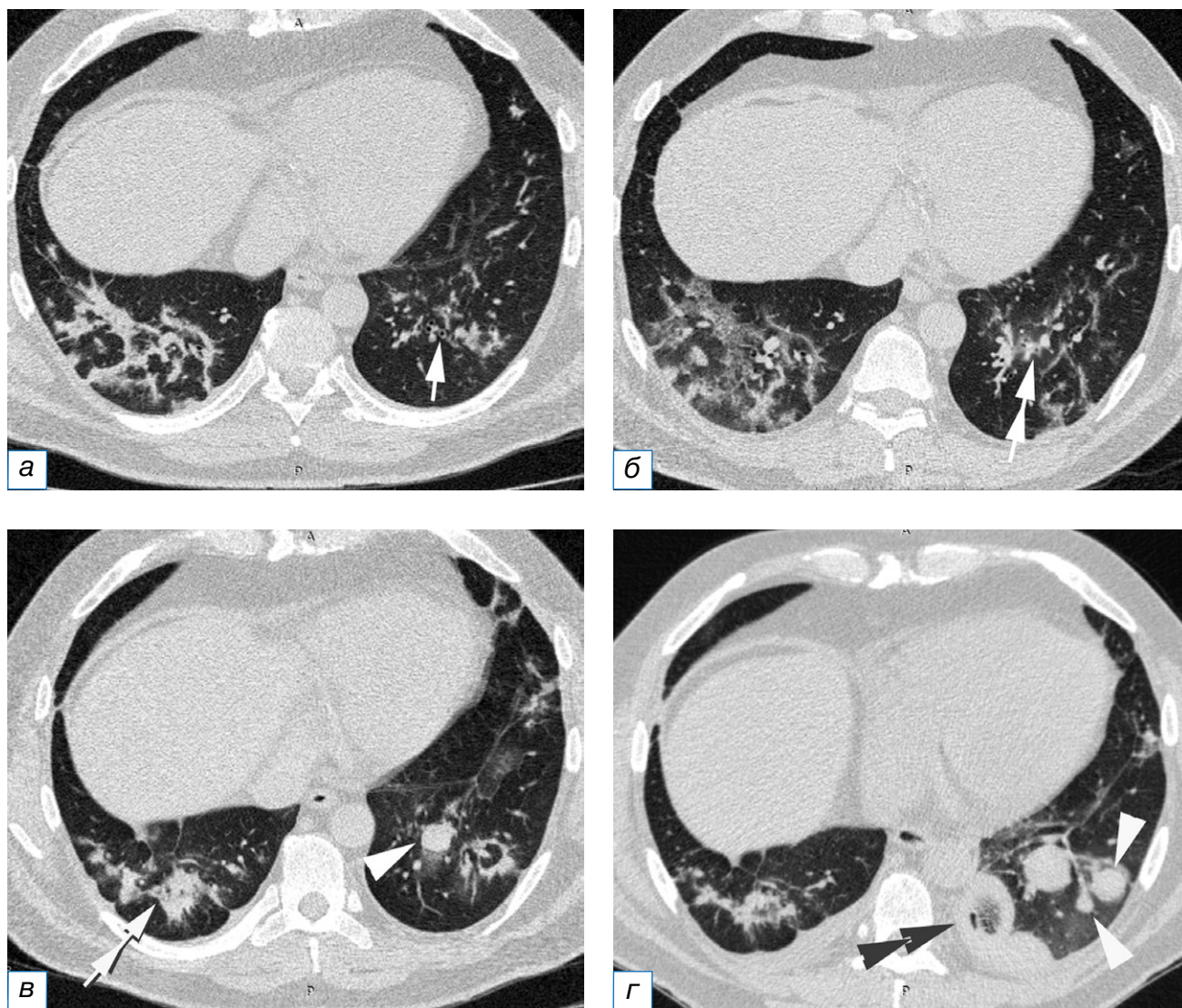


Рис. 3. Пациент Б., 35 лет, с аспергиллёзом лёгких, возникшем на фоне COVID-19 (COVID-АЛ): а — признаки организующей пневмонии как типичная трансформация вирусного повреждения лёгких, нормальная форма и размеры бронхов нижней доли левого лёгкого (стрелка); б (через 6 дней) — формирование «перибронхиальных манжет» вокруг бронхов нижней доли левого лёгкого (двойная стрелка); в — через 9 дней образование «микотического шара» (треугольная стрелка) и «перибронхиальных манжет» вокруг бронхов нижней доли правого лёгкого; г (через 21 день) — появление новых «микотических шаров» и увеличение размеров ранее выявленного «шара» (треугольные стрелки), формирование симптома «гнездо» в одном из «шаров» (двойная треугольная стрелка).

Fig. 3. Patient B., 35 years old, CAPA: а — signs of organizing pneumonia as a typical transformation of viral lung damage, the normal shape and size of the bronchi of the lower lobe of the left lung (arrow); б — 6 days after, the formation of "peribronchial cuffs" around the bronchi of the lower lobe of the left lung (double arrow); в — 9 days after, the formation of a "mycotic ball" (triangular arrow) and "peribronchial cuffs" around the bronchi of the lower lobe of the right lung; г — 21 days after, the appearance of new "mycotic balls" and an increase in the size of the previously identified ball (triangular arrows), the formation of a "bird's nest" sign in one of the balls (double triangular arrow).

ные очаги преобразуются в перибронхиальные консолидации (или их обнаруживают как первый самостоятельный признак) с последующей трансформацией в симптом «гнезда» и формированием полости или симптома «воздушный серп» (рис. 4);

- 3) бронхоинвазивный аспергиллёз: бронхи трансформируются в бронхо- и бронхиолоэктазы, или имеющиеся бронхоэктазы увеличиваются в размерах, изменяют форму (кистозидные или мешотчатые бронхоэктазы), заполняются слизью и мицелием гриба; в дальнейшем развивается воспалительная инфильтрация окружающей паренхимы лёгкого (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Все категории аспергиллёза (доказанный, вероятный или возможный) следует считать показанием к проведению патогенетического лечения. В работе N. Laskner и соавт. [3] отмечено, что обнаружить возбудитель удаётся не более чем у 25–50% больных с инвазивным аспергиллёзом даже при целенаправленном поиске. Фактором риска развития данного осложнения считается лимфоцитопения, обусловленная как самой вирусной инфекцией, так и применением кортикостероидов и иммуносупрессоров. В нашей работе это утверждение не подтверждено. Аналогичные выводы об отсутствии выраженной лейкопении и нейтропении у данной

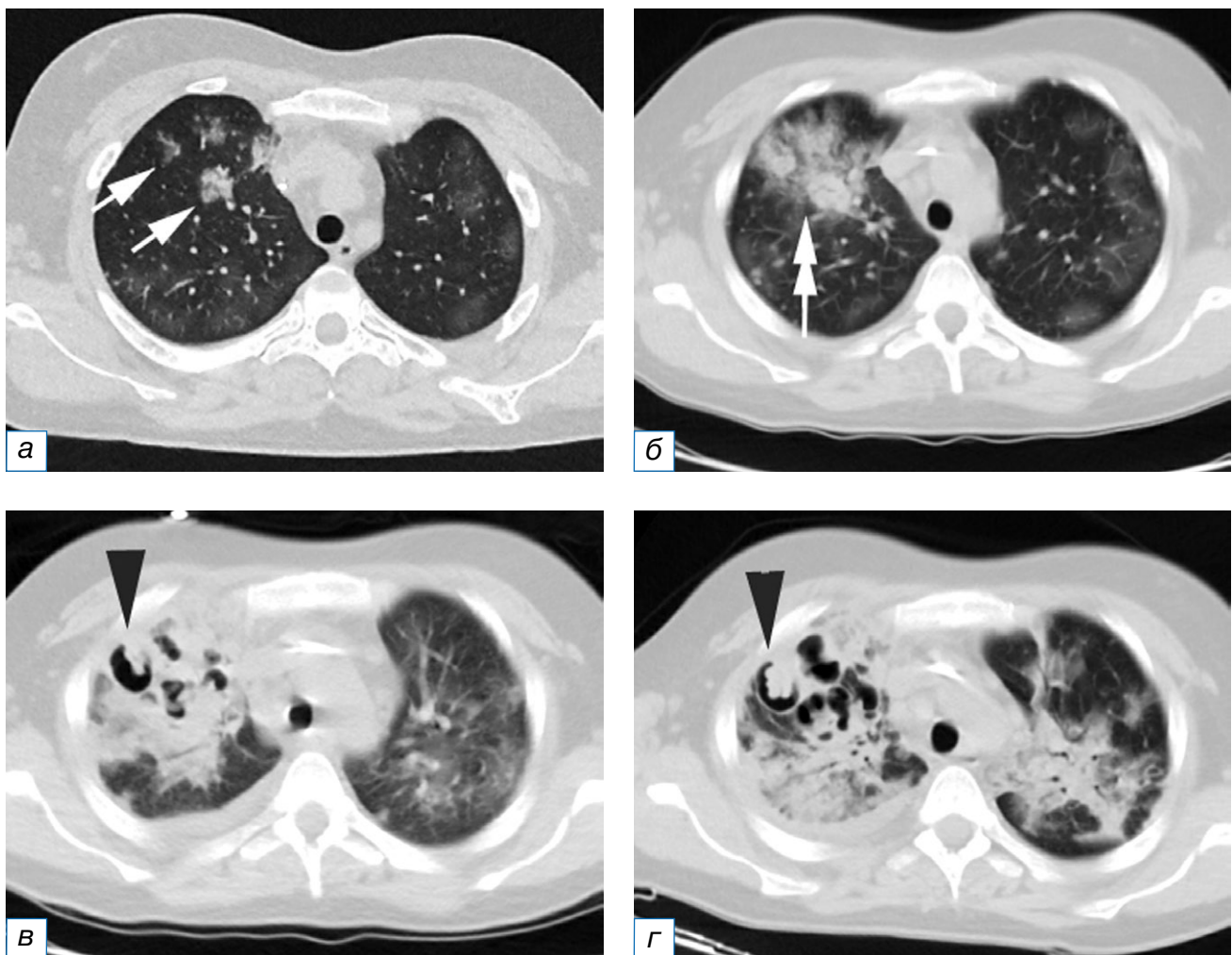


Рис. 4. Пациент М., 69 лет, с аспергиллёзом лёгких, возникшем на фоне COVID-19 (COVID-АЛ): а — внутридолько-вые очаги, частично сливающиеся между собой (стрелки); б (через 6 дней) — трансформация очагов в перибронхиальные консолидации (двойная стрелка); в (через 9 дней) — формирование полостей на фоне консолидации (треугольная стрелка); г (через 15 дней) — увеличение размеров ранее выявленных и образование новых воздушных полостей, формирование симптома «воздушный полумесяц» (треугольная стрелка).

Fig. 4. Patient M., 69 years old, CAPA: а — intralobular foci partially merging with each other (arrows); б — 6 days after, the transformation of foci into peribronchovascular consolidations (double arrow); в — 9 days after, the formation of cavities against the background of consolidation (triangular arrow); г — 15 days after, an increase in the size of previously identified and the formation of new air cavities, the formation of the "air crescent" sign (triangular arrow).

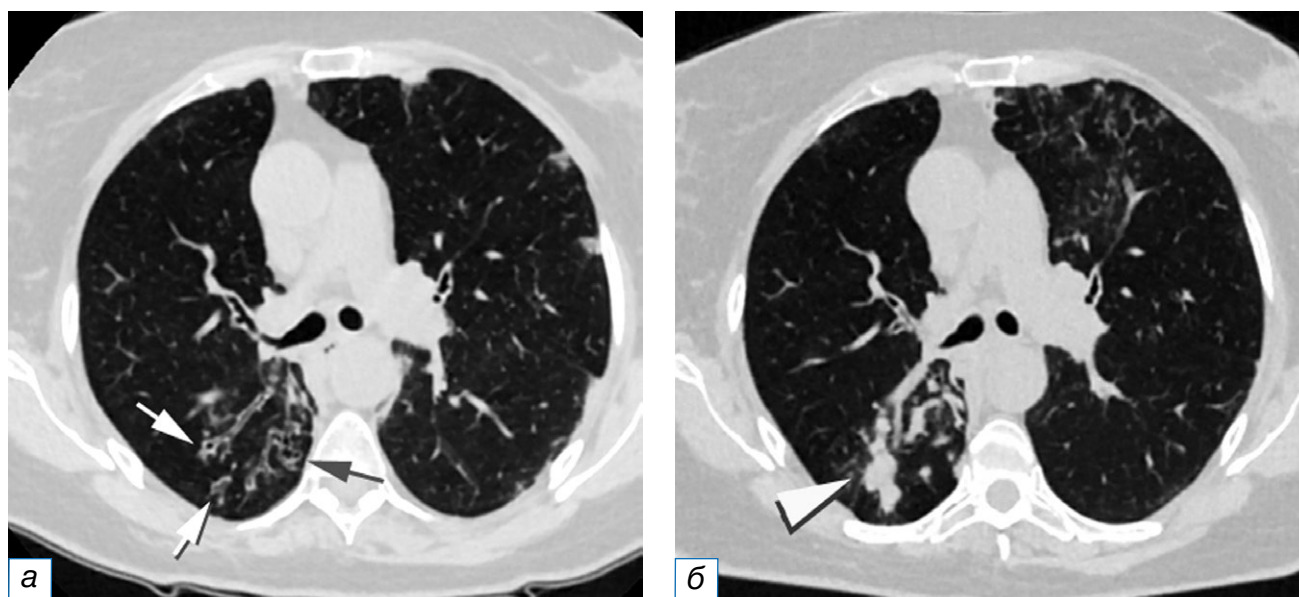


Рис. 5. Пациент С., 50 лет, с аспергиллёзом лёгких, возникшем на фоне COVID-19 (COVID-АЛ): а — бронхо- и бронхиолоэктазы в нижней доле правого лёгкого (стрелки); б (через 19 дней) — формирование бронхиолоэктазов в верхней доле левого лёгкого, увеличение размеров и заполнение мицелием гриба бронхоэктазов нижней доли правого лёгкого (треугольная стрелка).

Fig. 5. Patient С., 50 years old, CAPA: а — bronchiectasis and bronchiolectasis in the lower lobe of the right lung (arrows); б — 19 days after, the formation of bronchiolectasis in the upper lobe of the left lung, an increase in size and filling with mycelium of the fungal bronchiectasis of the lower lobe of the right lung (triangular arrow).

категории пациентов получены в работе О.Ю. Куцевалова и соавт. [4]. Метаанализ, представленный в работе W.H. Chong и соавт. [14], не подтвердил влияния больших доз кортикостероидов на развитие аспергиллёза у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии.

Отмечено, что наиболее частыми клиническими симптомами аспергиллёза у больных COVID-19 являются устойчивое к применению антибактериальных лекарственных средств повышение температуры тела более 38°C (90–100%) и прогрессирование дыхательной недостаточности (65–100%) [2]. Первый тезис о рефрактерной гипертермии получил подтверждение в нашей работе, однако прогрессирование дыхательной недостаточности отмечалось как в контрольной, так и основной группах пациентов, и признак оказался статистически недостоверным. В нашей работе подвергалось также сомнению утверждение о ценности таких симптомов у пациентов с аспергиллёзом, как кровохарканье и лёгочное кровотечение, выраженное в работе P. Koehler и соавт. [1].

КТ является наиболее важным инструментом визуализации поражения лёгких у пациентов с коронавирусом, но многие признаки COVID-19-пневмонии могут имитировать аспергиллёз, и, таким

образом, поражения, указывающие на аспергиллёз, могут быть скрытыми [15]. По этой причине мы не стали анализировать КТ-симптомы, встречающиеся как при COVID-19, так и при аспергиллёзе.

В работе W. Hong и соавт. [9] отмечено, что около 37% пациентов с аспергиллёзом имели типичные для COVID-19 признаки при проведении КТ, и это же исследование показало, что до 40% случаев аспергиллёза имели атипичный для COVID-19 вид на КТ-изображениях. Общие признаки, не объясняемые наличием COVID-19, включают полости, одиночные солидные узелки, консолидации без ореола «матового стекла», утолщение бронхиальной стенки и центрилобулярные узелки. Среди них преобладают полости и одиночные солидные узелки.

В работе G. Segrelles-Calvo и соавт. [16] отмечено, что инвазивный паттерн поражения дыхательных путей встречался намного чаще, чем ангиоинвазивный паттерн (57,1 и 7,1% соответственно). Возможно, это вызвано распространением колоний *Aspergillus* по дыхательным путям, имплантацией гриба и ростом колоний в микроскопически разрушенных или расширенных бронхах, инфицированных COVID-19, а не сосудистой инвазией и окклюзией лёгочных артерий малого и среднего размера. При гистопатологическом анализе выяв-

лены изъязвление трахеи и инвазия поверхностных структур гифами, в то время как не найдено никаких доказательств ангиоинвазии у пациентов с инвазивным аспергиллёзным трахеобронхитом при COVID-19.

По данным работы G. Segrelles-Calvo и соавт. [16], среднее время постановки диагноза COVID-АЛ составляет от 12 до 19 дней после госпитализации. В работе W. Imoto и соавт. [17] утверждается, что очаги обнаруживают на 13-й день, а консолидации — на 20-й. Результаты нашей работы в первом приближении совпадают с этими данными, но мы, видимо, проследили более чёткую цепь событий при развитии COVID-АЛ: в течение первых двух недель с момента колонизации гриба определяются характерные признаки бронхогенного поражения, возможно, с формированием «микотического шара», третья и четвертая недели манифестируют развитием зон консолидации, нетипичных по форме для COVID-19, в том числе с симптомом «гнезда», и после этого образуются различные полостные структуры, нередко с типичными для аспергиллёза КТ-признаками.

Ограничения исследования

Ограничением следует считать малый процент доказанного и вероятного аспергиллёза у пациентов, включённых в исследование; также не учитывались одинаковые КТ-признаки для COVID-19 и аспергиллёза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности клинического течения заболевания у пациентов с COVID-19 не позволяют уверенно определить присоединение такой коинфекции, как аспергиллёз. Существуют также трудности с выделением культуры возбудителя. Следовательно, повышается роль компьютерной томографии в выявлении семиотики возможного аспергиллёза как осложнения COVID-19. COVID-ассоциированный лёгочный аспергиллёз на компьютерных томограммах характеризуется в первую очередь признаками поражения дыхательных путей с последующим образованием различных по форме полостных структур, возможно с формированием дополнительных признаков, характерных для грибкового поражения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Вклад авторов. *Най Мьо Тун* — анализ литературы, анализ и интерпретация данных, написание статьи, набор данных; *А.Л. Юдин* — разработка концепции, анализ данных, редактирование рукописи, обсуждение результатов, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи; *Е.А. Юматова* — анализ и интерпретация данных, написание статьи, разработка концепции; *А.С. Винокуров* — сбор и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи. 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).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Authors' contribution. *Nay Myo Tun* — literature analysis, analysis and interpretation of the obtained data, manuscript writing, data collection; *A.L. Yudin* — conceptualization, data analysis, manuscript editing, results analysis, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article; *E.A. Yumatova* — data analysis and interpretation, manuscript writing, conceptualization; *A.S. Vinokurov* — collection and analysis of data, analysis and interpretation of the obtained data, preparation and creation of the work. 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020;63(6):528-534. doi: 10.1111/myc.13096
2. Клишко Н.Н., Шадринова О.В. Инвазивный аспергиллёз при тяжелых респираторных вирусных инфекциях (гриппе и COVID-19) // *Журнал инфектологии*. 2021. Т. 13, № 4. С. 14-22. [Klimko NN, Shadrivova OV. Invasive aspergillosis in severe respiratory viral infections (influenza and COVID-19).

- Jurnal infektologii*. 2021;13(4):14-22. (In Russ.) EDN: IXYYEF doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-4-14-24
3. Lackner N, Thomé C, Öfner D, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis: Diagnostic performance, fungal epidemiology and antifungal susceptibility. *J Fungi*. 2022;8:93. doi: 10.3390/jof8020093
 4. Куцевалова О.Ю., Антонен А.В., Крылов В.Б., и др. COVID-19-ассоциированные инвазивные микозы // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2021. № 4. С. 49-53. [Kutsevalova OU, Antonets AV, Krylov VB, et al. COVID-19 associated invasive mycoses. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2021;(4):49-53. (In Russ.)] EDN: KHWVHA doi: 10.14427/jipai.2021.4.49
 5. Mitaka H, Kuno T, Takagi H, Patrawalla P. Incidence and mortality of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2021;64(9):993-1001. doi: 10.1111/myc.13292
 6. Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Камышова Д.А., и др. Инвазивный аспергиллез легких у больных COVID-19 // *Журнал инфектологии* 2021. Т. 13, № 1. С. 38-49. [Gusarov VG, Zamyatin MN, Kamyshova DA, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19. *Jurnal infektologii*. 2021;13(1):38-49. (In Russ.)] EDN: UEGCCK doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-38-49
 7. Wang J, Yang Q, Zhang P, et al. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective case series. *Crit Care*. 2020;24(1):299. doi: 10.1186/s13054-020-03046-7
 8. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: The 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):e149-162. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30847-1
 9. Hong W, White PL, Backx M, et al. CT findings of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and individual patient data analysis. *Clin Imaging*. 2022;90:11-18. doi: 10.1016/j.clinimag.2022.07.003
 10. Shadrivova O, Gusev D, Vashukova M, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in Russia. *J Fungi*. 2021;7(12):1059. doi: 10.3390/jof7121059
 11. Fortún J, Mateos M, Pedrosa EG, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with and without SARS-CoV-2 infection. *J Fungi*. 2023;9(2):130. doi: 10.3390/jof9020130
 12. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). [Interim guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of emerging coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (14.12.2022). (In Russ.)]
 13. Юдин А.Л. Торакоабдоминальная компьютерная томография. Образы и симптомы. 2-е изд. Москва: Практика, 2023. 168 с. [Yudin AL. *Thoracoabdominal computed tomography. Images and symptoms*. 2nd ed. Moscow: Praktika; 2023. 168 p. (In Russ.)]
 14. Chong WH, Saha BK, Neu KP. Comparing the clinical characteristics and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): A systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2022;50(1):43-56. doi: 10.1007/s15010-021-01701-x
 15. Verweij PE, Brüggemann RJ, Azoulay E, et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med*. 2021;47(8):819-834. doi: 10.1007/s00134-021-06449-4
 16. Segrelles-Calvo G, Araújo GR, Pastor EL, et al. Prevalence of opportunistic invasive aspergillosis in COVID-19 patients with severe pneumonia. *Mycoses*. 2021;64(2):144-151. doi: 10.1111/myc.13219
 17. Imoto W, Himura H, Matsuo K, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in a Japanese man: A case report. *J Infect Chemother*. 2021;27(6):911-914. doi: 10.1016/j.jiac.2021.02.026

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Юматова Елена Анатольевна, канд. мед. наук, доцент;
адрес: России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: 0000-0002-6020-9434;
eLibrary SPIN: 8447-8748;
e-mail: yumatova_ea@mail.ru

Соавторы:

Най Мьо Тун, аспирант;
ORCID: 0000-0001-7427-0810;
eLibrary SPIN: 5553-2160;
e-mail: naymyotun18792@gmail.com

Юдин Андрей Леонидович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-0310-0889;
eLibrary SPIN: 6184-8284;
e-mail: prof_yudin@mail.ru

Винокуров Антон Сергеевич, ассистент;
ORCID: 0000-0002-0745-3438;
eLibrary SPIN: 3029-2652;
e-mail: antonvin.foto@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Elena A. Yumatova, MD, PhD, Associate Professor;
address: 1 Ostrovityanova street, 117997 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-6020-9434;
eLibrary SPIN: 8447-8748;
e-mail: yumatova_ea@mail.ru

Co-authors:

Nay Myo Tun, Graduate Student;
ORCID: 0000-0001-7427-0810;
eLibrary SPIN: 5553-2160;
e-mail: naymyotun18792@gmail.com

Andrey L. Yudin, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0002-0310-0889;
eLibrary SPIN: 6184-8284;
e-mail: prof_yudin@mail.ru

Anton S. Vinokurov, Assistant Lecturer;
ORCID: 0000-0002-0745-3438;
eLibrary SPIN: 3029-2652;
e-mail: antonvin.foto@gmail.com

«СЛЕПЫЕ ПЯТНА» В АНАЛИЗЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В.А. Нечаев¹, А.Ю. Васильев^{2,3}

¹ Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

² Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

³ Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В оценке лучевых исследований диагностические ошибки встречаются в 2–5% случаев, и большинство из них приходится на ошибки восприятия, когда при первичном анализе патологическое изменение не обнаруживается, хотя при ретроспективном анализе его наличие весьма очевидно. В ряде случаев появление ошибок связывают с наличием так называемых слепых пятен — анатомических областей, которые наиболее часто остаются незамеченными при интерпретации врачом-рентгенологом. Крайне важно знание их особенностей при анализе компьютерной томографии области головы и шеи для целенаправленного и систематизированного поиска патологии. **Цель исследования** — выявить анатомические зоны, в которых врачами-рентгенологами наиболее часто упускаются патологические изменения из виду при анализе компьютерных томограмм области головы и шеи. **Методы.** Ретроспективно проанализированы 62 компьютерные томограммы области головы и шеи онкологических пациентов, в которых при первоначальной оценке отсутствовало описание дополнительных клинически значимых патологических изменений. Все случаи пропуска патологии были определены после повторного лучевого исследования и/или при ретроспективном анализе исследования. **Результаты.** Определены несколько анатомических зон, в которых наиболее часто встречались патологические находки, не описанные при первоначальном анализе компьютерных томограмм области головы и шеи: брахиоцефальные сосуды ($n=15$; 24,2%), околоушные слюнные железы ($n=10$; 16,1%), околоносовые пазухи ($n=8$; 12,9%), лёгкие и средостение ($n=9$; 14,6%), головной мозг и височные кости ($n=5$; 8,1%), мягкие ткани шеи ($n=4$; 6,5%), щитовидная железа и шейный отдел позвоночника ($n=3$; 4,8%). **Заключение.** Определены наиболее часто встречающиеся «слепые пятна» при анализе компьютерных томограмм области головы и шеи, знание которых потенциально может привести к снижению частоты возникновения пропуска патологии при интерпретации лучевого исследования данной анатомической локализации.

Ключевые слова: компьютерная томография; «слепые пятна»; ошибка восприятия; удовлетворённость поиском.

Для цитирования:

Нечаев В.А., Васильев А.Ю. «Слепые пятна» в анализе компьютерной томографии области головы и шеи. *Клиническая практика*. 2024;15(1):66–74. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624757>

Поступила 17.12.2023

Принята 03.03.2024

Опубликована online 25.03.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Диагностические ошибки в оценке лучевых исследований встречаются в 2–5% случаев, и их разделяют на две группы — ошибки интерпретации и восприятия [1]. Первые связаны с тем, что рентгенолог правильно идентифицирует патологическую находку, но неверно истолковывает её значение, что может привести к выбору неверной тактики лечения или обследования. Вторые же означают, что при первичном анализе патологическое изменение

не обнаруживается, хотя весьма очевидно его наличие при ретроспективном исследовании. На долю ошибок восприятия приходится до 80%, и в ряде случаев их появление связывают с наличием так называемых слепых зон, т.е. анатомических областей, которые наиболее часто остаются незамеченными при анализе лучевого исследования [1, 2].

Область головы и шеи — это особенная зона, которая может способствовать возникновению ошибок восприятия, учитывая её сложную анатомию,

“BLIND SPOTS” IN THE ANALYSIS OF COMPUTED TOMOGRAPHY OF THE HEAD AND NECK AREA

V.A. Nechaev¹, A.Yu. Vasiliev^{2, 3}

¹ Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

² Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Central Research Institute of Radiological Diagnostics, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Diagnostic errors in radiology occur in 2–5% of cases and most of them are due to perception errors, when a pathological change is not detected during the initial analysis, although its presence is very obvious during a retrospective analysis. In some cases, the errors appear due to the presence of «blind spots» — anatomical areas that most often go unnoticed when interpreted by a radiologist. It is extremely important to know their features when analyzing the CT study of the head and neck area for a targeted and systematic search for pathology. **AIM:** To determine the most common anatomical areas in which radiologists frequently miss pathological changes when analyzing computed tomograms of the head and neck area. **METHODS:** We have retrospectively analyzed 62 computed tomography scans of the head and neck region in cancer patients, in which there was no description of additional clinically significant pathological changes at the initial assessment. All the cases of missed pathology were identified after the repeat radiological examination or after the retrospective analysis of the CT study. **RESULTS:** Several anatomical zones were identified in which most frequently the pathological findings were not described in the initial analysis of computed tomography studies of the head and neck area: brachiocephalic vessels (n=15; 24,2%), parotid salivary glands (n=10; 16,1%), paranasal sinuses (n=8; 12,9%), lungs and mediastinum (n=9; 14,6%), brain and temporal bones (n=5; 8,1%), soft tissues of the neck (n=4; 6,5%), thyroid gland and cervical spine (n=3; 4,8%). **CONCLUSION:** The most common «blind spots» in the analysis of computed tomography scans of the head and neck region have been identified. The knowledge about such regions may potentially lead to the reduced incidence of missed pathology when interpreting a computed tomography study of those anatomical locations.

Keywords: computed tomography; blind spots; perceptual errors; satisfaction of search.

For citation:

Nechav VA, Vasiliev AYu. “Blind spots” in the analysis of computed tomography of the head and neck area. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(1):66–74. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624757>

Submitted 17.12.2023

Revised 03.03.2024

Published online 25.03.2024

протяжённую зону сканирования при компьютерной томографии (КТ), наличие различных органов, тканей и систем, граничащих на краю поля зрения с соседними областями [3]. Осведомлённость врачей-рентгенологов об особенностях этой области, а именно наличии наиболее часто встречающихся «слепых пятен», могло бы обеспечить более целенаправленный и систематизированный поиск патологии, что потенциально привело бы к уменьшению количества возможных ошибок.

Цель исследования — определить анатомические зоны, в которых наиболее часто врачами-рентгенологами пропускаются патологические изменения при анализе компьютерных томограмм области головы и шеи.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное выборочное описательное.

Ретроспективно проанализировано 62 КТ-исследования области головы и шеи, выполненные с целью оценки онкологического процесса различной локализации, и в которых при первоначальной интерпретации отсутствовало описание дополнительных патологических изменений. Данные находки могли бы повлиять на тактику лечения пациента и/или потребовать проведения консультации смежных специалистов и/или дополнительного обследования. Наличие дополнительно выявленных патологических изменений были подтверждены впоследствии независимо друг от друга двумя

рентгенологами, не принимавшими до этого участия в анализе данных исследований.

Критерии соответствия

Критерии включения: КТ-исследования опухолей головы и шеи с внутривенным контрастированием, выполненные на различных компьютерных томографах с обязательным наличием протокола описания и заключения врача-рентгенолога; отсутствие описания в протоколе КТ области головы и шеи клинически значимых патологических изменений.

Критерии невключения: плохое качество исследования.

Условия проведения

Пациенты, включённые в исследование, проходили обследование, лечение или консультацию в филиале «Онкологический центр №1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы».

Продолжительность исследования

Набор и анализ КТ-исследований проводился с февраля 2023 по декабрь 2023 года.

Этическая экспертиза

Исследование носит ретроспективный выборочный характер, поэтому не требует одобрения локального этического комитета без признаков нарушения прав и интересов вовлечённых в исследование лиц. Все данные обследования пациентов анонимизированы.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался в связи с тем, что дизайн исследования

предполагал анализ всех КТ-исследований области головы и шеи, при первичном анализе которых отсутствовало описание клинически значимых патологических изменений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В работу включено 62 КТ-исследования области головы и шеи, в которых при первоначальном анализе отсутствовало описание дополнительных патологических изменений. Возраст пациентов варьировал от 38 до 87 лет (средний — 61 год), среди них 44 мужчины и 18 женщин. Все случаи пропуска патологии были определены после повторного лучевого исследования (77%) или при ретроспективном анализе (23%). Время от проведённого первичного исследования до выявления патологии составило в среднем 119 дней. Во всех случаях при первоначальной интерпретации исследований применялся структурированный протокол описания разной степени наполненности. Так, в 100% случаев он содержал в себе разделы по следующим анатомическим локализациям: полость рта, носоглотка, ротоглотка, гортань, лимфатические узлы, магистральные сосуды шеи, костно-суставная система.

Основные результаты исследования

В результате проведённого анализа было выделено несколько анатомических зон, в которых локализовались патологические находки, не описанные при первоначальном анализе КТ-исследования области головы и шеи (табл. 1).

Наиболее часто в протоколах описания отсутствовало указание на наличие патологии брахиоцефальных сосудов ($n=15$; 24,2%), а именно гемодинамически значимого стеноза луковичных общих сонных

Таблица 1 / Table 1

«Слепые пятна» при анализе компьютерных томограмм области головы и шеи и наличие патологии в них / «Blind spots» of computed tomograms of the head and neck area and the presence of pathology in them

Анатомическая локализация «слепого пятна»	Пропущенная патология	Общее число, n (%)
Головной мозг	Внемозговые образования, интракраниальные аневризмы	5 (8,1)
Брахиоцефальные сосуды	Гемодинамически значимый стеноз, аневризма, тромбоз	15 (24,2)
Околоушные слюнные железы	Образования	10 (16,1)
Околоносовые пазухи	Воспаление, образования	8 (12,9)
Височные кости	Воспаление	5 (8,1)
Мягкие ткани шеи	Лимфаденопатия	4 (6,5)
Щитовидная железа	Увеличение размеров, изменение структуры	3 (4,8)
Шейный отдел позвоночника	Деструктивные изменения	3 (4,8)
Лёгкие	Периферический рак, метастазы	5 (8,1)
Средостение	Лимфаденопатия, аневризма аорты	4 (6,5)

или устьев внутренних сонных артерий ($n=13$), аневризмы внутренней сонной артерии ($n=1$) и тромбоза внутренней яремной вены ($n=1$) (рис. 1).

Пропуск образований околоушных слюнных желёз отмечался в 10 (16,1%) случаях, во всех из них локализация поражения была односторонняя (справа — 6, слева — 4), структура образований значительно отличалась от плотности железы, и отсутствовало распространение за её пределы (рис. 2, а). В 8 (12,9%) случаях отсутствовало упоминание патологических изменений в околоносовых пазухах, а именно в верхнечелюстных ($n=6$), лобных ($n=1$), клиновидной ($n=1$), и в одном случае — в сочетании с наличием образования в полости носа. В данной группе преимущественно наблюдались проявления острого или обострения хронического воспалительного процесса ($n=6$), а также наличие образований ($n=2$) (см. рис. 2, б).

Интракраниально расположенные патологические находки не были описаны в 5 (8,1%) случаях. К ним относились аневризмы интракраниальных артерий головного мозга ($n=2$), располагавшиеся в области сегмента А1 передней мозговой артерии и бифуркации сегмента М1 средней мозговой артерии, а также немозговое образование в области

левого мостомозжечкового угла ($n=1$), конвексально расположенное немозговое образование в правой теменной области ($n=1$) и интраселлярно расположенное образование ($n=1$) (рис. 3). Также в 5 (8,1%) случаях в заключении отсутствовало упоминание о наличии изменений в височных костях с односторонней локализацией воспалительных изменений в виде патологического субстрата в ячейках сосцевидного отростка и барабанной полости.

На нижней границе исследования в зоне сканирования ретроспективно визуализировались изменения в лёгочной ткани ($n=5$; 8,1%) и средостении ($n=4$; 6,5%). В лёгких определялись признаки очаговых изменений, характерных для метастатического поражения ($n=3$) или периферического рака ($n=2$), в то время как в средостении отмечались увеличенные внутригрудные лимфоузлы ($n=3$) и признаки аневризмы дуги аорты ($n=1$) (рис. 4).

В 4 (6,5%) случаях в мягких тканях шеи не были описаны изменённые лимфатические узлы подбородочной области (группа Ia) и нижние яремные (группа IV). Все они были округлой формы размером от 10 до 14 мм, неоднородной структуры, слабоинтенсивно неомогенно накапливали контрастный препарат (рис. 5).

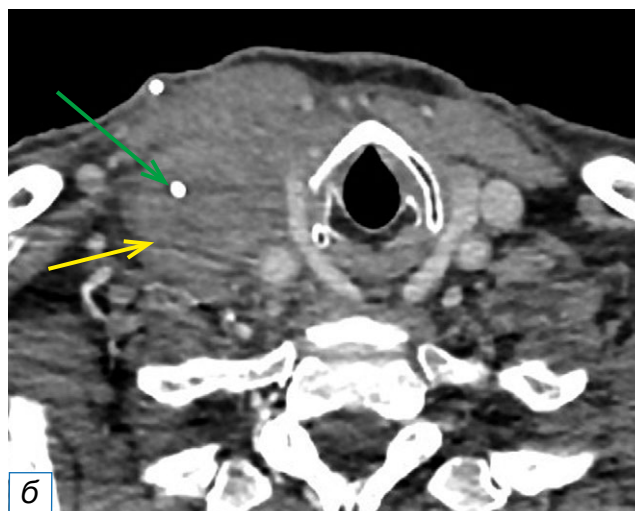
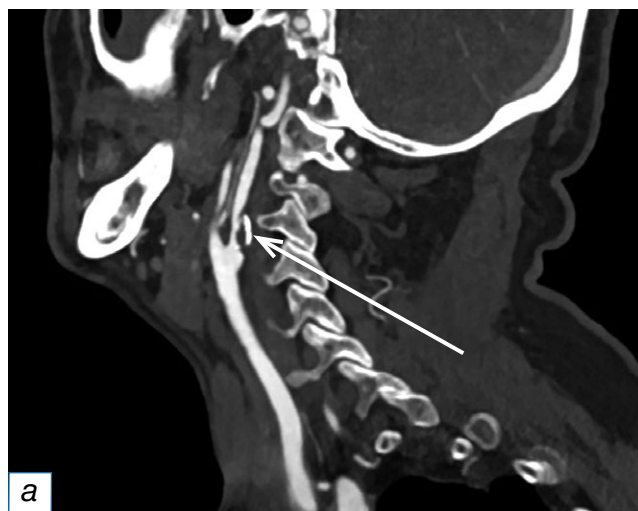


Рис. 1. Фрагменты компьютерных томограмм области головы и шеи в аксиальной плоскости (а, б). У пациента в возрасте 82 лет с диагнозом рака гортани T2N0M0 определяется гемодинамически значимый стеноз правой внутренней сонной артерии до 75% за счёт смешанной атеросклеротической бляшки (а, белая стрелка). У пациента в возрасте 73 лет с диагнозом рака ротоглотки T4N0M0 в процессе индукционной полихимиотерапии отсутствует контрастирование правой яремной вены (б, жёлтая стрелка), диаметр её увеличен относительно контралатеральной стороны, наружный контур нечёткий, окружающие ткани отёчны, в её просвете — венозный порт (б, зелёная стрелка).

Fig. 1. Computed tomograms of the head and neck, axial planes (a, б). 82-year-old patient with laryngeal cancer T2N0M0 had hemodynamically significant stenosis of the right internal carotid artery (75%) due to a mixed atherosclerotic plaque (a, white arrow). 73-year-old patient with oropharyngeal cancer T4N0M0 in processive polychemotherapy, there is no contrast of the right jugular vein (б, yellow arrow), its diameter is increased relative to the contralateral side, the outer contour is unclear, the surrounding tissues are edematous, there is a venous port (б, green arrow) in its lumen.

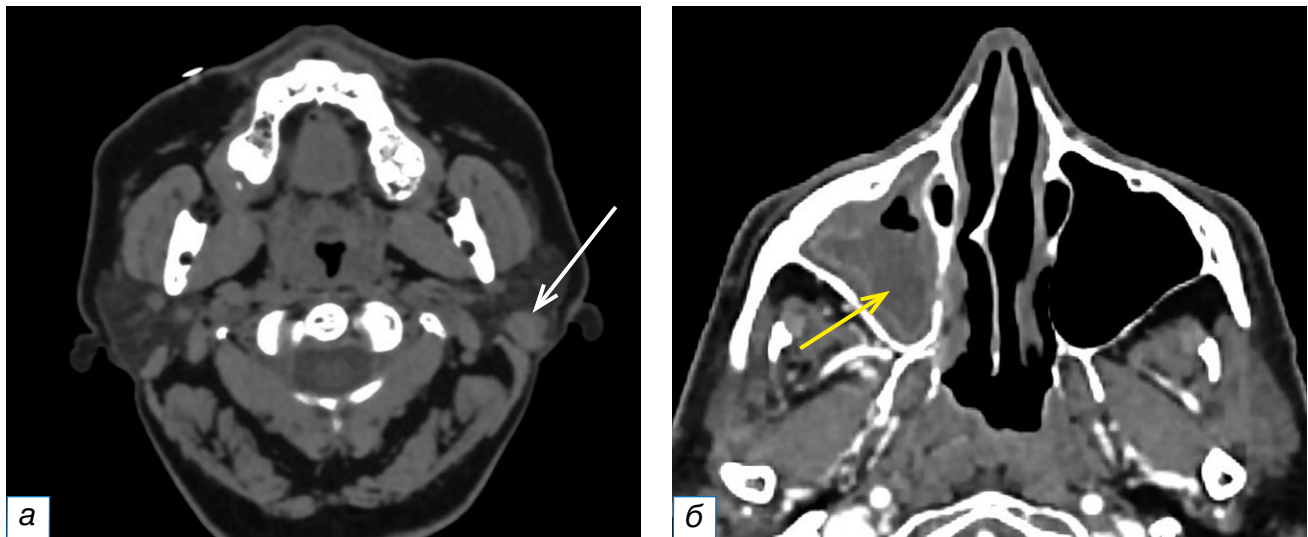


Рис. 2. Фрагменты компьютерных томограмм области головы и шеи в аксиальной плоскости (а, б). У пациентки в возрасте 54 лет с подозрением на опухоль гортани в левой околоушной слюнной железе округлой формы образование с чёткими неровными контурами однородной структуры размером 13×11 мм — впоследствии гистологически верифицированная аденокарцинома (а, белая стрелка). У пациента в возрасте 49 лет с диагнозом рака гортани pT3N0M0 (комбинированная ларингэктомия) правая верхнечелюстная пазуха субтотально заполнена патологическим субстратом жидкостной плотности (б, жёлтая стрелка), стенки её с признаками гиперостоза.

Fig. 2. Computed tomograms of the head and neck, axial planes (а, б). A 54-year-old patient with a suspected tumor of the larynx has a rounded formation with clear uneven contours in the left parotid salivary gland, a homogeneous structure of a 13×11 mm size — adenocarcinoma, histologically verified subsequently (а, white arrow). In a 49-year-old patient with laryngeal cancer pT3N0M0 (combined laryngectomy), the right maxillary sinus is subtotally filled with a pathological substrate of liquid density (б, yellow arrow), its walls having signs of hyperostosis.

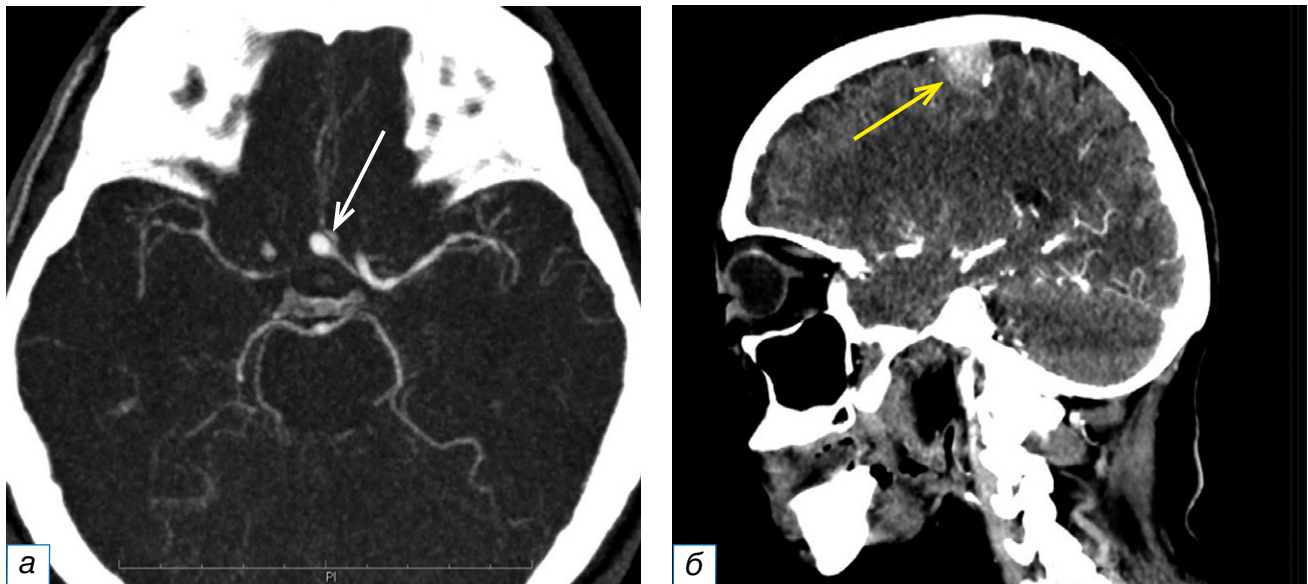


Рис. 3. Фрагменты компьютерных томограмм области головы и шеи в аксиальной (а) и сагиттальной (б) плоскостях. У пациента в возрасте 55 лет с диагнозом рака гортани cT2N0M0 определяется мешотчатая аневризма сегмента А1 левой передней мозговой артерии диаметром 5 мм (а, белая стрелка). У пациентки в возрасте 76 лет с диагнозом рака гортани T4N1M0 в правой теменной области отмечается округлой формы гиперваскулярное образование с чёткими ровными контурами, широким основанием, прилежащее к внутренней поверхности правой теменной кости (б, жёлтая стрелка).

Fig. 3. Computed tomograms of the head and neck, axial (а) and sagittal (б) planes. A 55-year-old patient with laryngeal cancer cT2N0M0 has a saccular aneurysm of the left anterior cerebral artery A1 segment, diameter 5 mm (а, white arrow). A 76-year-old patient with laryngeal cancer T4N1M0 in the right parietal region has a round-shaped hypervascular formation with clear, even contours, a wide base adjacent to the inner surface of the right parietal bone (б, yellow arrow).

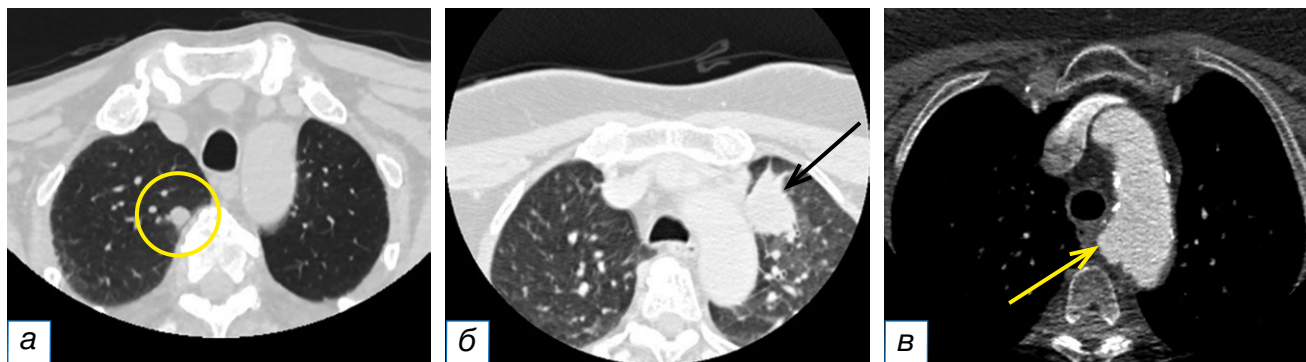


Рис. 4. Фрагменты компьютерных томограмм области головы и шеи в аксиальной плоскости (а–в). У пациентки в возрасте 71 года с диагнозом базально-клеточного рака кожи шеи слева cT1N0M0 в верхней доле правого лёгкого определяется одиночный солидный очаг округлой формы с чёткими ровными контурами мягкотканной плотности диаметром 12 мм (а, жёлтый круг). У пациентки в возрасте 68 лет с подозрением на рак левой половины гортани в верхней доле левого лёгкого визуализируется периферическое образование мягкотканной плотности с чёткими неровными контурами размером 37×28 мм (б, чёрная стрелка). У пациентки в возрасте 79 лет с подозрением на рак левой половины гортани определяется мешотчатое расширение дуги аорты по верхневнутренней её поверхности (в, жёлтая стрелка).

Fig. 4. Computed tomograms of the head and neck, axial planes (a–v). In a 71-year-old patient with basal cell skin cancer on the left side of the neck cT1N0M0, a single solid round-shaped lesion with clear, even contours of soft tissue density with a diameter of 12 mm is identified in the upper lobe of the right lung (a, yellow circle). In a 68-year-old patient with suspected cancer of the left half of the larynx, a peripheral formation of soft tissue density with clear uneven contours measuring 37×28 mm is visualized in the upper lobe of the left lung (б, black arrow). In a 79-year-old patient with suspected cancer of the left half of the larynx, a saccular expansion of the aortic arch along its internal-superior surface is detected (в, yellow arrow).

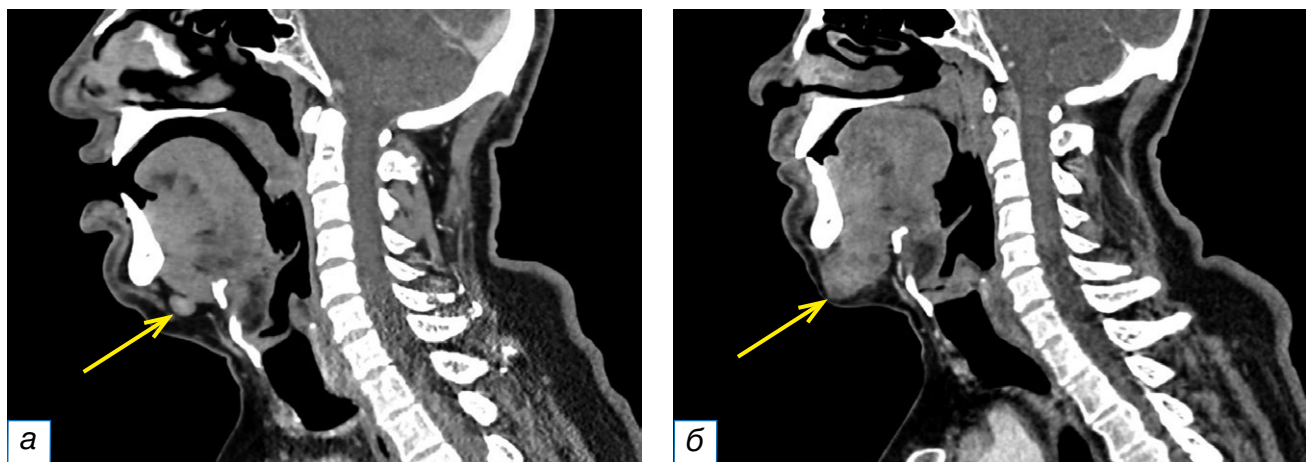


Рис. 5. Фрагменты компьютерных томограмм области головы и шеи в сагиттальной плоскости (а, б). У пациента в возрасте 63 лет с диагнозом рака красной каймы нижней губы pT3N0M0 определяется округлой формы подбородачный лимфоузел (группа Ia) с чёткими ровными контурами, неоднородно накапливающий контрастный препарат, размером до 11×9 мм (а, жёлтая стрелка). На контрольном исследовании через 3 месяца отмечается увеличение вышеописанного лимфоузла до 33×24 мм (б, жёлтая стрелка).

Fig. 5. Computed tomograms of the head and neck, sagittal planes (a, б). A 63-year-old patient with cancer of the red border of the lower lip pT3N0M0 has a round-shaped submental lymph node (group Ia) with clear, even contours, heterogeneously accumulating the contrast agent, measuring up to 11×9 mm (a, yellow arrow). A control study after 3 months showed the enlargement of the above-described lymph node to 33×24 mm (б, yellow arrow).

В 3 (4,8%) случаях отмечались изменения размеров и структуры щитовидной железы, требующие последующего ультразвукового исследования, как и патология в шейном отделе позвоночника, а именно деструктивные изменения позвонков (рис. 6).

Стоит отметить, что в 27 (43,5%) случаях первоначальные протоколы описаний не содержали разделы, упоминающие те анатомические локализации, в которых был допущен пропуск патологии, — лёгкие и средостение ($n=9$; 14,5%), головной мозг

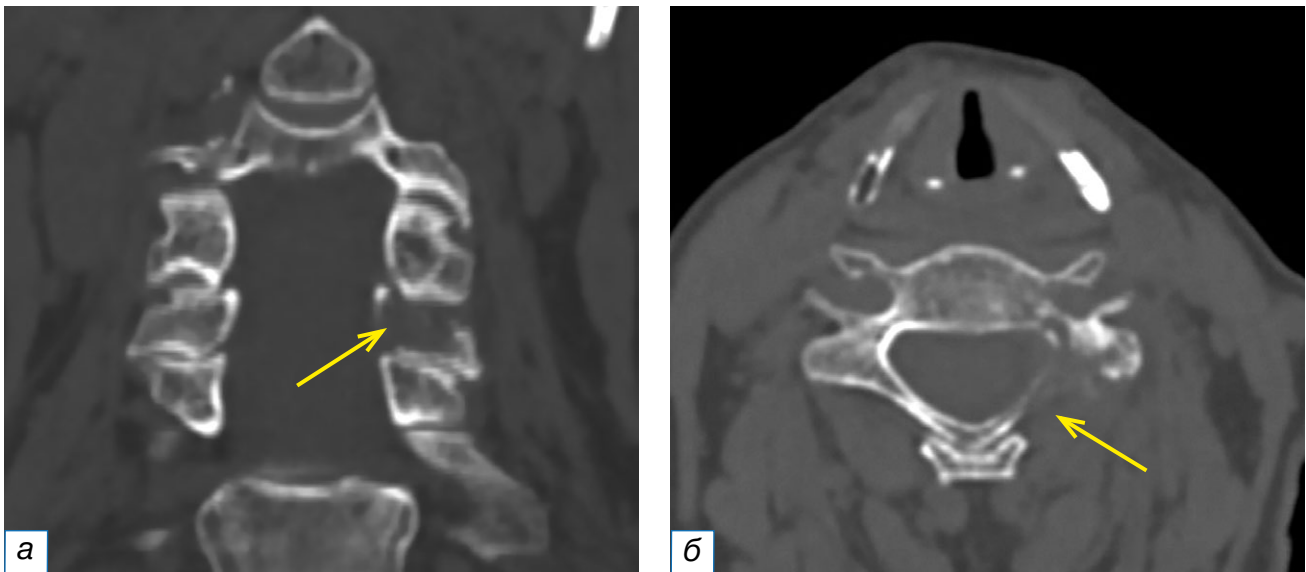


Рис. 6. Компьютерные томограммы области головы и шеи во фронтальной (а) и аксиальной (б) плоскостях. У пациентки в возрасте 67 лет с фолликулярным раком щитовидной железы определяется остеолитический очаг деструкции в левой дужке позвонка С6 (жёлтые стрелки).

Fig. 6. Computed tomograms of the head and neck, coronal (a) and axial (b) planes. A 67-year-old patient with follicular thyroid cancer has an osteolytic focus of destruction in the left arch of the C6 vertebra (yellow arrows).

($n=5$; 8,1%), височные кости ($n=5$; 8,1%), околоносовые пазухи ($n=5$; 8,1%), околоушные слюнные железы ($n=2$; 3,2%) и щитовидная железа ($n=1$; 1,6%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Самые распространённые диагностические ошибки в лучевой диагностике — это ошибки восприятия или пропуск патологии [4]. Ряд исследований показал, что ошибки встречаются в 60–80% случаев, и существует ряд факторов, который может способствовать появлению данного вида ошибки: отсутствие системности анализа изображений, прекращение поиска патологии при одной обнаруженной находке («удовлетворённость поиском»), отсутствие знаний о семиотике патологии и др. Однако в большинстве случаев природа их остаётся неясной [2, 3]. При этом для каждого лучевого исследования можно выделить так называемые слепые пятна — анатомические области, на которых чаще остальных пропускаются патологические находки [5, 6]. Так, например, при КТ органов грудной клетки к ним можно отнести верхушки лёгких, кардиодиафрагмальный угол, прикорневые области, костные структуры, ветви лёгочной артерии [7, 8]. В исследовании органов брюшной полости наиболее часто остаются незамеченными внутрибрюшные и тазовые лимфоузлы, метастатическое поражение костей скелета, проявление карциноматоза брюшины [4].

В нашем исследовании были продемонстрированы «слепые пятна», определяемые при анализе КТ области головы и шеи, к которым чаще всего относятся брахиоцефальные артерии, околоушные слюнные железы и околоносовые пазухи. В работу были включены КТ-исследования, которые выполнялись с внутривенным контрастированием с целью оценки распространённости онкологического процесса, ответа на лечение или исключения рецидива основного заболевания. В связи с этим всё внимание врача-рентгенолога было сосредоточено в первую очередь на анализе основного заболевания, которое в большинстве случаев анализируется в венозную фазу контрастирования. Но в протокол сканирования входит и артериальная фаза контрастирования, что требует, в том числе, проведения оценки состояния брахиоцефальных сосудов, даже если первичная опухоль расположена на другом уровне и не распространяется в каротидное пространство. Было показано, что наиболее часто упускается из виду гемодинамически значимый стеноз внутренних сонных артерий, который может потребовать также применения хирургических методов лечения.

Достаточно часто остаются незамеченными образования околоушных слюнных желёз, что согласуется с результатами работы, в которой оценивались «слепые пятна» при нейровизуализации головного мозга [2]. Несмотря на то, что в боль-

шинстве случаев неописанные изменения являются доброкачественными, тем не менее они требуют морфологической верификации и в ряде случаев оперативного лечения.

Патология околоносовых пазух, особенно в отсутствии акцентированных жалоб пациента, также зачастую остаётся вне поля зрения рентгенолога как при исследовании области головы и шеи, так и только головного мозга [2].

Зона сканирования при КТ головы и шеи должна распространяться от основания черепа (а иногда и включать весь череп) до дуги аорты. В связи с такой протяжённой анатомической областью высок риск пропуска патологии вне зоны первичного интереса. Соответственно, особое внимание должно уделяться интракраниальным структурам и возможным изменениям в паренхиме лёгких и средостении. Особенно это стоит учитывать, например, при первичной оценке распространённости рака гортани, ведь наиболее часто отдалённые метастазы обнаруживаются именно в лёгких [3].

КТ не является методом выбора в выявлении патологии щитовидной железы, однако требует оценки размеров и структуры и возможной рекомендации дальнейшего дообследования. Также не стоит забывать оценивать структуру костей на уровне исследования с целью исключения, в первую очередь, очагов деструкции вторичного характера, особенно, например, при наличии в анамнезе рака щитовидной или молочной железы.

Результаты представленного исследования могут быть полезны в составлении структурированных протоколов описания, или чек-листов, в которых были бы перечислены все «слепые пятна» области головы и шеи, на которые стоит обратить внимание врачу-рентгенологу при анализе соответствующего КТ-исследования. Эти знания могут быть применены также для обучения ординаторов и начинающих врачей-рентгенологов, которые имеют малый опыт анализа КТ области головы и шеи.

Ограничения исследования

Основными ограничениями исследования являются его ретроспективный характер и небольшой размер выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В каждой анатомической области тела человека есть особые «слепые пятна», наличие патологических изменений в которых врач-рентге-

нолог часто упускает из виду. Именно поэтому весьма важно знать об их наличии при анализе КТ, особенно в такой непростой зоне, как голова и шея. Данная область отличается очень сложным анатомическим строением и взаимоотношением различных органов и тканей. На любом её уровне может протекать патологический процесс, не связанный с уже известным онкологическим заболеванием и выявляемый случайно по данным КТ. В представленной статье продемонстрированы основные анатомические зоны, на которые необходимо обращать дополнительное внимание врачу-рентгенологу при анализе КТ области головы и шеи и не останавливать свой диагностический поиск после описания основного заболевания. Знание анамнеза болезни, результатов клинического осмотра пациента в совокупности с применением структурированного протокола, в котором присутствовал бы список этих анатомических зон, потенциально может привести к снижению частоты пропуска патологии при интерпретации лучевых исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Вклад авторов. В.А. Нечаев — анализ и интерпретация КТ-исследований, написание текста рукописи; А.Ю. Васильев — утверждение концепции и дизайна исследования, корректировка рукописной части 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).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study had no sponsorship.

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

Authors' contribution. V.A. Nechaev — analysis and interpretation of computed tomography studies, writing the manuscript; A.Yu. Vasiliev — approval of the concept and design studies, 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Onder O, Yarasir Y, Azizova A, et al. Errors, discrepancies and underlying bias in radiology with case examples: A pictorial review. *Insights Imaging*. 2021;12(1):51. doi: 10.1186/s13244-021-00986-8
2. Tu LH, Bokhari SA. Blind spots on CT imaging of the head: Insights from 5 years of report addenda at a single institution. *Clinical Imaging*. 2021;76:189-194. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.04.026
3. Assadsangabi R, Maralani P, Chen AF, et al. Common blind spots and interpretive errors of neck imaging. *Clinical Imaging*. 2022;82:29-37. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.10.019
4. Owens EJ, Taylor NR, Howlett DC. Perceptual type error in everyday practice. *Clinical Radiology*. 2016;71(6):593-601. doi: 10.1016/j.crad.2015.11.024
5. Graves JA, Bello HR, Rohatgi S, et al. Skull base-related lesions at routine head CT from the emergency department: Pearls, pitfalls, and lessons learned. *Radiographics*. 2019;39(4):1161-1182. doi: 10.1148/rg.2019180118
6. Kee TP, Yiin RS, Tan TJ, et al. Extracerebral anatomic blind spots in computed tomography (CT) head: A pictorial review of non-traumatic findings. *Emergency Radiology*. 2018;25(6):703-712. doi: 10.1007/s10140-018-1644-5
7. Wu CC, Khorashadi L, Abbott GF, et al. Common blind spots on chest CT: Where are they all hiding? Part 1-airways, lungs, and pleura. *Am J Roentgenol*. 2013;201(4):W533-538. doi: 10.2214/AJR.12.9354
8. Digumarthy S, Gullo R, Levesque MH, et al. Cause determination of missed lung nodules and impact of reader training and education: Simulation study with nodule insertion software. *J Canc Res Therapeutics*. 2020;16(4):780-787. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_312_17

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Нечаев Валентин Александрович, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 117152, Москва,
Загородное ш., д. 18А, стр. 7;
ORCID: 0000-0002-6716-5593;
eLibrary SPIN: 2527-0130;
e-mail: dfkz2005@gmail.com

Соавторы:

Васильев Александр Юрьевич, д-р мед. наук,
профессор, чл.-корр. РАН;
ORCID: 0000-0002-0635-4438;
eLibrary SPIN: 3519-0938;
e-mail: auv62@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Valentin A. Nechaev, MD, PhD;
address: 18A/7 Zagorodnoe highway,
117152 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-6716-5593;
eLibrary SPIN: 2527-0130;
e-mail: dfkz2005@gmail.com

Co-authors:

Alexander Yu. Vasiliev, MD, PhD, Professor,
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-0635-4438;
eLibrary SPIN: 3519-0938;
e-mail: auv62@mail.ru

СИРТУИНЫ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.М. Самойлова^{1, 2, 3}, А.А. Иванова⁴, П.П. Лактионов^{3, 5}, В.А. Кальсин^{1, 2, 4}, С.Е. Романов^{3, 5}

¹ Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта, Москва, Российская Федерация

² Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Российская Федерация

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация

⁴ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

⁵ Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Прогрессирующее снижение физиологических функций в процессе старения приводит к различным болезням, которые ложатся тяжёлым бременем на пациентов, их семьи и общество в целом. В связи с ростом средней продолжительности жизни проблемы профилактики и лечения возрастных заболеваний становятся всё более актуальными. В рамках исследований молекулярных механизмов старения значительное внимание уделяется небольшому семейству НАД⁺-зависимых деацетилаз и деацилаз, названных сиртуинами. Эти белки вовлечены в регуляцию множества внутриклеточных процессов, а нарушение их функций играет важную роль в развитии различных заболеваний, таких как нарушения метаболизма, патологии сердечно-сосудистой системы и иных внутренних органов, болезни опорно-двигательного аппарата, нейродегенерация. Интересно отметить, что активность сиртуинов в той или иной мере поддаётся модуляции под воздействием фармакологических средств, что делает их перспективной мишенью в профилактике и терапии возрастных заболеваний. Цель настоящего обзора — обобщить влияние сиртуинов на развитие и патогенез нейродегенеративных заболеваний, включая зарегистрированные клинические исследования фармакологических препаратов, воздействующих на активность сиртуинов.

Ключевые слова: сиртуины; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; ресвератрол; кверцетин; НАД.

Для цитирования:

Самойлова Е.М., Иванова А.А., Лактионов П.П., Кальсин В.А., Романов С.Е. Сиртуины в патогенетической терапии нейродегенеративных заболеваний. *Клиническая практика*. 2024;15(1):75–90. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624496>

Поступила 13.12.2023

Принята 05.03.2024

Опубликована online 25.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Сиртуины (**sir two proteins**, sirtuins) представляют собой семейство никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺)-зависимых деацетилаз, обнаруженных у всех исследованных организмов (от бактерий до позвоночных) и получивших своё название от первого обнаруженного представителя — белка Sir2 дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, ответственного за подавление транскрипции путём деацетилирования гистонов [1]. У человека и млекопитающих известно семь белков-сиртуинов размером от 250 до 750 аминокислотных остатков, обозначенных SIRT1–SIRT7 [2]. Консервативная коровая область белков-сиртуинов содержит активный центр и включает большой домен с укладкой Россмана,

ответственный за связывание НАД⁺, и малый домен, состоящий из цинксвязывающего и спирального модулей [3]. Концевые области белков определяют связывание с субстратами, различаются по длине и строению, а также могут содержать сигналы клеточной локализации и посттрансляционных модификаций [4]. Сиртуины человека демонстрируют разную внутриклеточную локализацию, что послужило основой классификации сиртуинов на ядерные (SIRT1/6/7), цитоплазматические (SIRT2) и митохондриальные (SIRT3/4/5) [5]. Однако клеточная локализация сиртуинов может изменяться в зависимости от стадии клеточного цикла, типа клеток и внешних воздействий [6–8]. Кроме того, обнаруживаются новые сплайс-изоформы сиртуи-

SIRTUINS IN THE PATHOGENETIC THERAPY OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

E.M. Samoilova^{1, 2, 3}, A.A. Ivanova⁴, P.P. Laktionov^{3, 5}, V.A. Kalsin^{1, 2, 4}, S.E. Romanov^{3, 5}

¹ Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

⁴ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

⁵ Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

The progressive decline in the physiological functions during aging leads to various diseases that place a heavy burden on patients, their families and the society as a whole. Due to the increasing average life expectancy, the problems of prevention and treatment of age-related diseases are becoming more and more relevant. As a part of the research on the regulation of the aging program, considerable attention has been focused on a small family of NAD⁺-dependent deacetylases and deacylases called sirtuins. These proteins are involved in the regulation of numerous intracellular processes, and disruption of their functions plays an important role in the development of various diseases, such as metabolic disorders, pathologies of the cardiovascular system and other organs, musculoskeletal diseases, and neurodegeneration. It is interesting to note that the activity of sirtuins can be modulated to some extent under the influence of pharmacological agents, which makes them promising targets for the prevention and therapy of age-related diseases. The aim of the current review is to summarize the effects of sirtuins on the development and pathogenesis of neurodegenerative diseases, taking into account the reported clinical trials on the pharmacologic agents affecting the sirtuins' activity.

Keywords: sirtuins; Alzheimer's disease; Parkinson disease; resveratrol; quercetin; NAD.

For citation:

Samoilova EM, Ivanova AA, Laktionov PP, Kalsin VA, Romanov SE. Sirtuins in the pathogenetic therapy of neurodegenerative diseases. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(1):75–90.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624496>

Submitted 13.12.2023

Revised 05.03.2024

Published online 25.03.2024

нов, которые могут быть лишены сигналов клеточной локализации и обладать специализированными функциями [9, 10].

Основной функцией сиртуинов является удаление посттрансляционных модификаций остатков лизина в белках. При этом все сиртуины, за исключением SIRT5, проявляют активность в отношении ацетильной модификации [11]. В отличие от других белков, SIRT5 специализируется на удалении малонильной, сукцинильной и глутарильной модификации лизина, что делает данный белок деацилазой [12, 13]. Деацилазная активность также проявляется белком SIRT4, который может удалять остатки биотина, глутарила, липоильную группу и др. [14, 15]. В свою очередь, белок SIRT6 может удалять миристильную и пальмитильную модификации в белках [16, 17]. Для сиртуинов SIRT4/6/7 описана также АДФ-рибозилтрансферазная активность, в резуль-

тате которой аденозиндифосфатрибоза из НАД⁺ переносится на остаток аргинина в белках-мишенях [18–20]. Более подробную информацию о структуре и внутриклеточных функциях белков-сиртуинов можно найти в ряде подробных обзоров [21, 22].

Семейство белков-сиртуинов играет важную роль в контроле метаболизма, воспаления, ответа на стресс, апоптоза, пролиферации, влияет на эпигенетические механизмы регуляции генной экспрессии, а также иные процессы, нарушения в которых наблюдаются в ходе старения [23]. С учётом вовлечённости в регуляцию такого многообразия процессов неудивительно, что сиртуины участвуют в патогенезе различных заболеваний, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания внутренних органов, метаболические расстройства, нарушения опорно-двигательного аппарата и нейродегенеративные заболевания [22]. Как пра-

вило, сиртуинам приписывают протективные свойства, хотя есть и исключение в виде SIRT2 [24–28]. Важно отметить, что активность сиртуинов изменяется с возрастом, а в ряде случаев оценка уровня их экспрессии даже предлагается в качестве маркеров старения или отдельных нейродегенеративных патологий. В частности, пониженный уровень SIRT1 может служить диагностическим критерием для ранней диагностики болезни Альцгеймера [29]. Кроме того, уровни белков SIRT1 и SIRT3 в сыворотке значительно снижены у пациентов со старческой немощностью [30]. В свою очередь, SIRT2 может служить маркером клеточного старения, так как его уровень повышается в клетках при необратимой утрате способности к делению [31].

В представленном обзоре мы обобщили роль сиртуинов в патогенезе таких распространённых возрастных нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Как показывают результаты экспериментов в модельных системах, изменение активности сиртуинов считается перспективным направлением в профилактике и лечении этих заболеваний, поэтому также мы будем рассматривать текущее состояние исследований, направленных на возможную фармакологическую коррекцию активности сиртуинов в терапии указанных заболеваний.

РОЛЬ СИРТУИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера является распространённым нейродегенеративным заболеванием, которое выражается в ослаблении когнитивных функций и связано с мисфолдингом, нейровоспалением и нарушением сигнальных путей [32]. Патологические изменения клеток головного мозга при болезни Альцгеймера включают отложение пептидов бета-амилоида (A β) вне нейронов (т.е. сенильные, или A β -бляшки) и внутринейрональное накопление аномальной формы тау-белка (т.е. нейрофибриллярных клубков, NFT) [33, 34]. Для объяснения возможных причин заболевания были предложены четыре основные конкурирующие гипотезы: амилоидная, холинэргическая, инфекционная и тау-гипотеза.

Согласно амилоидной гипотезе, базовой причиной заболевания являются отложения A β . Токсичные пептиды из 37–49 аминокислот — A β — возникают в результате протеолитического расщепления β - и γ -секретазами большого трансмембранного гликопротеина, называемого белком-предшественником амилоида (amyloid precursor protein, APP) [35].

Вместе с тем трансмембранный гликопротеин APP постоянно присутствует в нейронах, однако его расщепление не всегда приводит к продукции амилоидогенных пептидов. Белок SIRT1 активирует рецептор ретиноевой кислоты β (retinoic acid receptor β , RAR β) в клеточной линии нейробластомы мыши N2a, дезинтегрин и металлопротеазу ADAM10, являющуюся α -секретазой, расщепляющую APP с образованием неамилоидогенного растворимого APP α (sAPP α) [36, 37]. Напротив, SIRT2 играет негативную роль в патогенезе болезни Альцгеймера. Было показано, что SIRT2 деацетирует и вызывает индукцию ретикуллона 4B (reticulon-4B, RTN4B), который необходим для активации β -секретазы 1 и участвует в продукции амилоида [38]. С другой стороны, SIRT2 деацетирует белок APP по лизинам 132 и 134, усиливая его амилоидогенные свойства [40]. В свою очередь, ингибирование SIRT2 снижает продукцию A β и когнитивный дефицит в модели болезни Альцгеймера у мышей [38, 39].

Фосфорилирование и ацетилирование тау-белка играет важную роль в тау-индуцированной нейродегенерации при болезни Альцгеймера [37, 40]. Ацетилирование предотвращает деградацию фосфорилированного тау-белка и, следовательно, способствует его накоплению и повышению токсичности [41–44]. Белок SIRT1 может подавлять накопление гиперфосфорилированного тау-белка путём его деацетилирования у трансгенных мышей tauP301S [45]. Другое исследование показало, что SIRT1 деацетирует Beclin-1 — белок клеточной системы аутофагии, что в свою очередь стимулирует аутофагию при болезни Альцгеймера [46]. Кроме SIRT1, SIRT6 также предотвращает гиперфосфорилирование тау-белка посредством повышенной активации киназы GSK3 α/β [47]. Было показано, что сверхэкспрессия SIRT1 может уменьшать дисфункцию митохондрий и повреждение нейронов за счёт того, что регулирует активность Rho-ассоциированной киназы ROCK1 и снижает накопление A β [48]. При этом SIRT2 деацетирует α -тубулин, увеличивая тем самым фосфорилирование тау-белка и снижение аутофагии при болезни Альцгеймера [49]. Поэтому логичным шагом кажется использование активаторов SIRT1 и ингибиторов SIRT2 для уменьшения выраженности симптомов при болезни Альцгеймера. Так, показано, что ресвератрол подавляет A β -индуцированный апоптоз нейронов через активацию SIRT1 [48]. В другом исследовании лечение ресвератролом улучшило обучение и память и подавило апоптоз нервных

клеток в мышинной модели болезни Альцгеймера [50]. Аналогичным образом было обнаружено, что ресвератрол снижает уровни A β и улучшает обучение и память у мышей APP/PS1 AD [51]. Более того, показано, что активация SIRT1 способствует деградации A β в первичных астроцитах [52].

Предполагается, что возникновению и прогрессированию болезни Альцгеймера способствуют многочисленные факторы, однако именно окислительный стресс в последнее время считается одним из наиболее весомых этиологических и патогенетических факторов старения в целом и развития нейродегенеративных заболеваний и болезни Альцгеймера в частности [53]. Во многих случаях окислительный стресс способствует усилению регуляции генов, связанных с митохондриальным метаболизмом, а образующиеся активные формы кислорода (АФК) вызывают повреждения митохондриальной ДНК и других митохондриальных компонентов, вызывая дисфункцию митохондрий [54]. Другие молекулярные пути, такие как синтез и фолдинг белка [55] или аутофагия [56], также могут быть связаны с нарушениями окислительно-восстановительного гомеостаза. Таким образом, окислительный стресс как часть нейровоспаления активно участвует в развитии болезни Альцгеймера [57, 58]. Например, p53 — белок-супрессор опухолей и фактор транскрипции — транслоцируется во внутренний митохондриальный матрикс в нормальных условиях и в ответ на повреждение ДНК [59, 60]. Митохондриальный p53 образует ингибирующий комплекс с Bcl2 и Bcl-xL, что приводит к высвобождению цитохрома из митохондрий в цитозоль и активации каспаз [61], а транслокация p53 в митохондрии изменяет потенциал митохондриальной мембраны [62]. Однако A β гиперактивирует транскрипционную активность p53 при болезни Альцгеймера, делая нормальный для клеток сигнальный каскад p53 патогенным при болезни Альцгеймера [63]. Противостоит этому распространённый в мозге митохондриальный SIRT3, который оказывает ряд эффектов на функцию митохондрий, наиболее значимым из которых является подавление окислительного стресса [64, 65]. Используя систему совместного культивирования микроглии и нейральных стволовых клеток, было продемонстрировано, что A β -индуцированная активация микроглии приводит к накоплению АФК за счёт подавления SIRT3 и антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы марганца (manganese superoxide dismutase, MnSOD) в нейральных ство-

ловых клетках. Сверхэкспрессия SIRT3 в нейральных стволовых клетках обеспечивает защиту от микроглиальной цитокининдуцированной гибели нейронов [66]. Кроме того, снижение уровня SIRT3 приводит к p53-опосредованной митохондриальной дисфункции и повреждению нейронов при болезни Альцгеймера [58]. Также SIRT3 защищает нейроны от патологии A β и эксайтотоксичности, вероятно, за счёт деацетилирования многочисленных белков и нормализации функциональной активности митохондрий [25]. Белки SIRT1 и SIRT3 могут противодействовать окислительному стрессу и посредством деацетилирования транскрипционного фактора FOXO3A, который приводит к активации антиоксидантной активности MnSOD [67, 68].

РОЛЬ СИРТУИНОВ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона является распространённым возрастзависимым двигательным расстройством. Болезнь Паркинсона характеризуется прогрессирующей потерей центральных дофаминергических нейронов чёрной субстанции и появлением телец Леви, которые представляют собой цитоплазматические эозинотельные включения аномальных белковых агрегатов пресинаптического белка альфа-синуклеина [69]. Этиологическими предпосылками болезни Паркинсона считаются как генетические, так и экологические факторы [70]. Исследования последних десятилетий выявили несколько белков, связанных с патогенезом болезни Паркинсона, включая SNCA (PARK1), LRRK2 (PARK8), паркин (PARK2), PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7) и ATP13A2 (PARK9) [71, 72]. Мутации генов, кодирующих эти белки, при болезни Паркинсона тесно связаны с митохондриальными нарушениями и клеточным окислительным стрессом, приводящим к повреждению нейронов в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [72]. Вместе с тем генетические формы болезни Паркинсона составляют лишь около 10% всех случаев [73, 74]. Наряду с этим воздействие окружающей среды признано важным фактором, способствующим развитию идиопатической болезни Паркинсона. Согласно эпидемиологическим данным, воздействие факторов окружающей среды коррелирует с повышенным риском развития болезни Паркинсона [75].

Предполагается, что митохондриальная дисфункция и окислительный стресс могут играть центральную роль в нейродегенерации и гибели дофаминергических нейронов, вызванных воздей-

ствием внешних факторов [76]. В основе механизма может лежать ингибирование комплекса I цепи переноса электронов, что в свою очередь увеличивает количество АФК [77, 78]. Чёрная субстанция по сравнению с другими областями мозга более склонна к дисфункции митохондриального комплекса I, что является результатом генерации АФК в дофаминергических нейронах [79]. Следовательно, функция митохондрий, особенно её сохранение или усиление, представляет особый интерес в качестве потенциальной терапевтической мишени при болезни Паркинсона.

Среди всех сиртуинов позвоночных SIRT3 играет наиболее значимую роль в биогенезе митохондрий [64, 65]. Белок SIRT3 экспрессируется на относительно высоких уровнях в тканях с высокой окислительной способностью, включая ткани головного мозга [64, 65]. Активация SIRT3 оказывает нейропротекторное действие при болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваниях [80, 81]. Так, SIRT3, активированный икарином (icariin, ICA) — природным флавоноидным глюкозидом, оказывает нейропротекторное действие на дофаминергические нейроны в индуцированных ротеноном крысиных и клеточных моделях болезни Паркинсона [82]. Фармакологически повышенные уровни SIRT3 могут противодействовать альфа-синуклеининдуцированной митохондриальной дисфункции за счёт снижения количества олигомеров альфа-синуклеина и нормализации митохондриальной биоэнергетики [83]. Кроме того, возрастзависимое повышение уровня митохондриального окислительного стресса является одним из основных факторов потери дофаминергических нейронов чёрной субстанции при болезни Паркинсона, в том числе за счёт усиления ацетилирования и снижения активности MnSOD, что связано со снижением функции SIRT3 [81].

Белок SIRT1 регулирует активность транскрипционного коактиватора PGC-1 α , который является одним из ключевых регуляторов митохондриального биогенеза [84]. Кроме того, активация SIRT1 защищает клетки нейробластомы SH-SY5Y от токсического действия ротенона посредством подавления транскрипционного фактора NF- κ B [85]. Активация SIRT1 ресвератролом приводит также к деацетилированию ассоциированного с микротрубочками белка LC3, что в свою очередь вызывает деградацию альфа-синуклеина аутофагией в индуцированной 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (MPTP) мышинной модели болезни Паркинсона [86].

Вместе с тем накопление альфа-синуклеина способствует нарушению регуляции функции митохондрий и снижению экспрессии SIRT1 [87, 88]. В отличие от описанного выше нейропротекторного воздействия SIRT1 и SIRT3, белок SIRT2 деацетирует альфа-синуклеин по остаткам лизина 6 и 10, вызывая повышенную токсичность, а ингибирование SIRT2 защищает от гибели дофаминергических клеток на модели болезни Паркинсона [89, 90].

Вовлечённость сиртуинов в патогенез болезни Паркинсона подтверждается и молекулярно-генетическими данными. Так, была изучена ассоциация полиморфизма генов *SIRT1* и *SIRT2* с риском развития болезни Паркинсона в популяции китайских ханьцев [91]. Два полиморфизма — *rs12778366* и *rs2015* — были связаны с риском развития болезни Паркинсона, причём полиморфизм *rs2015* нарушал сайт узнавания регуляторной мРНК miR-8061 в составе 3'UTR *SIRT2* и был ассоциирован с повышенной экспрессией *SIRT2*.

МОДУЛЯТОРЫ СИРТУИНОВ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРИ БОЛЕЗНЯХ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ПАРКИНСОНА

Принимая во внимание, что сиртуины человека вовлечены в регуляцию широкого круга процессов, ответственных за развитие множества патологических состояний, внимание исследователей по всему миру нацелено на поиск методов фармакологической модуляции этих белков. С одной стороны, поскольку сиртуины являются НАД⁺-зависимыми ферментами, их активность может быть изменена путём модуляции метаболизма НАД⁺. С другой стороны, поскольку все реакции, осуществляемые сиртуинами, приводят к расщеплению НАД⁺ с высвобождением никотинамида, данное соединение может служить неконкурентным ингибитором сиртуинов. Наконец, за последние 20 лет было обнаружено почти четыре десятка малых молекул, способных модулировать активность сиртуинов и обладающих потенциальной терапевтической ценностью. Модуляторы сиртуинов являются предметом множества обзорных статей [92, 93], поэтому чтобы отразить достигнутый успех в области клинического значения сиртуинов в лечении болезней Альцгеймера и Паркинсона, далее будут рассматриваться только те из них, которые исследовались в рамках клинических испытаний по данным заболеваниям и были зарегистрированы в международной базе ClinicalTrials.gov (табл. 1) [94].

Таблица 1 / Table 1

Клинические испытания модуляторов сиртуинов в исследованиях болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, зарегистрированные в базе

ClinicalTrials.gov по состоянию на декабрь 2023 года /
Clinical trials of sirtuin modulators in Alzheimer's disease and Parkinson's disease trials registered
at ClinicalTrials.gov as of December 2023

Соединение	Идентификатор	Дата начала/завершения	Фаза	Статус	Состояние	Цель	Величина выборки; возраст (n; лет)	Режим лечения	Результаты
Никотинамид-рибозид	NCT03568968	2020-05-15/ 2024-12-31	Фаза 2	Набор участников	БП	Замедление БП	400; >35	500 мг 2 раза/день 52 нед	Не поданы
	NCT02942888	2017-11-30/ 2021-08-16	Не присвоена	Завершено	Лёгкие когнитивные нарушения	Влияние НР на уровни НАД ⁺ и функцию мозга пациентов с лёгкими когнитивными нарушениями	46; >65	250 мг-1 г в день 10 нед	Не поданы
	NCT05589766	2023-01-23/ 2024-12-31	Фаза 2	Набор участников	БП	Определение оптимальной биологической дозы НР у лиц с БП	80; 40–100	1–2 г/день 12 нед	Не поданы
	NCT04430517	2022-03-02/ 2025-04-30	Ранняя фаза 1	Набор участников	Лёгкие когнитивные нарушения/лёгкая форма БА	Изучить влияние НР на энергетический метаболизм мозга, окислительный стресс и когнитивные функции у людей с лёгкими когнитивными нарушениями и лёгкой деменцией в связи с БА	50; 55–89	250 мг НР 2 раза/день 12 нед	Не поданы
	NCT05344404	2022-04-29/ 2022-07-01	Не присвоена	Завершено	БП	Определение безопасности и переносимости НР лиц с БП	20; >35	3000 мг/день 4 нед	Не поданы
	NCT03816020	2019-03-09/ 2020-02-10	Не присвоена	Завершено	БП	Эффект приёма НР на симптомы, связанные с БП	30; >18	500 мг 2 раза/день 4 нед	Употребление НР является потенциальной нейропротекторной терапией при БП [102]
	NCT05617508	2022-11-22/ 2024-12-31	Не присвоена	Набор участников	БА	Определение оптимальной дозы НР у пациентов с БА	80; 50–85	1–3 г ежедневно в течение 12 недель	Не поданы

Таблица 1 / Table 1

Продолжение /
Continued

Соединение	Идентификатор	Дата начала/завершения	Фаза	Статус	Состояние	Цель	Величина выборки; возраст (n; лет)	Режим лечения	Результаты
Никотиновая кислота (ниацин, витамин В3), предшественник никотинамида	NCT03061474	2017-07-12/ 2022-08-30	Фаза 2	Завершено	БА/ слабые когнитивные нарушения	Проверить, может ли В3 снижать фосфорилирование тау у людей с лёгкими когнитивными нарушениями или лёгкой БА	46; >50	1,5 г 2 раза/день до 47 нед	Выложены в открытый доступ
	NCT00580931	2008-01/ 2014-07	Фаза 1 Фаза 2	Завершено	БА	Исследовать безопасность В3 и эффективность В3 при лечении БА	50; 50–95	1,5 г 2 раза/день 6 мес	Отсутствуют в открытом доступе
	NCT03808961	2020-01-01/ 2024-04-01	Не присвоена	Активно, рекрутинг не проводится	БП	Исследовать эффект 18-месячного приёма В3 на воспаление, моторные функции и немоторные симптомы у больных БП	7; >35	100 мг 2 раза/день до 18 мес	Не поданы
Ресвератрол	NCT01504854	2012-05/ 2014-03	Фаза 2	Завершено	БА	Исследовать влияние ресвератрола на маркеры развития БА	119; >50	0,5–1,5 г 1 раз/день до 12 мес	Ресвератрол снижает уровень ММР9 в спинномозговой жидкости, модулирует нейровоспаление и индуцирует адаптивный иммунитет [110]
	NCT00743743	2008-09/ 2010-12	Фаза 3	Завершено в связи с увольнением главного исследователя	БА	Оценка влияния ресвератрола на когнитивные функции и поведение у пациентов с БА лёгкой и средней степени тяжести	Нет данных; 50–90	215 мг ежедневно 52 нед	Не поданы

Таблица 1 / Table 1

Продолжение /
Continued

Соединение	Идентификатор	Дата начала/завершения	Фаза	Статус	Состояние	Цель	Величина выборки; возраст (n; лет)	Режим лечения	Результаты
Транс-ресвератрол (BIA 6-512)	NCT00678431	2008-01/2011-06	Фаза 3	Завершено	БА	Замедление прогрессии БА смесью ресвератрола, глюкозы и малата	27; 50–90	Смесь 5 г декстрозы, 5 г малата и 5 мг ресвератрола + стакан 8 унций виноградного сока 2 раза/день 1 год	Низкие пероральные дозы ресвератрола безопасны и хорошо переносятся. Интерпретация влияния на траектории клинических исходов остаётся неопределённой [120]
	NCT03093389	2005-05-11/2005-07-29	Фаза 1	Завершено	БП	Исследовать переносимость и безопасность приёма многократных доз BIA 6-512 у здоровых добровольцев	40; 18–45	25 мг, 50 мг, 100 мг и 150 мг 6 раз/день	Не поданы
	NCT03095105	2006-01-24/2006-03-02	Фаза 1	Завершено	БП	Сравнение фармакокинетического профиля BIA 6-512 у здоровых пожилых и молодых людей после однократного и повторного перорального приёма	25; >40	От 1 до 8 доз 200 мг BIA 6-512 каждые 8 ч	Не поданы
	NCT03094156	2006-04-26/2006-07-11	Фаза 1	Завершено	БП	Изучение влияния многократных доз BIA 6-512 на фармакокинетику леводопы	39; 18–45	25, 50, 75 или 100 мг (3 раза/день 5 дней) + однократная доза 200/50 мг леводопы/бенсеразида в сочетании с 200 мг энтакапона	Не поданы

Таблица 1 / Table 1

Продолжение /
Continued

Соединение	Идентифи- катор	Дата начала/ завер- шения	Фаза	Статус	Состояние	Цель	Величина выборки; возраст (n; лет)	Режим лечения	Результаты
	NCT03095092	2005-05-23/ 2005-07-07	Фаза 1	Завершено	БП	Изучение влияния приёма пищи на фармакокинетику однократной дозы 400 мг BIA 6-512 у здоровых добровольцев	24; 18–45	400 мг однократно натощак или после завтрака	Не поданы
	NCT03097211	2006-07-17/ 2006-10-20	Фаза 1	Завершено	БП	Изучение влияния многократных доз BIA 6-512 на фармакокинетику леводопы	38; 18–45	25, 50, 75 или 100 мг (3 раза/день 5 дней) + однократная доза 200/50 мг леводопы/ бенсеразида в сочетании со 150 мг небикапона	Не поданы
	NCT03091543	2004-05-04/ 2004-07-23	Фаза 1	Завершено	БП	Изучение переносимости, безопасности и фармакокинетики однократных доз BIA 6-512 и их влияния на фармакокинетику леводопы при комбинированном применении	20; 18–45	Однократная доза 25, 50, 100 или 200 мг BIA 6-512 + 100/25 мг леводопы/ бенсеразида	Не поданы
	NCT05040321	2021-12-01/ 2024-12-01	Фаза 1 Фаза 2	Набор участников	БА	Определение фармакокинетики и физиологических эффектов активатора сиртуинов MIB-626 при БА	50; 55–85	500 мг MIB-626 2 раза/день перорально	Не поданы

Таблица 1 / Table 1

Окончание /
Ending

Соединение	Идентификатор	Дата начала/завершения	Фаза	Статус	Состояние	Цель	Величина выборки; возраст (n; лет)	Режим лечения	Результаты
Кверцетин (Q)	NCT04063124	2020-02-14/ 2023-01-30	Фаза 1 Фаза 2	Завершено	БА	Исследование фармакокинетики комбинации дазатиниба + Q	5; >65	6 циклов приёма дазатиниба + Q в течение 2 дней с перерывом 14 дней	Лечение дазатинибом + кверцетином хорошо переносится пациентами [118]
	NCT04785300	2022-07-06/ 2023-12	Фаза 1 Фаза 2	Запись по приглашению	БА/ лёгкие когнитивные нарушения	Оценка безопасности и возможности совместного использования дазатиниба и Q у пациентов с лёгкими когнитивными нарушениями или БА	20; >55	6 циклов приёма 100 мг дазатиниба + 1000 мг Q 2 дня подряд с перерывом 13 дней	Не поданы
	NCT04685590	2021-12-22/ 2023-01	Фаза 1 Фаза 2	Набор участников	БА с ранним началом/лёгкие когнитивные нарушения	Оценка безопасности, применимости и эффективности комбинации дазатиниба и Q у пожилых людей с лёгкими амnestическими когнитивными нарушениями или ранней стадией БА с тау-позитивным результатом ПЭТ	48; >65	6 циклов приёма дазатиниба + Q в течение 2 дней с перерывом 13 дней	Не поданы

Примечание. БП — болезнь Паркинсона; БА — болезнь Альцгеймера; НР — никотинамидрибозид; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; Q — кверцетин.

Note. БП — Parkinson's disease; БА — Alzheimer's disease; НР — nicotinamidriboside; ПЭТ — positron emission tomography; Q — quercetin.

Никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺) является субстратом во всех реакциях, опосредованных сиртуинами. Вместе с тем это соединение известно, в первую очередь, как важнейший кофермент окислительно-восстановительных реакций [95]. Показано, что с возрастом концентрация НАД⁺ в клетках снижается, и такое снижение приводит к падению активности сиртуинов в тканях модельных животных [96–98]. Понижение уровня НАД⁺ в ходе старения было описано в некоторых тканях человека, включая мозг и спинномозговую жидкость [99–101]. Это даёт механистическую основу для объяснения роли сиртуинов в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Неудивительно, что восполнение НАД⁺ путём дополнения рациона его предшественниками, такими как никотинамидрибозид (НР) и никотинамидмононуклеотид (НМН), рассматривается в качестве возможной стратегии при лечении болезней Альцгеймера и Паркинсона. По состоянию на декабрь 2023 года на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрировано семь клинических испытаний, в которых проверяются безопасность и эффективность НР у пациентов с этими нейродегенеративными заболеваниями (см. табл. 1). Из них завершены 3 исследования, но только в одном результаты приведены в публикации, и сделан вывод о потенциальной нейропротекторной функции НР при болезни Паркинсона [102]. Кроме того, лекарство под названием MIB-626, пероральная форма микрокристаллического β-никотинамидмононуклеотида (химический вариант НМН [103]), исследуется на предмет фармакокинетики и физиологических эффектов у пациентов с болезнью Альцгеймера, однако завершение работы планируется только в 2024 году.

Ресвератрол (3,5,4'-тригидрокси-стильбен) [104] — природный растительный полифенол, обнаруженный при исследовании кардиопротекторного действия умеренного употребления вина [105]. Пионерные исследования продемонстрировали способность ресвератрола активировать SIRT1, а затем его действие было распространено на SIRT3 и SIRT5 [104, 106, 107]. Вместе с тем в настоящее время ведутся дебаты относительно того, являются ли сиртуины прямой мишенью ресвератрола в организме человека и модельных животных [108]. Хотя консенсус и не достигнут, важно отметить, что синергичные активации сиртуинов эффекты ресвератрола могут достигаться посредством множества независимых механизмов. Например, помимо сиртуинов, ресвератрол действует на широкий спектр

белков, включая ядерный фактор NF-κB, который является нативной мишенью SIRT1 [109]. Как бы то ни было, несмотря на имеющиеся противоречия, ресвератрол продолжает рассматриваться в качестве модулятора активности сиртуинов. По состоянию на декабрь 2023 года на сайте ClinicalTrials.gov было зарегистрировано 209 клинических исследований ресвератрола, из которых в 17 продолжается набор пациентов [94]. Что касается нейродегенеративных заболеваний, в трёх клинических испытаниях второй и третьей фазы проверялись безопасность и эффективность длительного (до 1 года) ежедневного применения высоких доз (до 1,5 г/сут) ресвератрола у пациентов с диагностированной болезнью Альцгеймера. Ключевым результатом можно считать то, что ресвератрол безопасен и хорошо переносится. Кроме того, в клиническом испытании NCT01504854 (до 1,5 г ресвератрола ежедневно в течение года) удалось показать, что препарат снижает уровень металлопротеиназы MMP9 — маркера нейродегенерации — в спинномозговой жидкости, модулирует нейровоспаление и индуцирует адаптивный иммунитет [110]. Ключевым недостатком ресвератрола является низкая биодоступность, поскольку соединение плохо усваивается при пероральном приёме. Эта проблема решается, в частности, путём комбинации с различными добавками или применением очищенной транс-изоформы ресвератрола (коммерческое название BIA 6-512). Последний вариант рассматривался на предмет совместимости и фармакокинетики в пяти клинических испытаниях первой фазы, в которых данный препарат применялся совместно с лекарствами против болезни Паркинсона. К сожалению, ни в одном из исследований результаты не представлены в открытом доступе. Поскольку эти исследования проводились почти 20 лет назад, можно предположить отсутствие существенного эффекта транс-ресвератрола при терапии болезни Паркинсона.

Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавонол, Q) — природный флавоноид, присутствующий во многих видах фруктов и овощей. Кверцетин был описан в качестве активатора SIRT1 практически одновременно с ресвератролом [104]. Обнаружено, что связанное с SIRT1 действие кверцетина противодействует фиброзу почек, дегенерации межпозвоночных дисков и диабетической энцефалопатии [111–113]. По состоянию на декабрь 2023 года зарегистрировано 97 клинических испытаний кверцетина. Вместе с тем исследования нейродегенеративных заболеваний сосредоточены на сенолитических свойствах квер-

цетина, т.е. на его способности снижать жизнеспособность старых (сенесцентных) клеток, неспособных к делению и продуцирующих провоспалительные факторы [114]. Было показано, что комбинация кверцетина с дазатинибом, другим препаратом, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве противоопухолевого средства при хроническом миелолейкозе и остром лимфобластном лейкозе [115], избирательно элиминирует старые клетки и демонстрирует многообещающие результаты в ряде клинических испытаний [116]. Особенность лечения сенолитиками заключается в том, что старые клетки накапливаются медленно, поэтому приём препаратов проводится короткими курсами с относительно большим перерывом. Как показано в табл. 1, в настоящий момент проводятся клинические испытания комбинации препаратов кверцетина с дазатинибом у пациентов с болезнью Альцгеймера. Применение сенолитиков в данном случае мотивировано исследованиями, связывающими накопление гиперфосфорилированного тау-белка с процессом клеточного старения [117]. Из трёх клинических испытаний завершено NCT04063124, в котором проверялись безопасность и фармакокинетика кверцетина с дазатинибом. Исследователи утверждают о хорошей переносимости соединений, однако в экспериментальную группу входило только 5 человек [118]. Вместе с тем важно отметить, что хотя сиртуины и считаются мишенями кверцетина, его сенолитические свойства, скорее всего, обусловлены плеiotропными эффектами нежелательным специфическим действием на сиртуины [116], хотя некоторые работы показывают, что способность кверцетина препятствовать старению и вызывать гибель старых клеток связана с повышением активности SIRT1 [111, 119].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних лет демонстрируют важную роль отдельных сиртуинов в развитии болезней Альцгеймера и Паркинсона. Белки SIRT1 и SIRT3 обладают выраженными нейропротекторными функциями, тогда как SIRT2 выступает их антагонистом. Участие сиртуинов в регуляции ключевых ферментов и клеточных процессов, вовлечённых в продукцию и деградацию аберрантных белков в нейронах, делает сиртуины привлекательной мишенью для терапии. Несмотря на значительные усилия по поиску соединений, способных управлять активностью сиртуинов, лишь

несколько типов препаратов достигли клинических испытаний. Важно отметить, что все исследуемые соединения обладают выраженным плеiotропным механизмом действия, поэтому на данный момент сложно сделать вывод о вкладе сиртуинов в их эффект. Можно предположить, что потенциал модуляции активности сиртуинов в подходах к терапии нейродегенеративных заболеваний ещё не исчерпан, поскольку большинство клинических испытаний не завершены, и ведётся активный поиск новых сенолитиков и индукторов сиртуинов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 22-74-10123.

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

Вклад авторов. *Е.М. Самойлова, А.А. Иванова, В.А. Кальсин* — анализ литературы, написание статьи; *С.Е. Романов* — анализ литературы, написание статьи, подготовка и описание табличных материалов; *П.П. Лактионов* — экспертиза и корректура статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The research was supported by Russian Science Foundation (project No. 22-74-10123).

Competing interests. The authors of this article confirmed that there is no conflict of interest.

Authors' contribution. *E.M. Samoilova, A.A. Ivanova, V.A. Kalsin* — literature analysis, article writing; *S.E. Romanov* — literature analysis, writing, preparation and characterization of table data; *P.P. Laktionov* — expertise and proofreading. 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Imai S, Armstrong CM, Kaeblerlein M, Guarente L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature*. 2000;403(6771): 795-800. doi: 10.1038/35001622

2. Frye RA. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;273(2):793-798. doi: 10.1006/bbrc.2000.3000
3. Moniot S, Schutkowski M, Steegborn C. Crystal structure analysis of human Sirt2 and its ADP-ribose complex. *J Struct Biol*. 2013;182(2):136-143. doi: 10.1016/j.jsb.2013.02.012
4. Feldman JL, Dittenhafer-Reed KE, Denu JM. Sirtuin catalysis and regulation. *J Biol Chem*. 2012;287(51):42419-42427. doi: 10.1074/jbc.R112.378877
5. Michishita E, Park JY, Burnes JM, et al. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT Proteins. *Mol Biol Cell*. 2005;16(10):4623-4635. doi: 10.1091/mbc.e05-01-0033
6. North BJ, Verdin E. Interphase nucleo-cytoplasmic shuttling and localization of SIRT2 during mitosis. *PLoS One*. 2007;2(8):e784. doi: 10.1371/journal.pone.0000784
7. Scher MB, Vaquero A, Reinberg D. Sirt3 is a nuclear NAD⁺-dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress. *Genes Dev*. 2007;21(8):920-928. doi: 10.1101/gad.1527307
8. Bai W, Zhang X. Nucleus or cytoplasm? The mysterious case of SIRT1's subcellular localization. *Cell Cycle*. 2016;15(24):3337-3338. doi: 10.1080/15384101.2016.1237170
9. Du Y, Hu H, Hua C, et al. Tissue distribution, subcellular localization, and enzymatic activity analysis of human SIRT5 isoforms. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;503(2):763-769. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.06.073
10. Piracha ZZ, Saeed U, Kim J, et al. An alternatively spliced sirtuin 2 isoform 5 inhibits hepatitis B virus replication from cccDNA by repressing epigenetic modifications made by histone lysine methyltransferases. *J Virol*. 2020;94(16):e00926-20. doi: 10.1128/JVI.00926-20
11. Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL, Boeke JD. The biochemistry of sirtuins. *Annu Rev Biochem*. 2006;75(1):435-465. doi: 10.1146/annurev.biochem.74.082803.133500
12. Du J, Zhou Y, Su X, et al. Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase. *Science*. 2011;334(6057):806-809. doi: 10.1126/science.1207861
13. Tan M, Peng C, Anderson KA, et al. Lysine glutarylation is a protein posttranslational modification regulated by SIRT5. *Cell Metab*. 2014;19(4):605-617. doi: 10.1016/j.cmet.2014.03.014
14. Laurent G, German NJ, Saha AK, et al. SIRT4 coordinates the balance between lipid synthesis and catabolism by repressing malonyl CoA decarboxylase. *Mol Cell*. 2013;50(5):686-698. doi: 10.1016/j.molcel.2013.05.012
15. Mathias RA, Greco TM, Oberstein A, et al. Sirtuin 4 is a lipamidase regulating pyruvate dehydrogenase complex activity. *Cell*. 2014;159(7):1615-1625. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.046
16. Jiang H, Khan S, Wang Y, et al. SIRT6 regulates TNF- α secretion through hydrolysis of long-chain fatty acyl lysine. *Nature*. 2013;496(7443):110-113. doi: 10.1038/nature12038
17. Zhang X, Spiegelman NA, Nelson OD, et al. SIRT6 regulates Ras-related protein R-Ras2 by lysine defatty-acylation. *Elife*. 2017;6:e25158. doi: 10.7554/eLife.25158
18. Haigis MC, Mostoslavsky R, Haigis KM, et al. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic β cells. *Cell*. 2006;126(5):941-954. doi: 10.1016/j.cell.2006.06.057
19. Van Meter M, Kashyap M, Rezazadeh S, et al. SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age. *Nat Commun*. 2014;5(1):5011. doi: 10.1038/ncomms6011
20. Simonet NG, Thackray JK, Vazquez BN, et al. SirT7 auto-ADP-ribosylation regulates glucose starvation response through mH2A1. *Sci Adv*. 2020;6(30):eaaz2590. doi: 10.1126/sciadv.aaz2590
21. Lin H. The enzymatic activities of sirtuins. In: *Introductory review on sirtuins in biology, aging, and disease*. Elsevier; 2018. P. 45-62. doi: 10.1016/b978-0-12-813499-3.00004-6
22. Wu QJ, Zhang TN, Chen HH, et al. The sirtuin family in health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):402. doi: 10.1038/s41392-022-01257-8
23. Wątroba M, Szukiewicz D. The role of sirtuins in aging and age-related diseases. *Adv Med Sci*. 2016;61(1):52-62. doi: 10.1016/j.advms.2015.09.003
24. She DT, Wong LJ, Baik SH, Arumugam TV. SIRT2 inhibition confers neuroprotection by downregulation of FOXO3a and mapk signaling pathways in ischemic stroke. *Mol Neurobiol*. 2018;55(12):9188-9203. doi: 10.1007/s12035-018-1058-0
25. Perone I, Ghena N, Wang J, et al. Mitochondrial SIRT3 deficiency results in neuronal network hyperexcitability, accelerates age-related A β pathology, and renders neurons vulnerable to A β toxicity. *Neuromolecular Med*. 2023;25(1):27-39. doi: 10.1007/s12017-022-08713-2
26. Godoy JA, Zolezzi JM, Braidly N, Inestrosa NC. Role of Sirt1 during the ageing process: Relevance to protection of synapses in the brain. *Mol Neurobiol*. 2014;50(3):744-756. doi: 10.1007/s12035-014-8645-5
27. Jung ES, Choi H, Song H, et al. p53-dependent SIRT6 expression protects A β 42-induced DNA damage. *Sci Rep*. 2016;6(1):25628. doi: 10.1038/srep25628
28. Diaz-Cañestro C, Merlini M, Bonetti NR, et al. Sirtuin 5 as a novel target to blunt blood-brain barrier damage induced by cerebral ischemia/reperfusion injury. *Int J Cardiol*. 2018;260:148-155. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.060
29. Kumar R, Chatterjee P, Sharma PK, et al. Sirtuin1: A promising serum protein marker for early detection of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2013;8(4):e61560. doi: 10.1371/journal.pone.0061560
30. Kumar R, Mohan N, Upadhyay AD, et al. Identification of serum sirtuins as novel noninvasive protein markers for frailty. *Aging Cell*. 2014;13(6):975-980. doi: 10.1111/ace.12260
31. Anwar T, Khosla S, Ramakrishna G. Increased expression of SIRT2 is a novel marker of cellular senescence and is dependent on wild type p53 status. *Cell Cycle*. 2016;15(14):1883-1897. doi: 10.1080/15384101.2016.1189041
32. Scheltens P, de Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-1590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4
33. Hanseeuw BJ, Betensky RA, Jacobs HI, et al. Association of amyloid and tau with cognition in preclinical alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2019;76(8):915-924. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1424
34. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
35. Chen G, Xu T, Yan Y, et al. Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin*. 2017;38(9):1205-1235. doi: 10.1038/aps.2017.28
36. Lee HR, Shin HK, Park SY, et al. Cilostazol suppresses β -amyloid production by activating a disintegrin and metalloproteinase 10 via the upregulation of SIRT1-coupled retinoic acid receptor- β . *J Neurosci Res*. 2014;92(11):1581-1590. doi: 10.1002/jnr.23421
37. Guo J, Cheng J, North BJ, Wei W. Functional analyses of major cancer-related signaling pathways in Alzheimer's disease etiology. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2017;1868(2):341-358. doi: 10.1016/j.bbcan.2017.07.001
38. Wang Y, Yang J, Hong TT, et al. RTN4B-mediated suppression of Sirtuin 2 activity ameliorates β -amyloid pathology and cognitive impairment in Alzheimer's disease mouse model. *Aging Cell*. 2020;19(8):e13194. doi: 10.1111/ace.13194
39. Bai N, Li N, Cheng R, et al. Inhibition of SIRT2 promotes APP acetylation and ameliorates cognitive impairment in APP/PS1 transgenic mice. *Cell Rep*. 2022;40(2):111062. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111062
40. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(1):22-35. doi: 10.1038/nrn.2015.1
41. Min SW, Cho SH, Zhou Y, et al. Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy. *Neuron*. 2010;67(6):953-966. doi: 10.1016/j.neuron.2010.08.044

42. Cohen TJ, Guo JL, Hurtado DE, et al. The acetylation of tau inhibits its function and promotes pathological tau aggregation. *Nat Commun.* 2011;2(1):252. doi: 10.1038/ncomms1255
43. Min SW, Chen X, Tracy TE, et al. Critical role of acetylation in tau-mediated neurodegeneration and cognitive deficits. *Nat Med.* 2015;21(10):1154-1162. doi: 10.1038/nm.3951
44. Tracy TE, Sohn PD, Minami SS, et al. Acetylated tau obstructs KIBRA-mediated signaling in synaptic plasticity and promotes tauopathy-related memory loss. *Neuron.* 2016;90(2):245-260. doi: 10.1016/j.neuron.2016.03.005
45. Min SW, Sohn PD, Li Y, et al. SIRT1 deacetylates tau and reduces pathogenic tau spread in a mouse model of tauopathy. *J Neurosci.* 2018;38(15):3680-3688. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2369-17.2018
46. Esteves AR, Filipe F, Magalhães JD, et al. The role of beclin-1 acetylation on autophagic flux in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2019;56(8):5654-5670. doi: 10.1007/s12035-019-1483-8
47. Kalusi S, Portillo M, Besnard A, et al. Neuroprotective functions for the histone deacetylase SIRT6. *Cell Rep.* 2017;18(13):3052-3062. doi: 10.1016/j.celrep.2017.03.008
48. Feng X, Liang N, Zhu D, et al. Resveratrol inhibits β -amyloid-induced neuronal apoptosis through regulation of SIRT1-ROCK1 signaling pathway. *PLoS One.* 2013;8(3):e59888. doi: 10.1371/journal.pone.0059888
49. Esteves AR, Palma AM, Gomes R, et al. Acetylation as a major determinant to microtubule-dependent autophagy: Relevance to Alzheimer's and Parkinson disease pathology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(8):2008-2023. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.11.014
50. Wang X, Ma S, Yang B, et al. Resveratrol promotes hUC-MSCs engraftment and neural repair in a mouse model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res.* 2018;339:297-304. doi: 10.1016/j.bbr.2017.10.032
51. Cao K, Dong YT, Xiang J, et al. The neuroprotective effects of SIRT1 in mice carrying the APP/PS1 double-transgenic mutation and in SH-SY5Y cells over-expressing human APP670/671 may involve elevated levels of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Aging (Albany NY).* 2020;12(2):1792-1807. doi: 10.18632/aging.102713
52. Li MZ, Zheng LJ, Shen J, et al. SIRT1 facilitates amyloid beta peptide degradation by upregulating lysosome number in primary astrocytes. *Neural Regen Res.* 2018;13(11):2005. doi: 10.4103/1673-5374.239449
53. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol.* 2018;14:450-464. doi: 10.1016/j.redox.2017.10.014
54. Bhat AH, Dar KB, Anees S, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases: A mechanistic insight. *Biomed Pharmacother.* 2015;74:101-110. doi: 10.1016/j.biopha.2015.07.025
55. Eletto D, Chevet E, Argon Y, Appenzeller-Herzog C. Redox controls UPR to control redox. *J Cell Sci.* 2014;127(Pt 17):3649-3658. doi: 10.1242/jcs.153643
56. Peña-Oyarzun D, Bravo-Sagua R, Diaz-Vega A, et al. Autophagy and oxidative stress in non-communicable diseases: A matter of the inflammatory state? *Free Radic Biol Med.* 2018;124:61-78. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.084
57. Llanos-González E, Henares-Chavarino AA, Pedrero-Prieto CM, et al. Interplay between mitochondrial oxidative disorders and proteostasis in Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2020;13:1444. doi: 10.3389/fnins.2019.01444
58. Lee J, Kim Y, Liu T, et al. SIRT3 deregulation is linked to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Aging Cell.* 2018;17(1):e12679. doi: 10.1111/ace1.12679
59. Marchenko ND, Zaika A, Moll UM. Death signal-induced localization of p53 protein to mitochondria. *J Biol Chem.* 2000;275(21):16202-16212. doi: 10.1074/jbc.275.21.16202
60. Mahyar-Roemer M, Fritzsche C, Wagner S, et al. Mitochondrial p53 levels parallel total p53 levels independent of stress response in human colorectal carcinoma and glioblastoma cells. *Oncogene.* 2004;23(37):6226-6236. doi: 10.1038/sj.onc.1207637
61. Mihara M, Erster S, Zaika A, et al. p53 has a direct apoptogenic role at the mitochondria. *Mol Cell.* 2003;11(3):577-590. doi: 10.1016/s1097-2765(03)00050-9
62. Zhao Y, Chaiswing L, Velez JM, et al. p53 translocation to mitochondria precedes its nuclear translocation and targets mitochondrial oxidative defense protein-manganese superoxide dismutase. *Cancer Res.* 2005;65(9):3745-3750. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3835
63. Ohyagi Y, Asahara H, Chui DH, et al. Intracellular A β 42 activates p53 promoter: A pathway to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2005;19(2):255-257. doi: 10.1096/fj.04-2637fje
64. Ansari A, Rahman MS, Saha SK, et al. Function of the SIRT3 mitochondrial deacetylase in cellular physiology, cancer, and neurodegenerative disease. *Aging Cell.* 2017;16(1):4-16. doi: 10.1111/ace1.12538
65. Meng H, Yan WY, Lei YH, et al. SIRT3 regulation of mitochondrial quality control in neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:313. doi: 10.3389/fnagi.2019.00313
66. Jiang DQ, Wang Y, Li MX, et al. SIRT3 in neural stem cells attenuates microglia activation-induced oxidative stress injury through mitochondrial pathway. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:7. doi: 10.3389/fncel.2017.00007
67. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science.* 2004;303(5666):2011-2015. doi: 10.1126/science.1094637
68. Rangarajan P, Karthikeyan A, Lu J, et al. Sirtuin 3 regulates Foxo3a-mediated antioxidant pathway in microglia. *Neuroscience.* 2015;311:398-414. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.10.048
69. Braak H, del Tredici K. Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: Separating the wheat from the chaff. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(s1):S71-S85. doi: 10.3233/JPD-179001
70. Gerlach M, Double KL, Ben-Shachar D, et al. Neuromelanin and its interaction with iron as a potential risk factor for dopaminergic neurodegeneration underlying Parkinson's disease. *Neurotox Res.* 2003;5(1-2):35-44. doi: 10.1007/BF03033371
71. Klein C, Westerberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(1):a008888-a008888. doi: 10.1101/cshperspect.a008888
72. Kim C, Alcalay R. Genetic forms of Parkinson's disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):135-146. doi: 10.1055/s-0037-1601567
73. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(8):795-808. doi: 10.1136/jnnp-2019-322338
74. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(1):1-12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002
75. Nandipati S, Litvan I. Environmental exposures and Parkinson's disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(9):881. doi: 10.3390/ijerph13090881
76. Trancikova A, Tsika E, Moore DJ. Mitochondrial dysfunction in genetic animal models of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal.* 2012;16(9):896-919. doi: 10.1089/ars.2011.4200
77. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res.* 2017;39(1):73-82. doi: 10.1080/01616412.2016.1251711
78. Stajic D, Selakovic D, Jovicic N, et al. The role of galectin-3 in modulation of anxiety state level in mice. *Brain Behav Immun.* 2019;78:177-187. doi: 10.1016/j.bbi.2019.01.019
79. Chinta SJ, Andersen JK. Redox imbalance in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1780(11):1362-1367. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.02.005
80. Anamika KA, Acharjee P, Acharjee A, Trigun SK. Mitochondrial SIRT3 and neurodegenerative brain disorders. *J Chem Neuroanat.* 2019;95:43-53. doi: 10.1016/j.jchemneu.2017.11.009
81. Shi H, Deng HX, Gius D, et al. Sirt3 protects dopaminergic neurons from mitochondrial oxidative stress. *Hum Mol Genet.* 2017;26(10):1915-1926. doi: 10.1093/hmg/ddx100
82. Zeng R, Wang X, Zhou Q, et al. Icaritin protects rotenone-induced neurotoxicity through induction of SIRT3. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;379:114639. doi: 10.1016/j.taap.2019.114639

83. Park JH, Burgess JD, Farooqi AH, et al. Alpha-synuclein-induced mitochondrial dysfunction is mediated via a sirtuin 3-dependent pathway. *Mol Neurodegener.* 2020;15(1):5. doi: 10.1186/s13024-019-0349-x
84. Uittenbogaard M, Chiaramello A. Mitochondrial biogenesis: A therapeutic target for neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases. *Curr Pharm Des.* 2014;20(35): 5574-5593. doi: 10.2174/1381612820666140305224906
85. Singh P, Hanson PS, Morris CM. SIRT1 ameliorates oxidative stress induced neural cell death and is down-regulated in Parkinson's disease. *BMC Neurosci.* 2017;18(1): 46. doi: 10.1186/s12868-017-0364-1
86. Guo YJ, Dong SY, Cui XX, et al. Resveratrol alleviates MPTP-induced motor impairments and pathological changes by autophagic degradation of α -synuclein via SIRT1-deacetylated LC3. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(10):2161-2175. doi: 10.1002/mnfr.201600111
87. Valdinocci D, Simões RF, Kovarova J, et al. Intracellular and intercellular mitochondrial dynamics in Parkinson's disease. *Front Neurosci.* 2019;13:930. doi: 10.3389/fnins.2019.00930
88. Tang BL. Sirt1 and the mitochondria. *Mol Cells.* 2016;39(2): 87-95. doi: 10.14348/molcells.2016.2318
89. De Oliveira RM, Vicente Miranda H, Francelle L, et al. The mechanism of sirtuin 2--mediated exacerbation of alpha-synuclein toxicity in models of Parkinson disease. *PLoS Biol.* 2017;15(3):e2000374. doi: 10.1371/journal.pbio.2000374
90. Outeiro TF, Kontopoulos E, Altmann SM, et al. Sirtuin 2 inhibitors rescue α -synuclein-mediated toxicity in models of Parkinson's disease. *Science.* 2007;317(5837):516-519. doi: 10.1126/science.1143780
91. Chen X, Mai H, Cai Y, et al. Rs2015 polymorphism in miRNA target site of sirtuin2 gene is associated with the risk of Parkinson's disease in chinese han population. *Biomed Res Int.* 2019;2019:1498034. doi: 10.1155/2019/1498034
92. Carafa V, Rotili D, Forgione M, et al. Sirtuin functions and modulation: From chemistry to the clinic. *Clin Epigenetics.* 2016;8(1):61. doi: 10.1186/s13148-016-0224-3
93. Wang Y, He J, Liao M, et al. An overview of sirtuins as potential therapeutic target: Structure, function and modulators. *Eur J Med Chem.* 2019;161:48-77. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.028
94. Tse T, Williams RJ, Zarin DA. Reporting "basic results" in ClinicalTrials.gov. *Chest.* 2009;136(1):295-303. doi: 10.1378/chest.08-3022
95. Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, Verdin E. NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(2):119-141. doi: 10.1038/s41580-020-00313-x
96. Ramsey KM, Mills KF, Satoh A, Imai S. Age-associated loss of Sirt1-mediated enhancement of glucose-stimulated insulin secretion in beta cell-specific Sirt1-overexpressing (BESTO) mice. *Aging Cell.* 2008;7(1):78-88. doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00355.x
97. Gomes AP, Price NL, Ling AJ, et al. Declining NAD⁺ induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell.* 2013;155(7):1624-1638. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.037
98. Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell.* 2013;153(7):1448-1460. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.027
99. Bagga P, Hariharan H, Wilson NE, et al. Single-voxel 1H MR spectroscopy of cerebral nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) in humans at 7T using a 32-channel volume coil. *Magn Reson Med.* 2020;83(3):806-814. doi: 10.1002/mrm.27971
100. Zhu XH, Lu M, Lee BY, et al. In vivo NAD assay reveals the intracellular NAD contents and redox state in healthy human brain and their age dependences. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(9):2876-2881. doi: 10.1073/pnas.1417921112
101. Guest J, Grant R, Mori TA, Croft KD. Changes in oxidative damage, inflammation and [NAD(H)] with age in cerebrospinal fluid. *PLoS One.* 2014;9(1):e85335. doi: 10.1371/journal.pone.0085335
102. Brakedal B, Dölle C, Riemer F, et al. The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease. *Cell Metab.* 2022; 34(3):396-407.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2022.02.001
103. Pencina KM, Lavu S, dos Santos M, et al. MIB-626, an oral formulation of a microcrystalline unique polymorph of β -nicotinamide mononucleotide, increases circulating nicotinamide adenine dinucleotide and its metabolome in middle-aged and older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2023;78(1):90-96.
104. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature.* 2003;425(6954):191-196. doi: 10.1038/nature01960
105. Bertelli AA, Giovannini L, Giannessi D, et al. Antiplatelet activity of synthetic and natural resveratrol in red wine. *Int J Tissue React.* 1995;17(1):1-3.
106. Chen T, Li J, Liu J, et al. Activation of SIRT3 by resveratrol ameliorates cardiac fibrosis and improves cardiac function via the TGF- β /Smad3 pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;308(5):H424-H434. doi: 10.1152/ajpheart.00454.2014
107. Gertz M, Nguyen GT, Fischer F, et al. A molecular mechanism for direct sirtuin activation by resveratrol. *PLoS One.* 2012;7(11):e49761. doi: 10.1371/journal.pone.0049761
108. Pezzuto JM. Resveratrol: Twenty years of growth, development and controversy. *Biomol Ther (Seoul).* 2019;27(1):1-14. doi: 10.4062/biomolther.2018.176
109. Ren Z, Wang L, Cui J, et al. Resveratrol inhibits NF- κ B signaling through suppression of p65 and I κ B kinase activities. *Pharmazie.* 2013;68(8):689-694.
110. Moussa C, Hebron M, Huang X, et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):1. doi: 10.1186/s12974-016-0779-0
111. Liu T, Yang Q, Zhang X, et al. Quercetin alleviates kidney fibrosis by reducing renal tubular epithelial cell senescence through the SIRT1/PINK1/mitophagy axis. *Life Sci.* 2020;257:118116. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118116
112. Hu T, Lu X, Shi J, et al. Quercetin protects against diabetic encephalopathy via SIRT1/NLRP3 pathway in db/db mice. *J Cell Mol Med.* 2020;24(6):3449-3459. doi: 10.1111/jcmm.15026
113. Dong J, Zhang X, Zhang L, et al. Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and inflammation in mice: A mechanism including AMPK α 1/SIRT1. *J Lipid Res.* 2014;55(3):363-374. doi: 10.1194/jlr.M038786
114. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol.* 2013;15(8):978-990. doi: 10.1038/ncb2784
115. Keating GM. Dasatinib: A review in chronic myeloid leukaemia and Ph⁺ acute lymphoblastic leukaemia. *Drugs.* 2017;77(1): 85-96. doi: 10.1007/s40265-016-0677-x
116. Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: The path to the clinic. *Nat Med.* 2022;28(8): 1556-1568. doi: 10.1038/s41591-022-01923-y
117. Musi N, Valentine JM, Sickora KR, et al. Tau protein aggregation is associated with cellular senescence in the brain. *Aging Cell.* 2018;17(6):e12840. doi: 10.1111/acer.12840
118. Gonzales MM, Garbarino VR, Kautz TF, et al. Senolytic therapy in mild Alzheimer's disease: A phase 1 feasibility trial. *Nat Med.* 2023;29(10):2481-2488. doi: 10.1038/s41591-023-02543-w
119. Zoico E, Nori N, Darra E, et al. Senolytic effects of quercetin in an in vitro model of pre-adipocytes and adipocytes induced senescence. *Sci Rep.* 2021;11(1):23237. doi: 10.1038/s41598-021-02544-0

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Романов Станислав Евгеньевич, канд. биол. наук;
адрес: Россия, 630090, Новосибирск, ул. Ляпунова, д. 1;
ORCID: 0000-0002-5989-5756;
eLibrary SPIN: 3387-6944;
e-mail: s.romanov@g.nsu.ru

Соавторы:

Самойлова Екатерина Михайловна;
ORCID: 0000-0002-0485-6581;
eLibrary SPIN: 3014-6243;
e-mail: samoyket@gmail.com

Иванова Алина Андреевна;
ORCID: 0009-0009-5266-9201;
e-mail: Alina.iva2000@mail.ru

Лактионов Петр Павлович, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-2174-6496;
eLibrary SPIN: 7579-3460;
e-mail: laktionov@mcb.nsc.ru

Кальсин Владимир Анатольевич;
ORCID: 0000-0003-2705-3578;
eLibrary SPIN: 1046-8801;
e-mail: vkalsin@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Stanislav E. Romanov, PhD;
address: 1 Lyapunova street, 630090 Novosibirsk, Russia;
ORCID: 0000-0002-5989-5756;
eLibrary SPIN: 3387-6944;
e-mail: s.romanov@g.nsu.ru

Co-authors:

Ekaterina M. Samoilova;
ORCID: 0000-0002-0485-6581;
eLibrary SPIN: 3014-6243;
e-mail: samoyket@gmail.com

Alina A. Ivanova;
ORCID: 0009-0009-5266-9201;
e-mail: Alina.iva2000@mail.ru

Petr P. Laktionov, PhD;
ORCID: 0000-0003-2174-6496;
eLibrary SPIN: 7579-3460;
e-mail: laktionov@mcb.nsc.ru

Vladimir A. Kalsin;
ORCID: 0000-0003-2705-3578;
eLibrary SPIN: 1046-8801;
e-mail: vkalsin@mail.ru

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В РАЗВИТИИ И ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

Д.А. Мустафина¹, А.Н. Багаутдинова¹, М.М. Зинатуллина¹, Н.А. Горбунов², Э.Т. Зайнетдинова¹,
Д.И. Бухарметова¹, Д.Ю. Леонов³, А.Г. Пирмагомедова⁴, А.Е. Чернышова¹, М.П. Марханос⁵,
А.Г. Абгарян⁶, А.С. Арустамян⁷, К.С. Чавро⁸, Ф. Мирзоджонова⁹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁵ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

⁶ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁸ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

⁹ Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Заболеваемость и распространённость онкологических заболеваний, которые находятся на втором месте по частоте причин смерти, неуклонно растёт среди населения Российской Федерации. Достижения в области трансляционной медицины, включая иммунотерапию, произвели революцию в стратегиях лечения онкологических заболеваний. Особенный прорыв был достигнут в двух областях иммунотерапии, которые модернизировали лечение рака, — химерных Т-клеточных рецепторов и антител, известных как ингибиторы иммунных контрольных точек, блокирующие цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4), белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1). Ингибиторы иммунных контрольных точек усиливают иммунный ответ опухоли и могут вызывать неблагоприятные последствия в результате гиперактивации Т-клеток. В свою очередь, иммуносупрессивные препараты, которые часто назначаются для смягчения побочных эффектов, связанных с ингибиторами иммунных контрольных точек, являются фактором риска развития инфекционных процессов. Цель обзора — проанализировать специальную научную литературу о возможных взаимосвязях между ингибиторами иммунных контрольных точек и риском развития инфекций, а также рассмотреть возможные преимущества ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве средства лечения различных типов инфекций, включая вирусные, паразитарные и грибковые, а также сепсиса. Хотя ингибиторы иммунных контрольных точек продемонстрировали способность значительно продлевать продолжительность жизни пациентов с запущенными онкологическими заболеваниями, они часто приводят к нежелательным явлениям, требующим лечения иммуносупрессивными препаратами, включая кортикостероиды, антифактор некроза опухоли и другие биологические агенты. Общее воздействие ингибиторов иммунных контрольных точек на инфекции у людей остаётся недостаточно изученным. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять основные механизмы иммунологического воздействия ингибиторов иммунных контрольных точек на различные типы инфекций, которые в некоторых случаях могут быть полезными.

Ключевые слова: иммунные контрольные точки; инфекция; инфекционный процесс; онкология; рак; ингибиторы иммунных контрольных точек; вирус иммунодефицита человека; ВИЧ; гепатит С; гепатит В; туберкулёз.

Для цитирования:

Мустафина Д.А., Багаутдинова А.Н., Зинатуллина М.М., Горбунов Н.А., Зайнетдинова Э.Т., Бухарметова Д.И., Леонов Д.Ю., Пирмагомедова А.Г., Чернышова А.Е., Марханос М.П., Абгарян А.Г., Арустамян А.С., Чавро К.С., Мирзоджонова Ф. Роль ингибиторов иммунных контрольных точек в развитии и лечении инфекционных процессов. Клиническая практика. 2024;15(1):91–106. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract627504>

Поступила 26.02.2024

Принята 02.03.2024

Опубликована online 25.03.2024

THE ROLE OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN THE DEVELOPMENT AND TREATMENT OF INFECTIOUS PROCESSES

D.A. Mustafina¹, A.N. Bagautdinova¹, M.M. Zinatullina¹, N.A. Gorbunov², E.T. Zainetdinova¹,
D.I. Bukharmetova¹, D.Yu. Leonov³, A.G. Pirmagomedova⁴, A.E. Chernyshova¹,
M.P. Markhanos⁵, A.G. Abgaryan⁶, A.S. Arustamyan⁷, K.S. Chavro⁸, F. Mirzjonova⁹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

⁵ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁶ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁸ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁹ National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow,
Russian Federation

ABSTRACT

The incidence and prevalence of oncological diseases, which are the second most frequent cause of death, is steadily increasing among the population of the Russian Federation. The advances in translational medicine, including immunotherapy, have revolutionized the cancer treatment strategies. A particular breakthrough has been achieved in two areas of immunotherapy that have modernized the cancer treatment: chimeric T-cell receptors and antibodies known as immune checkpoint inhibitors, which block cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein-1 (PD-1) and ligand programmed cell death receptor (PD-L1). Immune checkpoint inhibitors enhance the immune response of the tumor and can cause adverse effects as a result of hyperactivation of T cells. In turn, immunosuppressive drugs, which are often prescribed to mitigate the side effects associated with immune checkpoint inhibitors, are a risk factor for the development of infectious processes. The purpose of this review is to analyze the possible relationships between immune checkpoint inhibitors and the risk of infection, as well as to discuss the possible benefits of immune checkpoint inhibitors as a treatment for various types of infections, including viral, parasitic and fungal infections, as well as sepsis. Although immune checkpoint inhibitors have demonstrated the ability to significantly increase the life expectancy of patients with advanced cancer, they often lead to adverse events, which often require a treatment with immunosuppressive drugs, including corticosteroids, anti-TNF and other biological agents. The overall effect of immune checkpoint inhibitors on human infections remains poorly understood. Further research is needed to understand the basic mechanisms of the immunological effects of immune checkpoint inhibitors on various types of infections, since in some cases such effects may be beneficial.

Keywords: immune checkpoints; infection; infectious process; oncology; cancer; immune checkpoint inhibitors; human immunodeficiency virus; HIV; hepatitis C; hepatitis B; tuberculosis.

For citation:

Mustafina DA, Bagautdinova AN, Zinatullina MM, Gorbunov NA, Zainetdinova ET, Bukharmetova DI, Leonov DYu, Pirmagomedova AG, Chernyshova AE, Markhanos MP, Abgaryan AG, Arustamyan AS, Chavro KS, Mirzjonova F. The role of immune checkpoint inhibitors in the development and treatment of infectious processes. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(1):91–106.
doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract627504>

Submitted 26.02.2024

Revised 02.03.2024

Published online 25.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость и распространённость онкологических заболеваний, которые находятся на втором месте по частоте причин смерти, неуклонно растут среди населения Российской Федерации [1]. В 2022 году в Российской Федерации было выявлено 624 835 новых случаев злокачественных новообразований, что на 7,6% выше, чем в 2021 году [2]. Показатель распространённости злокачественных новообразований в массиве населения России в 2022 году составил 2742,4 на 100 тыс. населения, прирост показателя за 10 лет — 33,9% [2]. В 2022 году во всём мире было зарегистрировано 20 млн новых случаев злокачественных новообразований, и, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, к 2050 году эта цифра вырастет на 77% и достигнет 35 млн [3].

Достижения в области трансляционной медицины, включая иммунотерапию, произвели революцию в стратегиях лечения онкологических заболеваний. Использование терапевтического потенциала адаптивного иммунитета получило признание к концу прошлого столетия, когда было продемонстрировано, что применение высоких доз рекомбинантного интерлейкина-2 (IL-2) было полезным для отдельных пациентов с метастатической меланомой и почечно-клеточным раком [4, 5].

Особенный прорыв был достигнут в двух областях иммунотерапии, которые модернизировали лечение рака, — химерные Т-клеточные рецепторы и антитела, известные как ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), блокирующие цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4), белок запрограммированной клеточной гибели-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (programmed death-ligand 1, PD-L1) [6]. В 2018 году Джеймс Эллисон (James Allison) и Тасуку Хондзё (Tasuku Honjo) были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за свои инновационные открытия, указывающие на преимущество ингибирования негативной иммунной регуляции, вызванной целенаправленной блокадой PD-1 и CTLA-4 [7]. Это стало поворотным моментом в иммунотерапии рака благодаря значительному терапевтическому преимуществу блокады ИКТ при различных типах рака, включая рак лёгких, меланому, почечно-клеточный рак и рак поджелудочной железы [8].

Ингибиторы ИКТ усиливают иммунный ответ опухоли и могут вызывать неблагоприятные по-

следствия в результате гиперактивации Т-клеток [9]. В свою очередь, иммуносупрессивные препараты, которые часто назначаются для смягчения побочных эффектов, связанных с ингибиторами ИКТ, являются фактором риска развития инфекционных процессов [10].

Цель обзора — проанализировать литературу о возможных взаимосвязях между ингибиторами ИКТ и риском развития инфекций, а также рассмотреть возможные преимущества ингибиторов ИКТ в качестве средства лечения различных типов инфекций, включая вирусные, паразитарные и грибковые, а также сепсиса.

Алгоритм поиска публикаций

Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed и eLibrary. Алгоритм поиска публикаций включал в себя использование следующих ключевых слов и их сочетаний на русском и английском языках: «ингибиторы иммунных контрольных точек», «иммунные контрольные точки», «инфекционные заболевания», «оппортунистические инфекции», «злокачественные новообразования», «побочные эффекты», «ВИЧ-инфекция», «гепатит В», «гепатит С», «вирус Джона Каннингема», «прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия», «immune checkpoint inhibitors», «immune chekpoint», «infectious diseases», «opportunistic infections», «malignant neoplasms», «adverse effects», «HIV infection», «hepatitis B», «hepatitis C», «John Cunningham virus», «progressive multifocal leukoencephalopathy». Авторы независимо друг от друга анализировали названия и аннотации статей, после чего извлекали полный текст релевантных исследований. В обзор включались экспериментальные и клинические исследования, соответствующие теме настоящего обзора, опубликованные на русском и английском языках.

Отбор публикаций осуществляли в соответствии с рекомендациями PRISMA. Все соответствующие статьи, опубликованные до января 2024 года, были включены в настоящий обзор. В результате поиска было извлечено 4350 публикаций из PubMed и 357 публикаций из eLibrary. Дубликаты и неполнотекстовые версии статей были исключены. Публикации оценивались на соответствие следующим критериям включения: исследование опубликовано на русском или английском языке, в исследовании описывается влияние ИКТ на иммунитет человека и в эксперименте.

Авторы независимо друг от друга оценили названия и аннотации всех выявленных публикаций. Полный текст потенциально подходящих публикаций вычитывался для окончательного отбора. Разногласия между авторами разрешались путём консенсуса. Алгоритм поиска представлен на рис. 1.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Молекулы ИКТ включают группу ингибирующих рецепторов, экспрессируемых на иммунных клетках, играющих ключевую роль в подавлении и регуляции клеточного иммунного ответа, тем самым предотвращая аутоиммунное повреждение эффекторными клетками [11]. Более конкретно, активация этих самоингибирующих сигнальных путей способствует истощению Т-клеток — процессу, характеризующемуся нарушением эффекторной функции Т-клеток (т.е. цитотоксичностью или продукцией цитокинов), уменьшенной пролиферацией, повышенной экспрессией коингибирующих рецепторов и апоптозом клеток [12].

CTLA-4 является ингибирующим рецептором, экспрессируемым на Т-клетках вторично по отношению к связыванию Т-клеточного рецептора CD28

с лигандом CD80/86 на антигенпрезентирующих клетках [13]. CTLA-4 связывается с CD80/86 с большей аффинностью, сводя к минимуму эффекторную функцию Т-клеток за счёт ингибирования ядерного фактора каппа-усилителя лёгкой цепи передачи сигналов активированными В-клетками и снижая выработку IL-2 [14]. PD-1 также является поверхностным рецептором Т-клеток, который служит для подавления цитотоксического уничтожения Т-клеток путём связывания с белком, запрограммированным лигандом клеточной гибели 1 (PD-L1) [15]. Экспрессия PD-L1 в периферических тканях стимулируется секрецией гамма-интерферона (IFN- γ) Т-клетками в микроокружении опухоли [12].

Было высказано предположение, что опухоли возникают из уже установленных клонов раковых клеток, которые эволюционировали, чтобы избежать иммунного надзора с помощью процесса, называемого иммунным редактированием опухоли [16]. Повышенная экспрессия молекул ИКТ в микроокружении опухоли является одним из механизмов, используемых опухолевыми клетками для уклонения от активного иммунного надзора, при этом предполагается, что последующее истощение Т-клеток играет критическую роль в прогрессировании опухоли [16–18].



Рис. 1. Алгоритм поиска исследований.

Fig. 1. The algorithm for the search of relevant studies.

Ингибиторы ИКТ — это терапевтические агенты, разработанные для воздействия на известные ИКТ, включая PD-1/PD-L1, CTLA-4, Т-клеточный иммуноглобулин и муцинсодержащий домен белка 3 (T cell immunoglobulin and mucin domain 3, TIM-3), ген активации лимфоцитов 3 (lymphocyte-activation gene 3, LAG-3), и предназначенные для восстановления истощённых Т-клеток с целью устранения «иммунных нарушений» при раке [19, 20]. Ипилиумаб, человеческое антитело IgG1 к CTLA-4, было первым препаратом, одобренным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) в 2011 году для лечения первой или второй линии неоперабельной меланомы [21, 22]. В настоящее время девять ингибиторов ИКТ были одобрены FDA для лечения различных типов рака [20, 23, 24].

Иммунный рецептор, презентруемый на поверхности определённых Т-клеток и натуральных киллеров (NK) — TIGIT (T cell immunoglobulin and ITIM domain), представляет собой ещё одну поверхностную молекулу, которая вносит вклад в сложный механизм истощения Т-клеток [25]. Было признано, что совместное ингибирование TIGIT и PD-1/PD-L1 усиливает противоопухолевый адаптивный иммунный ответ и улучшает исходы пациентов как при солидных, так и гематологических злокачественных новообразованиях [26, 27]. Ингибиторы ИКТ не только обеспечивают перспективу долгосрочной выживаемости у пациентов с прогрессирующим заболеванием, но также активно внедряются в процесс раннего лечения онкологических заболеваний [28, 29].

РИСК РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Несмотря на то, что ингибиторы ИКТ являются прорывом в области онкологии, токсичность, связанная с иммунитетом, встречается у большого процента пациентов, и выявляется примерно у 40% лиц, получавших ингибиторы ИКТ [6, 9, 28]. Точный механизм развития иммуноопосредованных нежелательных явлений, ещё полностью не изучен, хотя было выдвинуто предположение, что это та же самая иммунная активация, которая провоцирует противоопухолевые реакции [29]. Кроме того, большое разнообразие иммуноопосредованных нежелательных явлений предполагает существова-

ние различных механизмов, не связанных с опухолевой активностью, таких как вирусные факторы, тканеспецифические факторы или факторы, связанные с микробиомом человека [30]. Современный клинический опыт показывает, что различные ингибиторы ИКТ имеют разные и отчётливые профили токсичности: например, ингибирование CTLA-4 приводит к высокой дозозависимой токсичности, в то время как введение ингибиторов PD-1 или PD-L1 связано с низкой частотой клинически значимых иммуноопосредованных нежелательных реакций. Разумно предположить, что одновременное применение различных ингибиторов ИКТ повышает риск аутоиммунной токсичности [28, 31]. Хотя ингибиторы ИКТ могут поражать любой орган, в основном сообщалось, что они поражают кожу, лёгкие, печень, желудочно-кишечный тракт, щитовидную железу и суставы [28, 32, 33]. Интересно, что их появление может произойти в любое время с момента первоначального введения ингибиторов ИКТ, даже после прекращения лечения, однако наиболее часто они появляются в течение первых 5 месяцев терапии [12, 28].

Лечение осложнений, вызванных ингибиторами ИКТ, в значительной степени основано на применении иммунодепрессантов. Первая линия терапии включает использование высоких доз кортикостероидов (т.е. эквивалент 0,5 мг/кг в сутки преднизолона при лёгкой и 1–2 мг/кг в сутки при тяжёлой форме иммуноопосредованных нежелательных реакций); в случае их резистентности к введению кортикостероидов можно использовать более мощные иммунодепрессанты, например ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) [12, 27, 34]. Однако следует отметить, что такие иммуносупрессивные вмешательства повышают риск развития инфекции [34].

На сегодняшний день данные о риске инфицирования у пациентов, получавших лечение ингибиторами ИКТ, крайне ограничены [25]. Наиболее полное исследование было проведено М. Del Castillo и соавт. [35], которые обследовали 740 пациентов с меланомой на предмет частоты серьёзных инфекций как осложнений в течение первого года от начала терапии ингибиторами ИКТ. Интересно, что серьёзные инфекции имели место у 7% пациентов, большинство из которых (85%) были вызваны бактериями, при этом наиболее распространёнными типами инфекционных процессов были пневмония, внутрибрюшинные инфекции и сепсис [35]. Среди остальных зарегистрированных инфекционных агентов

также были идентифицированы вирусы (ветряная оспа, цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр) и условно-патогенные грибы (*Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp. и *Candida* spp). Примечательно, что у большинства пациентов с серьёзными инфекциями сообщалось о воздействии кортикостероидов (преднизолон в дозе ≥ 10 мг/сут в течение ≥ 10 дней) [35]. Более того, расхождение в частоте инфицирования, связанное с различными ингибиторами ИКТ, было объяснено их различной склонностью к развитию иммуноопосредованных нежелательных явлений, которые потребовали бы иммуносупрессивной терапии [35].

Аналогичные данные были получены по результатам других исследований, которые показали, что частота серьёзных инфекций среди пациентов, получающих ингибиторы ИКТ, коррелирует с дозой и продолжительностью использования стероидов [36]. Аналогично вышеописанному исследованию было продемонстрировано, что бактериальные инфекции были основной причиной инфицирования на фоне лечения ингибиторами ИКТ, причём наиболее часто поражались мочевыводящие пути, за которыми следовали пневмония, инфекции кожи и мягких тканей [36]. Использование кортикостероидов для лечения иммуноопосредованных нежелательных реакций было в значительной степени связано с риском развития этих инфекций. Кроме того, использование других иммунодепрессантов (например, алемтузумаба, абатацепта) для лечения тяжёлых иммуноопосредованных нежелательных явлений также может увеличить риск оппортунистических инфекций и требует высокой клинической осведомлённости [37, 38].

В исследовании пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого, получавших ингибитор PD-1 ниволумаб, частота инфекций составила 19% [39], наиболее распространёнными были лёгочные инфекции, обычно вызываемые внебольничными бактериями, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, золотистый стафилококк или вирусы гриппа. Интересно, что применение кортикостероидов для лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений (≥ 5 мг/сут) было зарегистрировано примерно у 50% пациентов и не было достоверно связано с развитием инфекции [39]. Кроме того, цитомегаловирусные инфекции также наблюдались у пациентов с колитом, вызванным ингибиторами ИКТ, которые получали лечение кортикостероидами и инфликсимабом [22, 29] и были рефрактерными [28, 40].

Инфекции, индуцированные применением ингибиторов иммунных контрольных точек

Применение ингибиторов ИКТ само по себе, по-видимому, не увеличивает общего риска развития инфекции [41], однако может предрасполагать к определённым инфекциям, включая туберкулёз [28]. Это было показано в экспериментальных моделях животных с дефицитом PD-1, которые были крайне восприимчивы к инфицированию микобактериями туберкулёза [28]. Повышенная смертность у этих животных была вызвана избыточной продукцией IFN- γ клетками Th1. Высказывалось предположение, что путь PD-1 оказывает протективное действие в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. Блокада оси PD-1/PD-L1 при лечении рака может нарушить иммунный надзор, что приводит к риску возникновения туберкулёза даже у пациентов, которые не получают иммуносупрессивного лечения [42]. Следует отметить, что у пациентов, получавших лечение ингибиторами PD-1, отмечались как впервые возникшие острые формы туберкулёза, так и реактивации неактивных форм [43]. Количественная оценка риска реактивации *M. tuberculosis* при введении ингибиторов ИКТ пациентам с онкологическими заболеваниями затруднена иммуносупрессивными эффектами самих злокачественных новообразований, а также проводимой химиотерапией [43]. Кроме того, появление иммуноопосредованных нежелательных реакций в виде пневмонита во время терапии ингибиторами ИКТ оказывает иммуномодулирующее действие на лёгочные Т-клетки и может способствовать повышению восприимчивости к *M. tuberculosis* [43]. В совокупности представляется, что как реактивация туберкулёза, так и впервые возникшая инфекция могут представлять собой прямое следствие применения ингибиторов ИКТ [42–44]. Однако существующих данных, подтверждающих эту связь, пока недостаточно, и взаимодействие между иммунной системой человека и микобактериями во время терапии ингибиторами ИКТ ещё предстоит расшифровать. Врачи должны быть осведомлены о риске первичной инфекции или реактивации туберкулёза во время терапии ингибиторами ИКТ. Рутинный скрининг на выявление туберкулёза перед назначением ингибиторов ИКТ считается подходящей стратегией [44].

Примечательно, что инфекции могут быть стимулятором иммуноопосредованных нежелательных явлений в отсутствие иммуносупрессивной терапии. Инфекции могут возникать либо случайно, либо из-за нарушения регуляции иммун-

ного ответа, спровоцированного ингибиторами ИКТ [45]. Исследование, проведенное М. Del Castillo и соавт. [35], продемонстрировало 10 случаев *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи у пациентов, получавших ингибиторы ИКТ. Дополнительные данные из другой серии случаев, где 4 из 5 обследованных пациентов не сообщали о каком-либо воздействии антибиотиков до возникновения *C. difficile*-ассоциированной диареи, предполагают потенциальную связь *C. difficile*-ассоциированной диареи и иммуноопосредованного колита с применением ингибиторов ИКТ [46]. Однако всё ещё остаются вопросы в отношении данной взаимосвязи, поскольку пациенты с онкологическими заболеваниями априори имеют повышенный риск возникновения *C. difficile*-ассоциированных инфекций [47].

Применение ингибиторов ИКТ также было связано с гематологическими осложнениями. В литературе сообщалось о нейтропении, вызванной ингибиторами ИКТ. Нейтропения, как правило, была значительной и в 55% случаев сопровождалась развитием инфекционного процесса [48]. Иммуноопосредованная нейтропения, вызванная ингибиторами ИКТ, также может способствовать развитию инвазивной грибковой инфекции, хотя такие явления, по-видимому, редки [49].

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ

Многие патогены способны ускользать от иммунного надзора хозяина, стимулируя ингибирующие взаимодействия между иммунными клетками посредством молекул ИКТ аналогично опухолевым клеткам [50]. Были проведены доклинические и клинические исследования с целью оценки возможного положительного терапевтического воздействия ингибиторов ИКТ на реакции иммунных клеток и клиренс патогенов в организме, острые и хронические инфекции [12, 51, 52]. Цель этих исследований состояла в том, чтобы заложить основу для разработки будущих рандомизированных контролируемых исследований, касающихся потенциального применения ингибиторов ИКТ у пациентов с инфекциями, трудно поддающимися лечению.

ВИЧ-инфекция

В результате экстремальных темпов роста смертности от вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) эта причина вышла на первое место в классе «Инфекционные и паразитарные болезни»:

в 2021 году случаи смерти от ВИЧ составили 61% в данном классе причин [53]. Лечение ВИЧ-инфекции представляет собой серьёзную проблему для клиницистов из-за способности вируса сохраняться в латентной фазе в CD4+ Т-клетках и восстанавливаться после прекращения антиретровирусной терапии [54]. Широко изучалась возможная роль блокады ИКТ в активации ВИЧ-специфических Т-клеточных реакций [55–57]. Логическим обоснованием этих исследований является то, что при ВИЧ-инфекции повышенная экспрессия молекул ИКТ может привести к истощению Т-клеток и снижению их цитолитической активности [58–60].

Исследования *in vitro* показали, что сверхэкспрессия PD-1 как на CD4+, так и на CD8+ Т-клетках положительно коррелирует с вирусной нагрузкой ВИЧ в плазме крови и обратно пропорциональна специфической для ВИЧ функции CD8+ Т-клеток и количеству CD4+ Т-клеток [59]. Таким образом, блокада PD-1 может способствовать выживанию и пролиферации специфических для ВИЧ CD8+ Т-клеток, что приводит к улучшению эффекторных функций [60]. Кроме того, ингибирующие эффекты PD-1 на активацию Т-клеток могут ослаблять вирусную транскрипцию и трансляцию РНК, обеспечивая основу для латентности ВИЧ [11]. Это согласуется с данными, полученными *ex vivo*, согласно которым блокирование PD-1 в CD4+ Т-клетках у лиц с вирусной супрессией усиливало реактивацию ВИЧ [55]. Стоит также отметить, что блокада пути PD-1 оказывала положительное влияние на защиту макаков от вируса иммунодефицита обезьян (simian immunodeficiency virus, SIV) [61].

В отличие от экспрессии PD-1, CTLA-4 не активируется в ВИЧ-специфических CD8+ Т-клетках при ВИЧ-инфекции, однако его повышенная регуляция значительно усиливается в ВИЧ-специфических CD4+ Т-клетках при наличии вiremии, даже в случаях подавления вирусной нагрузки после применения антиретровирусной терапии. Эта сверхэкспрессия коррелирует с прогрессированием заболевания, и было показано, что блокада CTLA-4 *in vitro* существенно увеличивает пролиферацию ВИЧ-специфических Т-клеток [62]. Кроме того, блокада CTLA-4 у макаков, инфицированных SIV, приводила к снижению уровня вирусной РНК в лимфатических узлах и улучшению эффекторной функции SIV-специфических CD4+ и CD8+ Т-клеток [63]. Интересно, что ингибирование пути CTLA-4 в сочетании с вакциной из вирусоподобных частиц ВИЧ в экспериментальной модели с использованием

мышей приводило к повышенной активации CD4+ Т-клеток, модифицированным ВИЧ-специфическим В-клеточным реакциям и выработке антител к ВИЧ с более высокой авидностью, подходящих для антителозависимой клеточной цитотоксичности [56].

Данные о других молекулах ИКТ, которые, возможно, могут быть использованы в контексте лечения активной ВИЧ-инфекции, ограничены. Экспрессия LAG-3 и TIM-3 усиливается как в CD4+, так и в CD8+ Т-клетках при ВИЧ-инфекции, что напрямую коррелирует с вирусной нагрузкой ВИЧ и прогрессированием заболевания [64]. Более того, совместная экспрессия TIGIT с PD-1 или LAG-3 в CD4+ Т-клетках была достоверно связана с более высокой частотой интегрированной ДНК ВИЧ в этих клетках [65].

Несмотря на недавние данные о том, что ингибиторы ИКТ могут быть безопасными и эффективными в качестве противоопухолевой терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией [66], эта подгруппа пациентов обычно исключается из исследований, посвящённых ингибиторам ИКТ при лечении онкологических заболеваний, даже если их вирусная нагрузка эффективно подавляется с помощью антиретровирусной терапии [67]. Вследствие этого существует недостаточно клинических данных относительно возможной роли ингибиторов ИКТ в специфической для ВИЧ функции Т-клеток, персистенции ВИЧ или других исходах. F. Wightman и соавт. [68] описали клинический случай пациента с ВИЧ-инфекцией, находящегося на антиретровирусной терапии, который получал анти-CTLA-4 с целью терапии метастатической меланомы, и у которого после первой и второй инфузии наблюдалось увеличение связанной с клетками нерасщеплённой РНК ВИЧ. У другого ВИЧ-инфицированного пациента, получавшего антиретровирусную терапию, лечение рака лёгких с использованием анти-PD-1 привело к временному увеличению вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови, значительному и стойкому снижению клеточно-ассоциированной ДНК ВИЧ и умеренной активации Т-клеток [69]. Более того, у 32 пациентов с ВИЧ, страдающих онкологическим заболеванием и получавших антиретровирусную терапию, введение пембролизумаба (анти-PD-1) было связано с увеличением нерасщеплённой РНК ВИЧ через одну неделю после инфузии и более высокой частотой CD4+ Т-клеток с индуцируемым вирусом после шести циклов лечения [70]. В другом исследовании с участием 40 онкологических пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших антиретровирусную терапию

и анти-PD-1 в качестве монотерапии или в комбинации с анти-CTLA-4, клеточно-ассоциированная РНК ВИЧ увеличилась после первой дозы только в субпопуляции, получавшей комбинированную терапию ингибиторами ИКТ [71]. У пациентов с ВИЧ, которые получали анти-CTLA-4 в комбинации с анти-PD-1 по поводу метастатической меланомы, были отмечены не только повышенные уровни клеточно-ассоциированной нерасщеплённой РНК ВИЧ, но и более высокая частота ВИЧ-специфических CD8+ Т-клеток, продуцирующих IFN- γ , TNF- α и CD107a [72]. Что касается исследований с участием пациентов с ВИЧ-инфекцией без злокачественных новообразований, введение анти-CTLA-4 пациентам с вирусемией вызывало увеличение содержания РНК ВИЧ в плазме крови [73]. Другие исследования, посвящённые применению ингибиторов ИКТ у пациентов с ВИЧ без рака, были поспешно прерваны из-за возможных иммуноопосредованных нежелательных реакций [74, 75]. Однако в одном исследовании после первой дозы анти-PD-L1 у 2 пациентов отмечалось увеличение среднего процента специфических к ВИЧ-1 CD8+ Т-клеток, экспрессирующих IFN- γ [74]. Вышеупомянутые клинические данные наводят на мысль о возможном положительном влиянии ингибиторов ИКТ преимущественно на обращение вспять латентного периода ВИЧ и, во вторую очередь, на усиление специфических для ВИЧ Т-клеточных реакций.

Ингибиторы ИКТ потенциально могут стимулировать инфицированные CD4+ Т-клетки к высвобождению ВИЧ, а ВИЧ-специфические CD8+ Т-клетки — к уничтожению инфицированных клеток посредством литических и нелитических процессов, что указывает на дополнительную терапевтическую ценность при совместном использовании с антиретровирусной терапией. На исход влияет множество параметров, таких как исходное количество CD4 и вирусная нагрузка, а также сопутствующая антиретровирусная терапия, другие сопутствующие заболевания, одновременное применение иммуносупрессивных препаратов, время начала приёма и комбинация различных ингибиторов ИКТ. Следовательно, блокада ИКТ может быть эффективной только у небольшой группы пациентов, что согласуется с результатами систематического обзора, посвящённого эффективности ингибиторов ИКТ у людей с ВИЧ-инфекцией, в котором сообщалось о временном повышении вирусной нагрузки в плазме крови с последующим увеличением количества ВИЧ-специфических CD8+ Т-клеток

и снижением клеточно-ассоциированной ДНК ВИЧ на фоне терапии ингибиторами ИКТ, только у 1 пациента из 176 участников [76]. Требуется проведение масштабных когортных исследований, посвящённых расширению понимания иммунопатологии ВИЧ-инфекции на фоне введения ингибиторов ИКТ.

Вирус Джона Каннингема

Вирус Джона Каннингема (John Cunningham virus, JCV) обычно остаётся в латентной фазе в клетках иммунокомпетентных людей [77], однако в случае нарушений клеточного иммунитета вирусные геномные перестройки могут стимулировать JCV к развитию потенциально смертельной инфекции центральной нервной системы, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии [78]. Восстановление иммунитета остаётся краеугольным камнем лечения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии [78]. Уже более 10 лет ясно, что экспрессия PD-1 повышается как на CD4+, так и на CD8+ Т-клетках у пациентов с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, и что блокада PD-1 усиливает специфичные для JCV Т-клеточные ответы у подгруппы этих пациентов [79]. PD-1 сверхэкспрессируется на лимфоцитах крови и в спинномозговой жидкости [80]. Эти наблюдения привели к росту научного интереса к использованию ингибиторов ИКТ, а именно анти-PD-1, для улучшения вирусного клиренса при прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. В небольшом исследовании с участием 8 пациентов с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, получавших пембролизумаб, у 5 из них после лечения была снижена вирусная нагрузка JCV, а также отмечалось клиническое и рентгенологическое улучшение [80]. Пембролизумаб как терапевтическая стратегия при прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии также был описан во многих клинических случаях с обнадеживающими результатами в одних [81] и неблагоприятными — в других [82]. Эти противоречивые исходы могут быть связаны с несколькими факторами, такими как время постановки диагноза, лежащий в основе иммунодефицит, исходная вирусная нагрузка JCV, тяжесть неврологического дефицита до начала терапии, доза пембролизумаба и время начала лечения. Таким образом, необходимы более тщательно спланированные исследования для выяснения роли блокады PD-1 при прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

Вирус гепатита В

Вирус гепатита В (ВГВ) проникает в гепатоциты и высвобождает свою ДНК, которая преобразуется в более стабильную форму и интегрируется в геном хозяина в ядре, образуя резервуар для репликации вируса и вызывая хроническую инфекцию. Хроническая ВГВ-инфекция остаётся серьёзной проблемой здравоохранения во всём мире с высоким риском прогрессирования до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [83]. Экспрессия PD-1 повышается на периферических и внутрипечёночных CD8+ Т-клетках во время острой ВГВ-инфекции [83, 84]. При хронической инфекции ВГВ-специфичные CD8+ Т-клетки экспрессируют высокие уровни PD-1, CTLA-4 и TIM-3 [85, 86], тогда как в CD4+ Т-клетках сверхэкспрессируется только путь PD-1 [87]. Повышенная экспрессия CTLA-4 была связана с апоптозом цитотоксических лимфоцитов [87]. Ингибирование молекул ИКТ *ex vivo* усиливает специфичные для ВГВ Т-клеточные ответы [85–87]. Что касается блокады пути PD-1 *in vivo*, исследование на животных, инфицированных вирусом гепатита сурка, показало, что анти-PD-L1 в сочетании с энтекавиром и терапевтической ДНК-вакцинацией приводило к активизации функции Т-клеток и стойкому подавлению репликации вируса гепатита сурка [88].

В клиническом исследовании, посвящённом приему ниволумаба у взрослых, инфицированных ВГВ или вирусом гепатита С (ВГС), с прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциномой, был продемонстрирован приемлемый профиль безопасности этого ингибитора ИКТ с сопоставимыми результатами в отношении нежелательных побочных явлений [89]. Кроме того, у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией лечение ниволумабом с терапевтической вакцинацией против ВГВ или без неё коррелировало со снижением титров поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) у большинства пациентов и сероконверсией у одного пациента, у которого также наблюдались максимальные Т-клеточные ответы [90]. В другом исследовании с участием HBsAg-положительных пациентов, проходивших терапию ингибиторами ИКТ, было обследовано 24 пациента, и только у одного была реактивация ВГВ, тогда как у 15 пациентов было показано снижение количества HBsAg по сравнению с исходным уровнем через 48 недель от начала лечения [91].

Необходимы дополнительные клинические исследования, чтобы подтвердить потенциальную роль ингибиторов ИКТ в клиренсе вируса при хро-

нической ВГВ-инфекции и возможный риск тяжёлого воспаления печени или даже молниеносного гепатита в результате изменений иммунопатологии под действием этих препаратов.

Вирус гепатита С

Экспрессия PD-1 значительно повышается на циркулирующих, и особенно на внутрипечёночных, специфичных к ВГС CD8+ и CD4+ Т-клетках во время острой и хронической ВГС-инфекции, что приводит к истощению Т-клеток [83]. Эта ситуация обратима, поскольку блокада пути PD-1 *in vitro* восстанавливает пролиферацию и функцию ВГС-специфичных Т-клеток [83, 92]. Эти данные обусловили повышенный интерес к изучению возможных вирусологических эффектов ингибиторов ИКТ у пациентов с раком и ВГС-инфекцией. Примечательно, что показатели побочных эффектов у пациентов с нелеченной или разрешившейся ВГС-инфекцией, получавших лечение ингибиторами ИКТ при онкологических заболеваниях, сопоставимы с показателями, наблюдаемыми у пациентов без ВГС-инфекции [93].

В клиническом исследовании с участием 20 пациентов с хронической ВГС-инфекцией, которые получали анти-CTLA-4 с целью терапии гепатоцеллюлярной карциномы, сообщалось о контролируемом профиле безопасности, существенном снижении вирусной нагрузки и усилении специфического иммунного ответа против ВГС [94]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании в когорте из 45 пациентов с хронической ВГС-инфекцией, получавших моноклональное антитело к PD-1, снижение уровня РНК ВГС наблюдалось в 11,1% случаев [52]. Дальнейшие исследования предоставят больше информации о роли ингибиторов ИКТ отдельно или в комбинации с противовирусной терапией в лечении пациентов, инфицированных ВГС.

Другие инфекции

На сегодняшний день имеется недостаточно данных о возможном положительном воздействии ингибиторов ИКТ на другие вирусные, бактериальные, грибковые или паразитарные инфекции. Современные данные, в большей степени основанные на доклинических моделях, свидетельствуют о том, что блокада ИКТ потенциально может оказывать благотворное влияние на клиренс патогенов и восстановление иммунной функции при нескольких инфекционных заболеваниях, таких как вирус простого герпеса 1 [95], цитомегаловирус [96], вирус

гриппа А [97], малярия [98] и гистоплазмоз [99]. Что касается клинических данных, то в 2017 году был зарегистрирован случай пациента с обширным мукормикозом брюшной полости, который прошёл терапию ниволумабом в комбинации с IFN-γ с благоприятным клиническим исходом [100]. Проведение будущих клинических исследований даст возможность оценить эффекты ингибиторов ИКТ в терапии людей.

Сепсис

Определение сепсиса со временем изменилось, и теперь сепсис определяется как опасная для жизни органная недостаточность, вызванная неадекватной реакцией организма на инфекцию различной природы [101]. Смягчение индуцированной сепсисом иммуносупрессии с помощью ингибиторов ИКТ может быть дополнительной терапевтической стратегией, ведущей к снижению заболеваемости и смертности [102]. В крови, полученной от пациентов с сепсисом, наблюдалась сверхэкспрессия PD-1 в CD8+ Т-клетках и одновременное снижение продукции IFN-γ и IL-2, а также повышенная экспрессия PD-L1 в моноцитах. Блокада пути PD-1/PD-L1 *in vitro* приводила к снижению апоптоза этих клеток и восстановлению функции иммунных клеток во время сепсиса [103]. Более того, в мышинной модели экспрессия CTLA-4 на CD4+, CD8+ и регуляторных Т-клетках повышалась во время сепсиса. Лечение анти-CTLA-4 снижало индуцированный сепсисом апоптоз лимфоцитов, в то время как оно оказывало лишь незначительное влияние на выработку цитокинов. Более низкие дозы были связаны со значительным улучшением выживаемости, хотя более высокие дозы коррелировали с ухудшением исхода, указывая на то, что выживание мышей с сепсисом было результатом тонкого баланса между про- и противовоспалительными иммунными реакциями [104]. В метаанализе доклинических исследований, посвящённых терапии ингибиторами ИКТ у мышей с сепсисом, сообщалось о возможной пользе, поскольку данное лечение в целом увеличивало шансы на выживание. Однако эти результаты следует рассматривать как обнадеживающие с осторожностью, поскольку доклинические модели имеют ряд ограничений [105].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании I фазы терапии анти-PD-L1 у пациентов с сепсисом введение ингибиторов ИКТ переносилось хорошо, не было признаков цитокинового шторма, а при максимальных дозах отмечалась связь с увеличением изотипа DR моноцитарного

человеческого лейкоцитарного антигена, что свидетельствует о состоянии усиленного иммунного надзора [106]. В многоцентровом открытом исследовании, включающем японских пациентов с сепсисом, получавших ниволумаб, сообщалось о приемлемой переносимости препарата и связи продолжительности лечения с увеличением абсолютного количества лимфоцитов и уровня экспрессии изотипа DR моноцитарного человеческого лейкоцитарного антигена [107]. Однако в другом исследовании пациентов с онкологическими заболеваниями, поступивших в отделение интенсивной терапии, предшествующая терапия ингибиторами ИКТ, по-видимому, не привела к значительному снижению смертности, вызванной септическим шоком [108]. Индивидуальный подход в отношении времени введения ингибиторов ИКТ, тяжести сепсиса, сопутствующей органной недостаточности, типа бактериальной или грибковой инфекции и одновременного применения противомикробных препаратов, а также более масштабные клинические испытания, изучающие эти факторы, могут дать ответы на вопрос о том, могут ли ингибиторы ИКТ представлять собой дополнительную терапевтическую перспективу к традиционным стратегиям лечения сепсиса.

Таким образом, доклинические и клинические данные свидетельствуют о существовании терапевтического потенциала ингибиторов ИКТ в отношении некоторых инфекционных заболеваний, особенно в случае персистирующих вирусных инфекций, оппортунистических инфекций, таких как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, и сепсиса. Проблема заключается в том, что только подгруппа пациентов, страдающих этими инфекциями, вероятно, получит пользу от такого лечения, при этом необходим индивидуальный подход. Требуется дальнейшие клинические исследования для изучения роли ингибиторов ИКТ в лечении инфекций в сочетании с другими параметрами, такими как время начала лечения, дозировка, сопутствующая антимикробная терапия, микробиом хозяина, побочные эффекты, связанные с ингибиторами ИКТ, и другие сопутствующие заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя ингибиторы ИКТ продемонстрировали способность значительно продлевать продолжительность жизни пациентов с запущенными онкологическими заболеваниями, они часто приводят к нежелательным явлениям, что требует лечения иммуносупрессивными препаратами, включая корти-

костероиды, анти-TNF и другие биологические агенты. Как и при их использовании в других медицинских целях, эти препараты представляют повышенный риск развития инфекционных процессов. Таким образом, осуществление тщательного мониторинга и антимикробной профилактики, когда это необходимо, потенциально может улучшить результаты.

Помимо инфекций, возникающих на фоне иммуносупрессии, имеются некоторые доказательства того, что применение ингибиторов ИКТ непосредственно повышает восприимчивость к специфическим инфекциям, таким как туберкулёз, у некоторых пациентов. Бдительный эпиднадзор за инфекциями у лиц, проходящих лечение ингибиторами ИКТ, и всесторонняя отчётность о таких случаях будут иметь решающее значение для выявления клинических обстоятельств, при которых данные препараты могут оказывать негативное воздействие на пациентов. Общее воздействие ингибиторов ИКТ на инфекции у людей остаётся недостаточно изученным. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять основные механизмы иммунологического воздействия ингибиторов ИКТ на различные типы инфекций, которые в некоторых случаях могут быть полезными.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива. Обзор выполнен в рамках научного межвузовского взаимодействия по научному кружку кафедры патологической физиологии Башкирского государственного медицинского университета.

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

Вклад авторов. Д.А. Мустафина — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; А.Н. Багаутдинова — научная редакция рукописи, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; М.М. Зинатуллина — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Н.А. Горбунов — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Э.Т. Зайнетдинова — поиск и анализ литературы, написание текста статьи; Д.И. Бухарметова, А.Г. Пирмагомедова, А.Е. Чернышова, М.П. Марханос, К.С. Чавро, Ф. Мирзоджонов — сбор и анализ данных, редактирование рукописи;

Д.Ю. Леонов — сбор и анализ данных, участие в написании рукописи; А.Г. Абгарян, А.С. Арустамян — сбор и анализ данных, написание текста рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study had no sponsorship. The review was carried out within the framework of scientific interuniversity cooperation according to the scientific circle of the Department of Pathological Physiology of the Bashkir State Medical University.

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

Authors' contribution. D.A. Mustafina — concept and design of the study, editing of the article; A.N. Bagautdinova — scientific revision of the manuscript, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; M.M. Zinatullina — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; N.A. Gorbunov — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; E.T. Zainetdinova — search and analysis of literature, writing the text of the article; D.I. Bukharmetova, A.G. Pirmagomedova, A.E. Chernyshova, M.P. Markanos, K.S. Chavro, F. Mirzjonova — data collection and analysis, editing the manuscript; D.Yu. Leonov — data collection and analysis, participation in writing the manuscript; A.G. Abgaryan, A.S. Arustamyan — data collection and analysis, writing the text of the manuscript. 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями (однолетняя и пятилетняя) по всем локализациям опухолей. Влияние пандемии коронавируса (популяционное исследование) // *Злокачественные опухоли*. 2023. Т. 13, № 3s1. С. 85-96. [Merabishvili VM. The state of oncological care in Russia: Epidemiology and survival of patients with malignant neoplasms (one-year and five-year) in all tumor localities. The impact of the coronavirus pandemic (population-based study). *Malignant tumors*. 2023;13(3s1):85-96. (In Russ).] EDN: EEHZA doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-85-96
- Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году // *Сибирский онкологический журнал*. 2023. Т. 22, № 5. С. 5-13. [Shakhzadova AO, Starinsky VV, Lisichnikova IV. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Siberian journal of oncology*. 2023;22(5):5-13. (In Russ).] EDN: PESHHL doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
- IARC. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer observatory: Cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Режим доступа: <https://gco.iarc.who.int/today>. Дата обращения: 15.01.2024.
- Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*. 1995;13(3):688-696. doi: 10.1200/JCO.1995.13.3.688
- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999;17(7):2105-2105. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2105
- 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. (In Russ).] EDN: EEVXRX doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22
- Smyth MJ, Teng MW. 2018 Nobel Prize in physiology or medicine. *Clin Transl Immunology*. 2018;7(10):e1041. doi: 10.1002/cti2.1041
- Янус Г.А., Иевлева А.Г., Суспицын Е.Н., и др. Препараты иммунного ответа на блокаторы контрольных точек иммунного ответа // *Сибирский онкологический журнал*. 2020. Т. 19, № 4. С. 123-131. [Janus GA, Ievleva AG, Suspitsyn EN, et al. Predictive response markers for immune response blocks. *Siberian journal of oncology*. 2020;19(4):123-131. (In Russ).] EDN: EXTOPK doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-123-131
- Федянин М.Ю., Снеговой А.В., Бредер В.В., и др. Токсичность, ассоциированная с ингибиторами иммунных контрольных точек: анализ иммуноопосредованных нежелательных явлений при применении биоаналога пембролизумаба (Пемброриа) // *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023. Т. 11, № 2. С. 215-230. [Fedyanin MYu, Snegovoy AV, Breder VV, et al. Toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: Analysis of immune-related adverse events with a pembrolizumab biosimilar (Pembroria). *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2023;11(2):215-230. (In Russ).] EDN: YOINBP doi: 0.30895/2312-7821-2023-11-2-360
- Логина Е.Н., Лялюкова Е.А., Надей Е.В., Семенова Е.В. Основы иммуноонкологии и иммунотерапии в онкологии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022. № 9. С. 129-139. [Loginova EN, Lyalyukova EA, Nadey EV, Semenova EV. Basics of immunooncology and immunotherapy in oncology. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2022;(9):129-139. (In Russ).] EDN: ZDJEGU doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-129-139
- Wykes MN, Lewin SR. Immune checkpoint blockade in infectious diseases. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):91-104. doi: 10.1038/nri.2017.112
- Abers MS, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Checkpoint inhibition and infectious diseases: A good thing? *Trends Mol Med*. 2019;25(12):1080-1093. doi: 10.1016/j.molmed.2019.08.004
- Белова М.В. Фармакотерапия онкозаболеваний: поиск новых препаратов и подходов // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023. Т. 12, № 2. С. 212-221. [Belova MV. Pharmacotherapy of oncological diseases: Search for new drugs and approaches. *Drug development & registration*. 2023;12(2):212-221. (In Russ).]
- Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: Epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):563-580. doi: 10.1038/s41571-019-0218-0

15. Левчук К.А., Голдаева А.А., Столярова Е.А. и др. Классические и активирующие химерные антигенные рецепторы PD-1 как элемент мультитаргетного подхода в лечении гематологических и солидных новообразований // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2023. Т. 16, № 3. С. 268-279. [Levchuk KA, Goldaeva AA, Stolyarova EA, et al. Classic and activating chimeric antigen receptors pd-1 as an element of multi-target approach to the treatment of hematological and solid neoplasms. *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*. 2023;16(3):268-279. (In Russ).] EDN: JTEISP doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-268-279
16. Зибиров Р.Ф., Мозеров С.А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018;7(2):67-72. [Zibirov RF, Mozerov SA. Characterization of the tumor cell microenvironment. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2018;7(2):67-72. (In Russ).] EDN: XNRZSH doi: 10.17116/onkolog20187267-72
17. Олейник Е.К., Шибяев М.И., Игнатьев К.С., и др. Микроокружение опухоли: формирование иммунного профиля // *Медицинская иммунология*. 2020. Т. 22, № 2. С. 207-220. [Oleinik EK, Shibaev MI, Ignatiev KS, et al. Tumor microenvironment: The formation of the immune profile. *Medical Immunology*. 2020;22(2):207-220. (In Russ).] EDN: QEZBBN doi: 10.15789/1563-0625-TMT-1909.
18. Heinzerling L, de Toni EN, Schett G, et al. Checkpoint inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(8):119-126. doi: 10.3238/arztebl.2019.0119
19. Саевец В.В., Шаманова А.Ю., Ростовцев Д.М. Противоопухолевое воздействие на контрольные иммунные точки (PD-1/PD-L1) при злокачественных новообразованиях // *Уральский медицинский журнал*. 2021. Т. 20, № 4. С. 78-84. [Saevets VV, Shamanova AYU, Rostovtsev DM. Antitumor effect on immune control points (PD-1/PD-L1) in malignant neoplasms. *Ural Med J*. 2021;20(4):78-84. (In Russ).] EDN: QVCRVI
20. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, et al. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):738. doi: 10.3390/cancers12030738
21. Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Эффективность ниволумаба в лечении метастатической меланомы // *Злокачественные опухоли*. 2017. Т. 7, № 3. С. 62-70. [Harkevich GYu, Demidov LV. Efficacy of nivolumab in advanced melanoma. *Malignant tumors*. 2017;7(3):62-70. (In Russ).] EDN: ZXJOHB doi: 10.18027/2224-5057-2017-3-62-69
22. Cameron F, Whiteside G, Perry C. Ipilimumab: first global approval. *Drugs*. 2011;71(8):1093-1104. doi: 10.2165/11594010-000000000-00000
23. Food Drug Administration Center for Drug Evaluation Research: FDA approves opdival for unresectable or metastatic melanoma. FDA, 2022. Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-opdival-unresectable-or-metastatic-melanoma>. Дата обращения: 15.12.2022.
24. Food Drug Administration Center for Drug Evaluation Research: FDA approves tremelimumab in combination with durvalumab for unresectable hepatocellular carcinoma. Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tremelimumab-combination-durvalumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma>. Дата обращения: 15.12.2022.
25. Hartigan CR, Tong KP, Liu D, et al. TIGIT agonism alleviates costimulation blockade-resistant rejection in a regulatory T cell-dependent manner. *Am J Transplant*. 2023;23(2):180-189. doi: 10.1016/j.ajt.2022.12.011
26. Грибкова И.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек при опухолевых заболеваниях системы крови у детей // *Онкогематология*. 2023. Т. 18, № 2. С. 25-34. [Gribkova IV. Immune checkpoint inhibitors in pediatric hematologic malignancies. *Oncohematology*. 2023;18(2):25-34. (In Russ).] EDN: QBBNTG doi: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-25-34
27. Chu X, Tian W, Wang Z, et al. Co-inhibition of TIGIT and PD-1/PD-L1 in cancer immunotherapy: Mechanisms and clinical trials. *Mol Cancer*. 2023;22(1):93. doi: 10.1186/s12943-023-01800-3
28. Abers MS, Lionakis MS. Infectious complications of immune checkpoint inhibitors. *Infect Dis Clin North Am*. 2020;34(2):235-243. doi: 10.1016/j.idc.2020.02.004
29. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: Long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(4):254-267. doi: 10.1038/s41571-022-00600-w
30. Реутова Е.В., Лактионов К.П., Бредер В.В., и др. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов // *Злокачественные опухоли*. 2016. № 4. С. 68-76. [Reutova EV, Laktionov KP, Breder VV, et al. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. *Malignant tumors*. 2016;4(4):68-76. (In Russ).] EDN: ZCDWKH doi: 10.18027/2224-5057-2016-4-68-76
31. Мещерина Н.С., Степченко М.А., Леонтьева Т.С., и др. Подходы к ранней диагностике и профилактике кардиоваскулярной токсичности, индуцированной таргетными препаратами и ингибиторами контрольных точек иммунитета, в онкогематологии (обзор литературы) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023. Т. 22, № 1. С. 81-93. [Meshcherina NS, Stepchenko MA, Leontyeva TS, et al. Approaches to early diagnosis and prevention of cardiovascular toxicity induced by targeted drugs and immune checkpoint inhibitors in oncohematology: A literature review. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2023;22(1):81-93. (In Russ).] EDN: NFLIGQ doi: 10.15829/1728-8800-2023-3337
32. Поддубская Е.В., Секачева М.И., Гурьянова А.А. Эндокринологические осложнения ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты одноцентрового исследования // *Сеченовский вестник*. 2019. Т. 10, № 4. С. 4-11. [Poddubskaya EV, Sekacheva MI, Guryanova AA. Endocrine adverse events of immune checkpoint inhibitors: Results of a single-center study. *Sechenov Med J*. 2019;10(4):4-11. (In Russ).] EDN: OZGCEU doi: 10.26442/22187332.2019.4.4-11
33. Владимирова Л.Ю., Теплякова М.А., Попова И.Л., и др. Современные аспекты иммунотерапии ингибиторами контрольных точек при меланоме // *Медицинский алфавит*. 2022. № 26. С. 35-40. [Vladimirova LYU, Teplyakova MA, Popova IL, et al. Modern aspects of immunotherapy with checkpoint inhibitors in melanoma. *Medical alphabet*. 2022;(26):35-40. (In Russ).] EDN: YDIYRH doi: 10.33667/2078-5631-2022-26-35-40
34. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. National comprehensive cancer network. management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385
35. Del Castillo M, Romero FA, Argüello E, et al. The spectrum of serious infections among patients receiving immune checkpoint blockade for the treatment of melanoma. *Clin Infect Dis*. 2016;63(11):1490-1493. doi: 10.1093/cid/ciw539
36. Ross JA, Komoda K, Pal S, et al. Infectious complications of immune checkpoint inhibitors in solid organ malignancies. *Cancer Med*. 2022;11(1):21-27. doi: 10.1002/cam4.4393
37. Esfahani K, Buhlaiga N, Thébault P, et al. Alemtuzumab for immune-related myocarditis due to PD-1 therapy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2375-2376. doi: 10.1056/NEJMc1903064
38. Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2377-2379. doi: 10.1056/NEJMc1901677
39. Fujita K, Kim YH, Kanai O, et al. Emerging concerns of infectious diseases in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Respir Med*. 2019;146:66-70. doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.021
40. Franklin C, Rooms I, Fiedler M, et al. Cytomegalovirus reactivation in patients with refractory checkpoint inhibitor-induced colitis. *Eur J Cancer*. 2017;(86):248-256. doi: 10.1016/j.ejca.2017.09.019

41. Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: An infectious diseases perspective (Introduction). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(2):2-9. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.029
42. Anastasopoulou A, Ziogas DC, Samarkos M, et al. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: Current evidence and clinical practice recommendations. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):239. doi: 10.1186/s40425-019-0717-7
43. Langan EA, Graetz V, Allerheiligen J, et al. Immune checkpoint inhibitors and tuberculosis: An old disease in a new context. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):e55-e65. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30674-6
44. Davis JS, Ferreira D, Paige E, et al. Infectious complications of biological and small molecule targeted immunomodulatory therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(3):e00035-19. doi: 10.1128/CMR.00035-19
45. Gudiol C, Hicklen RS, Okhyusen PC, et al. Infections simulating immune checkpoint inhibitor toxicities: Uncommon and deceptive. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(11):ofac570. doi: 10.1093/ofid/ofac570
46. Babacan NA, Tanvetyanon T. Superimposed clostridium difficile infection during checkpoint inhibitor immunotherapy-induced colitis. *J Immunother.* 2019;42(9):350-353. doi: 10.1097/CJI.0000000000000270
47. Николаева И.В., Шестакова И.В., Муртазина Г.Х. Современные стратегии диагностики и лечения Clostridium difficile-инфекции (обзор литературы) // *Acta Biomedica Scientifica.* 2018. Т. 3, № 1. С. 34-42. [Nikolaeva IV, Shestakova IV, Murtazina GK. Current strategies for diagnosis and treatment of Clostridium difficile-infection (literature review). *Acta Biomedica Scientifica.* 2018;3(1):34-42. (In Russ.) EDN: YSMBUA doi: 10.29413/ABS.2018-3.1.5
48. Michot JM, Lazarovici J, Tieu A, et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? *Eur J Cancer.* 2019;122(7):72-90. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.014
49. Tokumo K, Masuda T, Miyama T, et al. Nivolumab-induced severe pancytopenia in a patient with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2018;119(1):21-24. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.02.018
50. Dyck L, Mills KH. Immune checkpoints and their inhibition in cancer and infectious diseases. *Eur J Immunol.* 2017;47(5):765-779. doi: 10.1002/eji.201646875
51. Schurich A, Khanna P, Lopes AR, et al. Role of the coinhibitory receptor cytotoxic T lymphocyte antigen-4 on apoptosis-Prone CD8 T cells in persistent hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2011;53(5):1494-1503. doi: 10.1002/hep.24249
52. Gardiner D, Lalezari J, Lawitz E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of BMS-936558, a fully human monoclonal antibody to programmed death-1 (PD-1), in patients with chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One.* 2013;8(5):e63818. doi: 10.1371/journal.pone.0063818
53. Савина А.А., Лукманов А.С., Землянова Е.В. Тенденции смертности от ВИЧ-инфекции в регионах Российской Федерации // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2023. Т. 15, № 2. С. 81-89. [Savina AA, Lukmanov AS, Zemlyanova EV. HIV-mortality trends in the regions of Russian Federation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2023;15(2):81-89. (In Russ.)] EDN: NATKIB doi: 10.22328/2077-9828-2023-15-2-81-89
54. Сайдакова Е.В. Современное понимание проблемы иммунологического неответа на терапию ВИЧ-инфекции // *Вестник Пермского федерального исследовательского центра.* 2023. № 1. С. 25-31. [Saidakova EV. Modern understanding of the problem of immunological non-response to HIV infection therapy. *Perm federal research center journal.* 2023;1(1):25-31. (In Russ.)] EDN: FGVIIA doi: 10.7242/2658-705X/2023.1.3
55. Fromentin R, Da Fonseca S, Costiniuk CT, et al. PD-1 blockade potentiates HIV latency reversal ex vivo in CD4⁺ T cells from ART-suppressed individuals. *Nat Commun.* 2019;10(1):814. doi: 10.1038/s41467-019-08798-7
56. Lewis PE, Poteet EC, Liu D, et al. CTLA-4 blockade, during HIV virus-like particles immunization, alters HIV-specific B-cell responses. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2):284. doi: 10.3390/vaccines8020284
57. Gubser C, Chiu C, Lewin SR, Rasmussen TA. Immune checkpoint blockade in HIV. *EBioMedicine.* 2022;76(1):103840. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103840
58. Rausch JW, Parvez S, Pathak S, et al. HIV expression in infected T cell clones. *Viruses.* 2024;16(1):108. doi: 10.3390/v16010108
59. Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature.* 2006;443(7109):350-354. doi: 10.1038/nature05115
60. Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8⁺ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med.* 2006;12(10):1198-1202. doi: 10.1038/nm1482
61. Pan E, Feng F, Li P, et al. Immune protection of SIV challenge by PD-1 blockade during vaccination in rhesus monkeys. *Front Immunol.* 2018;9(9):2415. doi: 10.3389/fimmu.2018.02415
62. Kaufmann DE, Kavanagh DG, Pereyra F, et al. Upregulation of CTLA-4 by HIV-specific CD4⁺ T cells correlates with disease progression and defines a reversible immune dysfunction. *Nat Immunol.* 2007;8(11):1246-1254. doi: 10.1038/ni1515
63. Hryniewicz A, Boasso A, Edghill-Smith Y, et al. CTLA-4 blockade decreases TGF-beta, IDO, and viral RNA expression in tissues of SIVmac251-infected macaques. *Blood.* 2006;108(12):3834-3842. doi: 10.1182/blood-2006-04-010637
64. Tian X, Zhang A, Qiu C, et al. The upregulation of LAG-3 on T cells defines a subpopulation with functional exhaustion and correlates with disease progression in HIV-infected subjects. *J Immunol.* 2015;194(8):3873-3882. doi: 10.4049/jimmunol.1402176
65. Fromentin R, Bakeman W, Lawani MB, et al. CD4⁺ T cells expressing PD-1, TIGIT and LAG-3 contribute to HIV persistence during ART. *PLoS Pathog.* 2016;12(7):e1005761. doi: 10.1371/journal.ppat.1005761
66. Дегтярёва Е.А., Проценко С.А., Имянитов Е.Н. Лечение солидных опухолей ингибиторами контрольных точек на фоне сопутствующей ВИЧ-инфекции: стоит ли рисковать? // *Сибирский онкологический журнал.* 2023. Т. 22, № 1. С. 141-150. [Degtiareva EA, Protsenko SA, Imyaninov EN. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of solid tumors in HIV-infected patients: Is it worth the risk? *Siberian J Oncol.* 2023;22(1):141-150. (In Russ.)] EDN: NDIXBM doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-141-150
67. Vora KB, Ricciuti B, Awad MM. Exclusion of patients living with HIV from cancer immune checkpoint inhibitor trials. *Sci Rep.* 2021;11(1):6637. doi: 10.1038/s41598-021-86081-w
68. Wightman F, Solomon A, Kumar SS, et al. Effect of ipilimumab on the HIV reservoir in an HIV-infected individual with metastatic melanoma. *AIDS.* 2015;29(4):504-506. doi: 10.1097/QAD.0000000000000562
69. Guihot A, Marcelin AG, Massiani MA, et al. Drastic decrease of the HIV reservoir in a patient treated with nivolumab for lung cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(2):517-518. doi: 10.1093/annonc/mdx696
70. Uldrick TS, Adams SV, Fromentin R, et al. Pembrolizumab induces HIV latency reversal in people living with HIV and cancer on antiretroviral therapy. *Sci Transl Med.* 2022;14(629):eab13836. doi: 10.1126/scitranslmed.abl3836
71. Rasmussen TA, Rajdev L, Rhodes A, et al. Impact of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 on the Human Immunodeficiency Virus (HIV) reservoir in people living with hiv with cancer on antiretroviral therapy: The AIDS malignancy consortium 095 study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):1973-1981. doi: 10.1093/cid/ciaa1530
72. Lau JS, McMahon JH, Gubser C, et al. The impact of immune checkpoint therapy on the latent reservoir in HIV-infected individuals with cancer on antiretroviral therapy. *AIDS.* 2021;35(10):1631-1636. doi: 10.1097/QAD.0000000000002919
73. Colston E, Grasela D, Gardiner D, et al. An open-label, multiple ascending dose study of the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in viremic HIV patients. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198158. doi: 10.1371/journal.pone.0198158

74. Gay CL, Bosch RJ, Ritz J, et al. AIDS clinical trials 5326 study team. Clinical trial of the anti-PD-L1 antibody BMS-936559 in HIV-1 infected participants on suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2017;215(11):1725-1733. doi: 10.1093/infdis/jix191
75. Gay CL, Bosch RJ, McKhann A, et al. Suspected immune-related adverse events with an anti-PD-1 inhibitor in otherwise healthy people with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;87(5):234-236. doi: 10.1097/QAI.0000000000002716
76. Abbar B, Baron M, Katlama C, et al. Immune checkpoint inhibitors in people living with HIV: What about anti-HIV effects? *AIDS*. 2020;34(2):167-175. doi: 10.1097/QAD.0000000000002397
77. Тюменцева М.А., Тюменцев А.И., Захарова М.Н., и др. Анализ последовательностей некодирующей контрольной области ДНК изолятов вируса Джона Каннингема у пациентов с рассеянным склерозом, получавших натализумаб // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023. Т. 100, № 1. С. 7-25. [Tyumentseva MA, Tyumentsev AI, Zakharova MN, et al. Sequence analysis of the non-coding control region of John Cunningham virus isolates from patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *J Microbiol Epidemiol Immunobiol = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2023;100(1):7-25. (In Russ.)] EDN: GLEXZO doi: 10.36233/0372-9311-341
78. Худойбердиева Д.И., Рахмиддинов Ш., Турсунов М. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) // *Научный импульс*. 2023. Т. 2, № 16. С. 1110-1114. [Khudoiberdieva DI, Rakhmiddinov Sh, Tursunov M. Progressive multi-focal leukoencephalopathy (PML). *Scientific Impulse*. 2023;2(16):1110-1114. (In Russ.)]
79. Tan CS, Bord E, Broge TA Jr, et al. Increased program cell death-1 expression on T lymphocytes of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(3):244-248. doi: 10.1097/QAI.0b013e31825a313c
80. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, et al. Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019;380(17):1597-1605. doi: 10.1056/NEJMoa1815039
81. Kapadia RK, Ney D. Stabilization of progressive multifocal leukoencephalopathy after pembrolizumab treatment. *Neurohospitalist*. 2020;10(3):238-239. doi: 10.1177/1941874420902872
82. Chatterjee T, Roy M, Lin RC, et al. Pembrolizumab for the treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) in a patient with AIDS: A case report and literature review. *IDCases*. 2022;(28):e01514. doi: 10.1016/j.idcr.2022.e01514
83. Феоктистова П.С., Винницкая Е.В., Нурмухаметова Е.А., Тихонов И.Н. Практические рекомендации по профилактике и лечению реактивации/обострения хронических вирусных гепатитов у пациентов, получающих противоопухолевую терапию. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2 // *Злокачественные опухоли*. 2023. Т. 13, № 2. С. 292-299. [Feoktistova PS, Vinnitskaya EV, Nurmukhametova EA, Tikhonov IN. Practical recommendations for the prevention and treatment of reactivation/exacerbation of chronic viral hepatitis in patients receiving antitumor therapy. Practical recommendations of RUSSCO, part 2. *Malignant Tumors*. 2023;13(2):292-299. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-292-299
84. Zhang Z, Zhang JY, Wherry EJ, et al. Dynamic programmed death 1 expression by virus-specific CD8 T cells correlates with the outcome of acute hepatitis B. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1938-1949. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.037
85. Bengsch B, Martin B, Thimme R. Restoration of HBV-specific CD8+ T cell function by PD-1 blockade in inactive carrier patients is linked to T cell differentiation. *J Hepatol*. 2014;61(6):1212-1219. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.005
86. Nebbia G, Peppia D, Schurich A, et al. Upregulation of the Tim-3/galectin-9 pathway of T cell exhaustion in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One*. 2012;7(10):e47648. doi: 10.1371/journal.pone.0047648
87. Raziorrouh B, Heeg M, Kurktschiev P, et al. Inhibitory phenotype of HBV-specific CD4+ T-cells is characterized by high PD-1 expression but absent coregulation of multiple inhibitory molecules. *PLoS One*. 2014;9(8):e105703. doi: 10.1371/journal.pone.0105703
88. Liu J, Zhang E, Ma Z, et al. Enhancing virus-specific immunity in vivo by combining therapeutic vaccination and PD-L1 blockade in chronic hepadnaviral infection. *PLoS Pathog*. 2014;10(1):e1003856. doi: 10.1371/journal.ppat.1003856
89. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(10088):2492-2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2
90. Gane E, Verdon DJ, Brooks AE, et al. Anti-PD-1 blockade with nivolumab with and without therapeutic vaccination for virally suppressed chronic hepatitis B: A pilot study. *J Hepatol*. 2019;71(5):900-907. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.028
91. Hagiwara S, Nishida N, Ida H, et al. Clinical implication of immune checkpoint inhibitor on the chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res*. 2022;52(9):754-761. doi: 10.1111/hepr.13798
92. Golden-Mason L, Palmer B, Klarquist J, et al. Upregulation of PD-1 expression on circulating and intrahepatic hepatitis C virus-specific CD8+ T cells associated with reversible immune dysfunction. *J Virol*. 2007;81(17):9249-9258. doi: 10.1128/JVI.00409-07
93. Alkrekhshi A, Tamaskar I. Safety of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and hepatitis C virus infection. *Oncologist*. 2021;26(5):827-830. doi: 10.1002/onco.13739
94. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013;59(1):81-88. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.022
95. Channappanavar R, Twardy BS, Suvas S. Blocking of PDL-1 interaction enhances primary and secondary CD8 T cell response to herpes simplex virus-1 infection. *PLoS One*. 2012;7(7):e39757. doi: 10.1371/journal.pone.0039757
96. Sester U, Presser D, Dirks J, et al. PD-1 expression and IL-2 loss of cytomegalovirus--specific T cells correlates with viremia and reversible functional anergy. *Am J Transplant*. 2008;8(7):1486-1497. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02279.x
97. Rutigliano JA, Sharma S, Morris MY, et al. Highly pathological influenza A virus infection is associated with augmented expression of PD-1 by functionally compromised virus-specific CD8+ T cells. *J Virol*. 2014;88(3):1636-1651. doi: 10.1128/JVI.02851-13
98. Butler NS, Moebius J, Pewe LL, et al. Therapeutic blockade of PD-L1 and LAG-3 rapidly clears established blood-stage *Plasmodium* infection. *Nat Immunol*. 2011;13(2):188-195. doi: 10.1038/ni.2180
99. Lázár-Molnár E, Gácsér A, Freeman GJ, et al. The PD-1/PD-L costimulatory pathway critically affects host resistance to the pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum*. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2008;105(7):2658-2663. doi: 10.1073/pnas.0711918105
100. Grimaldi D, Pradier O, Hotchkiss RS, Vincent JL. Nivolumab plus interferon- γ in the treatment of intractable mucormycosis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(1):18. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30541-2
101. Суровой Ю.А., Царенко С.В. Сепсис-индуцированная иммуносупрессия // *Иммунология*. 2019. Т. 40, № 3. С. 93-101. [Surovoy YA, Tsarenko SV. Sepsis-induced immunosuppression. *Immunologiya*. 2019;40(3):93-101. (In Russ.)] EDN: CQSZAE doi: 10.24411/0206-4952-2019-13010
102. McBride MA, Patil TK, Bohannon JK, et al. Immune checkpoints: Novel therapeutic targets to attenuate sepsis-induced immunosuppression. *Front Immunol*. 2021;(11):624272. doi: 10.3389/fimmu.2020.624272
103. Chang K, Svabek C, Vazquez-Guillamet C, et al. Targeting the programmed cell death 1: Programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care*. 2014;18(1):R3. doi: 10.1186/cc13176
104. Inoue S, Bo L, Bian J, et al. Dose-dependent effect of anti-CTLA-4 on survival in sepsis. *Shock*. 2011;36(1):38-44. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182168cce

105. Busch LM, Sun J, Cui X, et al. Checkpoint inhibitor therapy in preclinical sepsis models: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med Exp.* 2020;8(1):7. doi: 10.1186/s40635-019-0290-x
106. Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: A Phase 1b randomized, placebo-controlled, single ascending dose study of antiprogrammed cell death-ligand 1 antibody (BMS-936559). *Crit Care Med.* 2019;47(5):632-642. doi: 10.1097/CCM.0000000000003685
107. Watanabe E, Nishida O, Kakiyama Y, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of nivolumab in patients with sepsis-induced immunosuppression: A multicenter, open-label phase 1/2 study. *Shock.* 2020;53(6):686-694. doi: 10.1097/SHK.0000000000001443
108. Cuenca J, Gutierrez C, Manjappachar N, et al. Effects of recent use of checkpoint inhibitors on outcomes of cancer patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2022;50(1):711-711. doi: 10.1097/01.ccm.0000811996.34641.d6

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Мустафина Диля Азаматовна;

адрес: Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3;

ORCID: 0009-0006-1040-9530;

e-mail: secretplace@internet.ru

Соавторы:

Багаутдинова Айсылу Науфаловна;

ORCID: 0009-0008-1760-4130;

e-mail: auculy125.ab@gmail.com

Зинатуллина Миляуша Мияссаровна;

ORCID: 0009-0004-8557-2098;

e-mail: zinatullinamilyaushamiassarovna@mail.ru

Горбунов Никита Анатольевич;

ORCID: 0009-0004-3289-1140;

e-mail: MakerSo@yandex.ru

Зайнетдинова Эльвина Тагировна;

ORCID: 0009-0002-4273-7097;

e-mail: ezajnetdinova@list.ru

Бухарметова Диана Ириковна;

ORCID: 0009-0005-7545-3615;

e-mail: kamaeva.diana@gmail.com

Леонов Даниил Юрьевич;

ORCID: 0009-0001-1682-8975;

e-mail: leonovdaniil95@gmail.com

Пирмагомедова Айбике Гашимовна;

ORCID: 0009-0006-2229-5067;

e-mail: dont_a@mail.ru

Чернышова Анна Евгеньевна;

ORCID: 0009-0007-7149-4510;

e-mail: chernyshann.99@mail.ru

Марханос Мария Павловна;

ORCID: 0009-0005-2964-1973;

e-mail: markhanosm@mail.ru

Абгарян Анна Григоровна;

ORCID: 0009-0009-8681-0138;

e-mail: annaabg1999@mail.ru

Арустамян Арина Суменовна;

ORCID: 0009-0005-7859-6419;

e-mail: irina-arus@mail.ru

Чавро Константин Сергеевич;

ORCID: 0009-0007-3441-6011;

e-mail: ks.chavro00@gmail.com

Мирзоджоннова Фарзонахон;

ORCID: 0009-0003-7255-4192;

e-mail: nani_v@inbox.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Dilya A. Mustafina;

address: 3 Lenin street, 450008 Ufa, Russia;

ORCID: 0009-0006-1040-9530;

e-mail: secretplace@internet.ru

Co-authors:

Aisylu N. Bagautdinova;

ORCID: 0009-0008-1760-4130;

e-mail: auculy125.ab@gmail.com

Milyausha M. Zinatullina;

ORCID: 0009-0004-8557-2098;

e-mail: zinatullinamilyaushamiassarovna@mail.ru

Nikita A. Gorbunov;

ORCID: 0009-0004-3289-1140;

e-mail: MakerSo@yandex.ru

Elvina T. Zainetdinova;

ORCID: 0009-0002-4273-7097;

e-mail: ezajnetdinova@list.ru

Diana I. Bukharmetova;

ORCID: 0009-0005-7545-3615;

e-mail: kamaeva.diana@gmail.com

Daniil Yu. Leonov;

ORCID: 0009-0001-1682-8975;

e-mail: leonovdaniil95@gmail.com

Aibike G. Pirmagomedova;

ORCID: 0009-0006-2229-5067;

e-mail: dont_a@mail.ru

Anna E. Chernyshova;

ORCID: 0009-0007-7149-4510;

e-mail: chernyshann.99@mail.ru

Maria P. Markhanos;

ORCID: 0009-0005-2964-1973;

e-mail: markhanosm@mail.ru

Anna G. Abgaryan;

ORCID: 0009-0009-8681-0138;

e-mail: annaabg1999@mail.ru

Arina S. Arustamyan;

ORCID: 0009-0005-7859-6419;

e-mail: irina-arus@mail.ru

Konstantin S. Chavro;

ORCID: 0009-0007-3441-6011;

e-mail: ks.chavro00@gmail.com

Farzonakhon Mirzjonova;

ORCID: 0009-0003-7255-4192;

e-mail: nani_v@inbox.ru

МИАСТЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ЛАМБЕРТА–ИТОНА НА ФОНЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.В. Хоженко, Е.С. Кипарисова, И.В. Ларина, А.Л. Вауличева, С.С. Григорьев,
Э.Ш. Мавлюдова

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий,
Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Миастенический синдром Ламберта–Итона (G73.1 по МКБ-10) — редкое аутоиммунное заболевание, ассоциированное с пресинаптическим нарушением нервно-мышечной передачи из-за выработки антител к потенциалзависимым кальциевым каналам. Своеобразие миастенического синдрома Ламберта–Итона проявляется сочетанием повышенной мышечной слабости и утомляемости и феномена «вработывания» — увеличения мышечной силы на фоне мышечной нагрузки после непродолжительного максимального сокращения. Миастенический синдром Ламберта–Итона часто ассоциируется с мелкоочаговым раком лёгких и очень редко развивается при опухолях другой локализации. **Описание клинического случая.** Мы наблюдали 80-летнюю пациентку с жалобами на полуптоз век, слабость, боли в бёдрах, плечах и тазовой области. По поводу полуптоза век проводился дифференциальный диагноз с миастенией. При стимуляционной электромиографии выявлен инкремент М-ответа, т.е. феномен «вработывания», что характерно для данного синдрома. При обследовании выявлен папиллярный рак щитовидной железы с последующим проведением оперативного лечения. **Заключение.** Данный случай иллюстрирует паранеопластический миастенический синдром Ламберта–Итона — редкую патологию на фоне рака щитовидной железы.

Ключевые слова: миастенический синдром Ламберта–Итона; паранеопластический синдром; рак щитовидной железы; клинический случай.

Для цитирования:

Хоженко Е.В., Кипарисова Е.С., Ларина И.В., Вауличева А.Л., Григорьев С.С., Мавлюдова Э.Ш. Миастенический синдром Ламберта–Итона на фоне рака щитовидной железы: клинический случай. *Клиническая практика*. 2024;15(1):107–112. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract119952>

Поступила 21.12.2022

Принята 05.06.2023

Опубликована online 29.09.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Миастенический синдром Ламберта–Итона впервые описан J. Anderson в 1953 году у пациента с бронхогенной карциномой лёгких. В клинической картине отмечались симптомы, схожие с миастенией: слабость, нарушение глотания, патологическая утомляемость проксимальных отделов конечностей, непостоянная диплопия и снижение сухожильных рефлексов. Определялась положительная проба на введение антихолинэстеразных препаратов. После удаления опухоли все симптомы регрессировали.

Детальное клиническое и электромиографическое описание миастенического синдрома провели в 1956 году американские специалисты — нейрофизиолог Эдвард Ламбер (Edward H. Lambert) и невролог Ли Итон (Lee M. Eaton) независимо друг от друга, чьиими именами и был назван этот синдром.

Патогенез миастенического синдрома определяется наличием аутоантител к потенциалза-

висимым кальциевым каналам пресинаптической мембраны нервно-мышечного соединения [1–3]. В сыворотке крови антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам P/Q типа выявляются примерно у 90% больных миастеническим синдромом Ламберта–Итона, однако некоторые исследователи обнаруживали также антитела к N- и L-типу каналов [4].

Основным диагностическим методом выявления миастенического синдрома Ламберта–Итона является электромиография. Классическая электрофизиологическая триада представлена уменьшением амплитуды М-ответа; декрементом М-ответа при низкой частоте стимуляции (3 имп/сек) и инкрементом М-ответа при высокой частоте стимуляции (40–50 имп/сек) или после 10-секундного максимального мышечного усилия. При нанесении 190–200 стимулов с частотой 40–50 Гц у больных выявляется значительное увеличение амплитуды М-ответа (>100%), что является абсолютно специ-

LAMBERT-EATON MYASTHENIC SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND OF THYROID CANCER: A CLINICAL CASE

E.V. Khozhenko, E.S. Kiparisova, I.V. Larina, A.L. Vaulicheva, S.S. Grigoriev, E.Sh. Mavlyudova

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Lambert–Eaton myasthenic syndrome (G73.1 according to ICD-10) is a rare autoimmune disease associated with a presynaptic impairment of neuromuscular transmission due to the production of antibodies to voltage-gated calcium channels. The peculiarity of Lambert–Eaton myasthenic syndrome is manifested in a combination of increased muscle weakness and fatigue with the phenomenon of «working in» — an increase in the muscle strength against the background of muscle load after a short-term maximum contraction. Lambert–Eaton myasthenic syndrome is often associated with small cell lung cancer and very rarely develops with tumors of another localization. **CLINICAL CASE DESCRIPTION:** We observed an 80-year-old patient with complaints of weakness and pain in the hips, shoulders, pelvic region, and half-ptosis of the eyelids. For half-ptosis of the eyelids, a differential diagnosis was conducted with myasthenia gravis. Stimulation electromyography revealed the M-response increment, i.e. the phenomenon of «working in», which is typical for this syndrome. The examination revealed papillary thyroid cancer, which was later treated surgically. **CONCLUSION:** This case illustrates Lambert–Eaton’s paraneoplastic myasthenic syndrome, a rare tumor form associated with thyroid cancer.

Keywords: Lambert–Eaton myasthenic syndrome; paraneoplastic syndrome; thyroid cancer; clinical case.

For citation:

Khozhenko EV, Kiparisova ES, Larina IV, Vaulicheva AL, Grigoriev SS, Mavlyudova ESh. Lambert-Eaton myasthenic syndrome against the background of thyroid cancer: a clinical case. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(1):107–112. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract119952>

Submitted 21.12.2022

Revised 05.06.2023

Published online 29.09.2023

фическим диагностическим критерием заболевания. Синдром может предшествовать манифестации онкопроцесса. Изменения электромиографии после максимальной нагрузки и стимуляции позволяют отличить миастенический синдром Ламберта–Итона от моторной полиневропатии, болезни двигательных нейронов и миастении.

Представляем описание клинического случая с необычным проявлением паранеопластического процесса на фоне рака щитовидной железы.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка А., 80 лет, русская, проживает во Владимире. 12.08.2019 поступила в терапевтическое отделение госпиталя. Жалобы при поступлении на боли ноющего характера в мышцах плеч, бёдер, возникающие преимущественно при инициации движения (в начале ходьбы); повышенную утомляемость; затруднение поднимания век.

Анамнез жизни. Пациентка является неработающим пенсионером, занимается домашними делами, приусадебным хозяйством на даче.

Аллергический анамнез не отягощён.

Наследственный анамнез: мать умерла от инсульта, страдала гипертонической болезнью; отец погиб на фронте; родных братьев и сестёр не имеет.

Анамнез заболевания. Считает себя больной около 4 лет, когда стала отмечать вышеуказанные жалобы. В 2010 году прооперирована по поводу миксомы сердца. Наблюдается с хронической ишемией головного мозга, обусловленной гипертонической болезнью, пароксизмальной формой мерцательной аритмии, атеросклерозом сосудов головного мозга. На представленной компьютерной томографии головного мозга, выполненной амбулаторно 15.07.2019, картина единичных очагов в обоих полушариях головного мозга, наиболее вероятно сосудистого генеза; идиопатический кальцинат в проекции базальных ядер правого полушария головного мозга указанной локализации; наружная регионарная (лобная) гидроцефалия. Получала назначенное неврологом поликлиники лечение нейротрофическими препаратами (Кавинтон, Мексидол, Церебролизин) с незначительным эффектом. В течение последних 2–3 месяцев стала отмечать прогрессирующую мышечную слабость, боли в мышцах. Госпитализирована в плановом порядке для обследования и лечения с подозрением на миастению.

Физикальная диагностика

При поступлении состояние удовлетворительное.

Соматический статус без особенностей.

Неврологический статус. В сознании, контактна, ориентирована. Выпадения полей зрения ориентировочно не выявлено. Зрачки симметричны, фотореакции сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме, диплопии нет. Отмечается полуптоз обоих век. Чувствительность на лице сохранена. Лицо без четкой асимметрии. Слух сохранён. Глотание, фонация не нарушены. Выявляется проксимальный парез нижних конечностей до 4 баллов, регрессирующий после ходьбы до 500 м. Мышечный тонус не изменён. Патологических знаков не выявлено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Расстройств чувствительности, менингеальных знаков не выявлено. Пальпация по ходу нервных стволов безболезненная. Функции тазовых органов контролирует.

Предварительный диагноз

Основное заболевание: «G73.1* Миастеническим синдромом Ламберта–Итона».

Планировалось обследование пациентки по онкопрограмме. С учётом неоднозначной клинической картины в виде феномена «врабатывания» диагноз миастении был менее вероятен. Дифференциальный диагноз проводился также с ревматической полимиалгией в связи с наличием болевого синдрома в мышцах.

Лабораторные и инструментальные исследования

В период 12.08–14.08.2019 проведено лабораторное и инструментальное обследование.

Анализ крови. В общем анализе крови обращало на себя внимание некоторое повышение скорости оседания эритроцитов (до 26 мм/ч при референсных значениях 10–16), снижение гемоглобина до 110 г/л (120–160). Анализ крови на вирусы иммунодефицита человека, гепатиты В и С, реакция микропреципитации — отрицательные. Коагулограмма — показатели в пределах нормы. Анализ крови на гормон щитовидной железы (тиреотропный гормон) 1,40 мкМЕ/мл (0,27–4,2). Анализ крови на ревмопробы: антистрептолизин О <50 Ед/мл (норма <200), С-реактивный белок 30,5 нг/л (норма <5,0). Уровень в крови витамина 25(ОН)D 25 нг/мл (при показателях 20–30 нг/мл — недостаточность, 30–100 нг/мл — адекватный уровень).

В биохимическом анализе крови клинически значимые метаболические или электролитные нарушения не выявлялись.

Рентгенография. Шейный отдел позвоночника: остеохондроз C2–C7, спондилёз, спондилоартроз. Пояснично-крестцовый отдел позвоночника: стабильный антелистез L4 I степени; остеохондроз, спондилоартроз поясничного отдела позвоночника. Тазобедренные суставы: признаки тендиноза ягодичных мышц.

Пациентка осмотрена ревматологом, убедительных данных за системное воспалительное заболевание не выявлено.

Стимуляционная электромиография (ритмическая стимуляция круговой мышцы глаза частотой 3 Гц): при исследовании нервно-мышечной передачи амплитуда М-ответа снижена; выявлялся декремент амплитуды до -44,2%, через 45 минут после введения Прозерина отмечалось уменьшение декремента до -16,2%. После проведения высокочастотной стимуляции (40 Гц) выявлялся инкремент амплитуды М-ответа до +70,3%.

С учётом выявления инкремента амплитуды М-ответа на высокочастотную стимуляцию, наличия миалгического синдрома преимущественно в проксимальных отделах и эффекта врабатывания (уменьшение болевого синдрома и нарастание силы в мышцах при продолжительной ходьбе) диагноз «G73.1* Миастенический синдром Ламберта–Итона» стал наиболее вероятным.

Онкообследование

Для уточнения паранеопластического генеза миастенического синдрома Ламберта–Итона проведено онкообследование.

Компьютерная томография органов грудной клетки: данных за тимому не получено; очаговых и инфильтративных изменений в лёгких не выявлено; обнаружены количественная лимфаденопатия средостения и узловое образование левой доли щитовидной железы.

Эзофагогастродуоденоскопия: хронический гастродуоденит, дуоденогастральный рефлюкс желчи, терминальный эзофагит.

Колоноскопия: дивертикулёз сигмовидной кишки без воспалительных изменений.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: начальные признаки нефроангиосклероза, правостороннего нефроптоза, диффузных изменений печени, поджелудочной железы, синусных кист почек (до 14 мм); в анамнезе холецистэктомия.

Ультразвуковое исследование молочных желёз: признаки мелкой кисты левой молочной железы.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Щитовидная железа расположена типично,

контуры неровные (волнистые), чёткие, при глотании подвижна, капсула лоцируется на всём протяжении. Правая доля 23×23×51 мм, левая доля 26×23×55 мм, суммарный объём 12,9+15,8=28,7 см³ (N max жен. — до 18 см³); перешеек 4 мм. Структура обеих долей неоднородная, паренхима железы средней (ближе к смешанной) эхогенности. В паренхиме верхнего сегмента правой доли лоцируется гиперэхогенная структура с чёткой эхо-тенью, размером около 2 мм (кальцинат). В паренхиме среднего сегмента левой доли лоцируется гипоехогенное узловое образование округлой формы с чёткими, преимущественно ровными контурами, неоднородное в том числе за счёт наличия в структуре кальцинатов, с кровотоком при цветовом доплеровском картировании по смешанному типу, размером ~16×12 мм. В паренхиме нижнего сегмента левой доли лоцируется гипоехогенное узловое образование округлой формы с чёткими, преимущественно ровными (местами обызвествлёнными) контурами, неоднородное по структуре, с кровотоком при цветовом доплеровском картировании по смешанному типу, размером 19×15 мм. Васкуляризация паренхимы железы умеренно усилена. Регионарные лимфоузлы без особенностей. Заключение: «Эхо-признаки узловых образований левой доли щитовидной железы на фоне диффузных изменений её паренхимы (по типу тиреоидита), увеличения объёма щитовидной железы».

Сцинтиграфия костей скелета: признаков очагового поражения костной системы не выявлено.

Цветовое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: атеросклероз со стенозированием максимально до 35% бифуркации правой внутренней сонной артерии.

Цветовое дуплексное сканирование вен нижних конечностей: признаки посттромбофлебитического синдрома одной из малоберцовых вен на уровне средней трети обеих голени с наличием умеренной реканализации и клапанной недостаточности.

Цветовое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей: атеросклероз магистральных артерий со стенозированием до 20% с обеих сторон и окклюзией правой задней большеберцовой артерии с наличием в дистальных отделах коллатерального кровотока.

Основной диагноз

14.08.2019 был установлен предварительный клинический диагноз: «G73.1* Миастенический синдром Ламберта–Итона. Сочетанное заболевание: D44.0 Образование щитовидной железы неопределённого характера».

Пациентка осмотрена эндокринологом, онкологом, переведена в онкологическое отделение для оперативного лечения и уточнения диагноза.

20.08.2019 проведена операция в объёме гемитиреоидэктомии слева.

Цитологическое исследование узлового образования левой доли щитовидной железы: цитограмма папиллярного рака.

Патогистологическое исследование: узел имеет строение фолликулярной аденомы; в строме отёк и разволокнение, участки склероза, кальцинаты, по периферии фиброз и фокусы хронического воспаления, на расстоянии 3 мм от узла небольшой узелок фолликулярной аденомы; в прилежащей клетчатке парашитовидная железа. Второй узел имеет строение папиллярной карциномы (инкапсулированный вариант, капсула по периферии опухоли прослеживается на большом протяжении, на одном участке истончена), в ткани признаки склероза, гиалиноза, кальциноза. Признаков распространения на капсулу щитовидной железы не обнаружено (pT1b). В области участка коллоидного вида явления макро-микрофолликулярного зоба, в куточках из зоны коагуляции без опухолевого роста. В зоне, прошитой нитью, ткань щитовидной железы обычного гистологического строения, в жировой клетчатке — участок парашитовидной железы.

20.08.1019 выставлен окончательный клинический диагноз: «Основное заболевание: C73 Рак щитовидной железы. T1bM0N0. Осложнения: G73.1* Миастенический синдром Ламберта–Итона».

Прогноз

23.08.2019 пациентка в удовлетворительном состоянии выписана из онкологического отделения стационара под амбулаторное наблюдение онколога, невролога, эндокринолога. В дальнейшем в стационар не поступала. При благоприятном течении заболевания возможен регресс неврологической симптоматики в связи с радикальным удалением источника опухолевого роста.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у больной выявлен миастенический паранеопластический синдром Ламберта–Итона, что послужило поводом для проведения дообследования по онкопрограмме и способствовало выявлению рака щитовидной железы с последующей операцией (левосторонняя тиреоидэктомия).

Особенностью представленного клинического случая является описание миастенического синдрома Ламберта–Итона при раке щитовидной

железы. При наличии у пациента слабости и миалгического синдрома, преимущественно в проксимальных отделах, чаще в нижних конечностях и тазового пояса, а также эффекта «вработывания» (уменьшение болевого синдрома и нарастание силы в мышцах при ходьбе) следует проводить дифференциальный диагноз с миастеническим синдромом Ламберта–Итона. Основным диагностическим критерием данного синдрома является стимуляционная электромиография для выявления инкремента амплитуды М-ответа.

Миастенический синдром Ламберта–Итона встречается лишь у 3–4 человек на 1 миллион населения. По данным А.Г. Санадзе и соавт. [5], соотношение мужчин и женщин составляет 1,5:1. Частота выявления опухоли у больных миастеническим синдромом Ламберта–Итона составляет, согласно данным разных авторов, от 52 до 75% [6, 7] и довольно часто ассоциируется с мелкоклеточным раком лёгких [8–10], поэтому рассматривается как опухолевая форма паранеопластического синдрома. Очень редко синдром развивается при опухолях другой локализации: так, например, описан при остром лейкозе, раке яичников, опухоли почек, ретикулосаркоме, злокачественной тимоме [11]. Остальные формы имеют неопухолевую этиологию, но при этом связаны с существующим в организме аутоиммунным расстройством (аутоиммунная форма).

Отмечается, что антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам (антипотенциалзависимые кальциевые каналы) могут определяться и у больных ревматоидным артритом [12, 13], боковым амиотрофическим склерозом [14], системной красной волчанкой [15] и др. Дифференциальную диагностику проводят также с миастенией гравис, болезнью Шегрена, полимиозитом, ревматоидной миалгией, миопатией эндокринного или метаболического генеза. Генетически обусловленная дефектность потенциалзависимых кальциевых каналов отмечена также при миастении и пароксизмальном параличе [4]. В нашем случае в связи с болями и слабостью в мышцах проксимальных отделов конечностей проводился дифференциальный диагноз с ревматической полимиалгией. По данным стимуляционной электромиографии выявленный инкремент (феномен «вработывания») амплитуды указывает на пресинаптическое нарушение проведения, что характерно для миастенического синдрома Ламберта–Итона.

Следует отметить, что при этом заболевании могут отмечаться слабость и боли в мышцах, для которых характерна локализация преимущественно в проксимальных отделах ног и мышц та-

зового пояса, что отмечалось у нашей пациентки и явилось причиной госпитализации и дальнейшего обследования. Данный синдром может быть предвестником онкозаболевания (за 2–5 лет).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика миастенического синдрома Ламберта–Итона обязательно подразумевает скрининг на наличие онкологического процесса, что позволяет выявить его на ранней стадии и незамедлительно начать лечение, положительно влияя на прогноз. Кроме того, следует понимать, что миастенический синдром Ламберта–Итона оказывает значительное влияние на качество жизни пациента, поэтому важно уметь своевременно диагностировать и проводить соответствующее лечение данной патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Вклад авторов. *Е.В. Хоженко* — концепция, редактирование; *Е.С. Кипарисова* — редактирование; *А.Л. Вауличева, И.В. Ларина* — клиническое обследование, обсуждение результатов, *С.С. Григорьев* — написание рукописи; *Э.Ш. Мавлюдова* — проведение функциональной диагностики. 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).

Информированное согласие на публикацию. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию в журнале «Клиническая практика» описания клинического случая, включая использование медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания 30.08.2019).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study had no sponsorship.

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

Authors' contribution. *E.V. Khozhenko* — study concept, manuscript editing; *E.S. Kiparisova* — manuscript editing; *A.L. Vaulicheva, I.V. Larina* — conducted a clinical examination of the patient, discussion of the results of the study *S.S. Grigoriev* —

manuscript writing; *E.Sh. Mavlyudova* — performed functional diagnostics (electromyographic study). 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. A written voluntary informed consent was obtained from the patient to publish a description of the clinical case in the journal “Clinical Practice”, including the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) for scientific purposes (date of signing 08/30/2019).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Eymard B, Stojkovic T, Sternberg D, et al. [Congenital myasthenic syndromes: difficulties in the diagnosis, course and prognosis, and therapy: The French National Congenital Myasthenic Syndrome Network experience. (In French)]. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(Suppl 1):S45–55. doi: 10.1016/S0035-3787(13)70060-2
- Davis J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Springer Semin. Immunopathol.* 1985;8(1-2):129–140. doi: 10.1007/BF00197251
- Davila HM. Molecular and functional diversity of voltage-gated calcium channels. *Ann NY Acad Sci.* 1999;(868):102–117. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb11281.x
- Wray D, Porter V. Calcium channel types at the neuromuscular junction. *Ann NY Acad Sci.* 1994;(681):356–367. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb22914.x
- Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Щербакова Н.И., Карганов М.Ю. Миастенический синдром Ламберта-Итона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008. Т. 108, № 3. С. 4–10. [Sanadze AG, Sidnev DV, Shcherbakova NI, Karganov MY. Lambert–Eaton Myasthenic syndrome. *J Neurol Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2008;108(3):4–10. (In Russ).]
- Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol.* 1956;(187):612–616.
- Phillips LH, Torner JC, Anderson MS, Cox GM. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology*. 1992;42(10):1888–1893. doi: 10.1212/wnl.42.10.1888
- Казачкина Е.О., Вознюк К.О., Хомятова М.Р. Миастенический синдром Ламберта-Итона: редкое аутоиммунное заболевание, ассоциируемое с раком // Теоретические и практические аспекты современной медицины: сборник статей по материалам I Международной научно-практической конференции. Новосибирск, 2017. С. 14–24. [Kazachkina EO, Voznyuk KO, Khommatova MR. Lambert–Eaton myasthenic syndrome: A rare autoimmune disease associated with cancer. In: Theoretical and practical aspects of modern medicine: Collection of articles based on the materials of the I International Scientific and Practical Conference. Novosibirsk; 2017. P. 14–24. (In Russ).]
- Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Карганов М.Ю. Антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам и ацетилхолиновым рецепторам у больных с миастеническим синдромом Ламберта-Итона // *Нейроиммунология*. 2006. Т. 4, № 1-2. С. 40–43. [Sanadze AG, Sidnev DV, Karganov MY. Antibodies to potential-dependent calcium channels and to acetylcholine receptors in patients with Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Neuroimmunology*. 2006;4(1-2):40–43. (In Russ).]
- Щербакова Н.И., Пикин О.В., Рудниченко В.А., и др. Случай миастенического синдрома Ламберта-Итона на фоне бессимптомной мелкоочечной карциномы лёгких // *Неврологический журнал*. 2014. Т. 19, № 2. С. 11–17. [Shcherbakova NI, Pikin OV, Rudnichenko VA, et al. A case of Lambert–Eaton myasthenic syndrome on the background of asymptomatic small cell lung carcinoma. *Neurological J*. 2014;19(2):11–17. (In Russ).] doi: 10.18821/1560-9545-2014-19-2-11-17
- Zivaljtic M, Popovic S, Vujkov T. [Lambert–Eaton myasthenic syndrome: A rare manifestation of paraneoplastic syndrome in ovarian cancer: Case report. (In Serbian)]. *Med Regled.* 2008;58(9-10):495–497. doi: 10.2298/mpns0510495z
- Peris P, Del Olm J, Gratacos J, Munos J. The Lambert–Eaton myasthenic syndrome in association with rheumatoid arthritis. *Dr J Rheumatol.* 1990;29(1):75–76. doi: 10.1093/rheumatology/29.1.75-a
- Lang B, Pinto A, Giovannini F, et al. Pathogenic autoantibodies in the Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 2003;(998):187–195. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10992.x
- Whitney K, McNamara J. Autoimmunity and neurological disease: Antibody modulation of synaptic transmission. *Ann Rev Neurosci.* 1999;(22):175–195. doi: 10.1146/annurev.neuro.22.1.175
- Deodhar A, Norden J, So Y, Bennet R. The association of systemic lupus erythematosus and Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *J Rheumatol.* 1996;23(7):1292–1294.

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Хоженко Елена Владимировна, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 125371, Москва,
Волоколамское ш., д. 91;
ORCID: 0000-0003-0313-1754;
eLibrary SPIN: 6347-9552;
e-mail: Choshenko@mail.ru

Соавторы:

Кипарисова Елена Сергеевна, д-р мед. наук, профессор;
eLibrary SPIN: 2841-9154;
e-mail: kiparisoa-es@yandex.ru

Ларина Ираида Васильевна, канд. мед. наук;
e-mail: Larina.iraidda@yandex.ru

Вауличева Александра Леонидовна;
e-mail: Sandrals@mail.ru

Григорьев Сергей Сергеевич;
e-mail: sscardiolog@gmail.com

Мавлюдова Эльвира Шамильевна;
e-mail: elmav@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Elena V. Khozhenko, MD, PhD;
address: 91 Volokolamskoe shosse,
125371 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0003-0313-1754;
eLibrary SPIN: 6347-9552;
e-mail: Choshenko@mail.ru

Co-authors:

Elena S. Kiparisova, MD, PhD, Professor;
eLibrary SPIN: 2841-9154;
e-mail: kiparisoa-es@yandex.ru

Iraida V. Larina, MD, PhD;
e-mail: Larina.iraidda@yandex.ru

Alexandra L. Vaulicheva;
e-mail: Sandrals@mail.ru

Sergey S. Grigoriev;
e-mail: sscardiolog@gmail.com

Elvira Sh. Mavlyudova;
e-mail: elmav@mail.ru

РАЗВИТИЕ СИНДРОМА УОТЕРХАУСА–ФРИДЕРИКСЕНА У ПАЦИЕНТКИ С КОМОРБИДНЫМ ФОНОМ ПОСЛЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ SARS-CoV-2

О.В. Альпидовская

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Пандемия COVID-19 затронула и ревматические заболевания. Представляем описание клинического случая развития синдрома Уотерхауса–Фридериксена у пациентки со вторичным АА-амилоидозом надпочечников после инфицирования SARS-CoV-2. **Описание клинического случая.** Больная Г., 57 лет, находилась в течение нескольких часов на стационарном лечении в Чебоксарской районной больнице с диагнозом «Вирусная интерстициальная пневмония тяжёлой степени. Вторичный АА-амилоидоз надпочечников. Острая надпочечниковая недостаточность». Поступила с жалобами на повышение температуры тела до 38,2°C. На компьютерной томографии органов грудной полости выявлены признаки двусторонней вирусной интерстициальной пневмонии (процент поражения лёгких 74%). Диагноз COVID-19 поставлен на основании положительного теста (мазки из носоглотки), выполненного методом полимеразной цепной реакции. Артериальное давление 80/40 мм рт.ст. D-димер 786 нг/мл (норма — не выше 250 нг/мл). Несмотря на проводимое лечение, наступил летальный исход. При аутопсии в лёгких — дистелектазы, гиалиновые мембраны, интраальвеолярный отёк; в надпочечниках — отложение амилоидных масс, очаги некроза коркового слоя и кровоизлияния. Признаки ДВС-синдрома. **Заключение.** Особенность случая заключается в развитии синдрома Уотерхауса–Фридериксена без признаков сепсиса.

Ключевые слова: COVID-19; пневмония; кровоизлияние; некроз; надпочечники; диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови.

Для цитирования:

Альпидовская О.В. Развитие синдрома Уотерхауса–Фридериксена у пациентки с коморбидным фоном после инфицирования SARS-CoV-2. Клиническая практика. 2024;15(1):113–119.
doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract472056>

Поступила 10.01.2023

Принята 24.04.2023

Опубликована online 30.07.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Амилоидоз представляет собой группу заболеваний, при которых в тканях накапливаются аномальные белки — амилоидные фибриллы. Частота встречаемости — не менее 1:50 000; возникает в основном после 60 лет [1] и сопровождается развитием прогрессирующей дисфункции [2]. Вторичный амилоидоз зачастую является осложнением ревматоидного артрита. В основе ревматоидного артрита лежит системное аутоиммунное воспаление, приводящее наряду с поражением суставов к развитию широкого спектра внесуставных органов поражений. В дебюте заболевания выявляется антигенспецифическая активация CD4⁺-Т-лимфоцитов по Th₁-типу (увеличение синтеза интерферона-γ) в сочетании с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α, интерлейкины (Interleukin, IL) 1, 2, 3, 8, 18, и относительным дефицитом синтеза противовоспалительных медиаторов (IL-4, рецепторный антагонист IL-1, IL-10). Синтезируемый активированными

макрофагами и Т-клетками IL-6 индуцирует синтез белков острой фазы воспаления, в первую очередь С-реактивный белок.

Хотя инфекция SARS-CoV-2 обычно характеризуется лёгким/умеренно тяжёлым течением и заканчивается выздоровлением, у некоторых пациентов (5–15%) развивается тяжёлая полисегментарная вирусная интерстициальная пневмония, реже — острый респираторный дистресс-синдром и генерализованная коагулопатия, ведущая к мультиорганной недостаточности [3–5]. У пациентов с ревматоидным артритом отмечается более высокий риск развития инфекций, чем в общей популяции, что считается проявлением иммунопатологического дисбаланса.

В связи с актуальностью проблемы представляем случай развития синдрома Уотерхауса–Фридериксена у пациентки с ревматоидным артритом и вторичным АА-амилоидозом надпочечников после инфицирования SARS-CoV-2. Представленный случай описывается впервые.

DEVELOPMENT OF WATERHOUSE–FRIDERICHSEN SYNDROME AFTER INFECTION WITH SARS-COV-2 AGAINST THE BACKGROUND OF COMORBIDITY

O.V. Alpidovskaya

Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The COVID-19 pandemic has also affected rheumatic diseases. A clinical case of the development of Waterhouse–Friderichsen syndrome after SARS-CoV-2 infection in a patient with secondary AA adrenal amyloidosis is presented. **CLINICAL CASE DESCRIPTION:** Patient G., 57 years old, was hospitalized for several hours on May 20, 2023 at the Cheboksary Regional Hospital with the following diagnosis: “Severe viral interstitial pneumonia. Secondary AA adrenal amyloidosis. Acute adrenal insufficiency”. She was admitted with complaints of a febrile temperature up to 38.2°C. Computed tomography of the chest organs showed signs of bilateral viral interstitial pneumonia (the percentage of lung damage was 74%). The diagnosis of COVID-19 was based on a positive polymerase chain reaction test performed on nasopharyngeal swabs. The blood pressure was 80/40 mm Hg, D-dimer 786 ng/ml (with the normal values of not higher than 243 ng/ml). Despite the treatment, the patient died. An autopsy revealed dystelectasis, hyaline membranes, intraalveolar edema in the lungs, and the deposition of amyloid masses, foci of necrosis of the cortical layer and hemorrhage in the adrenal glands. Signs of disseminated intravascular coagulation syndrome were found. **CONCLUSION:** The peculiarity of the case is the development of Waterhouse–Friderichsen syndrome without signs of sepsis.

Keywords: COVID-19; pneumonia; hemorrhages; necrosis; adrenal glands; disseminated intravascular coagulation syndrome.

For citation:

Alpidovskaya OV. Development of Waterhouse–Friderichsen syndrome after infection with SARS-CoV-2 against the background of comorbidity. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(1):113–119. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract472056>

Submitted 10.01.2023

Revised 24.04.2023

Published online 30.07.2023

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

20.05.2023 больная Г., 57 лет, находилась в течение нескольких часов на стационарном лечении в бюджетном учреждении Чувашской Республики «Чебоксарская районная больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики (далее — БУ РКБ). Поступила в тяжёлом состоянии. Жалобы при поступлении на повышение температуры тела до 38,2°C, сухой малопродуктивный кашель.

Анамнез болезни (собирали со слов сопровождающей дочери). В течение двух недель больная отмечала повышение температуры тела в пределах 37,0–37,2°C. За медицинской помощью не обращалась, применяла травяные чаи. Последние несколько дней температура поднималась до 38,4°C. Отмечала слабость, головокружение. Артериальное давление 70/40 мм рт.ст. В связи с этим бригадой скорой медицинской помощи была начата инфузия допамина с целью поддержания гемодинамики, пациентка доставлена в БУ РКБ.

С 2017 года находилась на диспансерном наблюдении по поводу ревматоидного артрита, проходила стационарное лечение в ревматологическом отделении.

В 2018 году в БУ РКБ проведена терапия инфликсимабом (Ремикейд) из расчёта 3 мг/кг внутривенно капельно (однократно в период стационарного лечения). В последующем инфузии инфликсимаба проведены ещё 3 раза (через 2, 4 и 8 недель) в условиях амбулаторного лечения. Динамика скорости оседания эритроцитов в ходе терапии: исходно — 53 мм/ч, после первого введения — 41 мм/ч, после второго — 34 мм/ч, после третьего — 20 мм/ч, после четвёртого — 15 мм/ч.

В амбулаторных условиях при болевом синдроме принимала нестероидный противовоспалительный препарат мелоксикам.

В 2020 году после обследования прошла стационарное лечение с диагнозом «Ревматоидный артрит, серопозитивный, активность III степени по индексу DAS28 (5,18 по DAS28), с внесуставными

проявлениями (ревматоидные узелки), тест на антитела к циклическому цитруллиновому пептиду — позитивный, функциональный класс III, с осложнениями (вторичный АА-амилоидоз надпочечников)». Диагноз АА-амилоидоза надпочечников был выставлен после иммунофлюоресценции биоптатов.

Физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные исследования

По данным объективного осмотра: телосложение гиперстеническое, подкожно-жировая клетчатка равномерно распределена, удовлетворительного питания. Рост 155 см, масса тела 63 кг. При аускультации в лёгких ослабленное дыхание в задненижних отделах, влажные мелкопузырчатые хрипы, укорочение перкуторного звука. Частота дыхательных движений 24 в минуту.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частота сердечных сокращений 41 уд./мин. Артериальное давление 80/40 мм рт.ст.

Лабораторно-инструментальные методы. Общий анализ крови: лейкоциты $0,4 \times 10^9/\text{л}$ (норма, N , 4–9), лимфоциты 14% (N 19–37), скорость оседания эритроцитов 30,00 мм/ч (N 2–15); глюкоза в крови 2,2 ммоль/л (N 3,3–5,5).

Экспресс-коагулограмма: активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время >180,00 сек (N 22–40), протромбиновое время 34,00 сек (N 10–12), фибриноген А 7,26 г/л (N 1,8–3,5), D-димер 786 нг/мл (N не выше 243). Значение растворимых фибрин-мономерных комплексов по ортофенантролиновому тесту — 26,00 мг/100 мл (N 3,39–4,0). Na^+ 103,10 ммоль/л (N 135–148), K^+ 21,48 ммоль/л (N 3,5–5,3), CL^+ 42 ммоль/л (N 98–106), соотношение Na/K 17 (N 32). Тест на антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — позитивный. Тропонин I сердечный 0,1 нг/мл.

На компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней вирусной интерстициальной пневмонии. Тяжесть по КТ 19 баллов (максимально 25 баллов). Процент поражения лёгочной ткани 74%. КТ-4. Диагноз COVID-19 поставлен на основании положительного теста (мазки из носоглотки), выполненного методом полимеразной цепной реакции.

Динамика и исходы

Лечение включало глюкокортикоиды, введение вазопрессоров, антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами, антибактериальные средства. Несмотря на проводимое лечение, со-

стояние больной прогрессивно ухудшалось, нарастали явления дыхательной недостаточности вплоть до развития летального исхода.

Посмертный клинический диагноз

Основное заболевание: «Вирусная интерстициальная пневмония тяжёлой степени». Сопутствующий диагноз: «Ревматоидный артрит, серопозитивный, активность III степени по индексу DAS28 (5,18 по DAS28), с внесуставными проявлениями (ревматоидные узелки), тест на антитела к циклическому цитруллиновому пептиду — позитивный, функциональный класс III, вторичный АА-амилоидоз надпочечников. Осложнение основного диагноза: «Дыхательная недостаточность II–III. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания. Острая надпочечниковая недостаточность».

Аутопсия

В лёгких при гистологическом исследовании — полнокровие, эритросты, сладжи; распространённые дистелектазы/ателектазы. К стенкам отдельных альвеол прилежат фрагментированные гиалиновые мембраны (рис. 1, 2); неравномерно выраженный интраальвеолярный отёк. Определялись признаки сладж-феномена и гиалиновых микротромбов в сосудах микроциркуляторного русла внутренних органов. Выявлялись генерализованные гемореологические расстройства: многочисленные мелкие петехиальные кровоизлияния во внутренние органы, преимущественно в надпочечники, очаги некроза коркового слоя с перифокальной инфильтрацией и кровоизлияниями (синдром Уотерхауса–Фридериксена); рис. 3, 4. Отмечались признаки васкулита мелких вен, микротромбоз артериальных ветвей надпочечников. Выявлялось отложение амилоидных масс между атрофичными эндокриноцитами (рис. 5, 6).

Результат вирусологического исследования секционного материала (лаборатория вирусологических исследований и диагностики особо опасных инфекций ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Чувашской Республике-Чувашии»): РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в лёгком, надпочечниках.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (результат вирусологического исследования секционного материала: РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в лёгком, надпочечниках)».

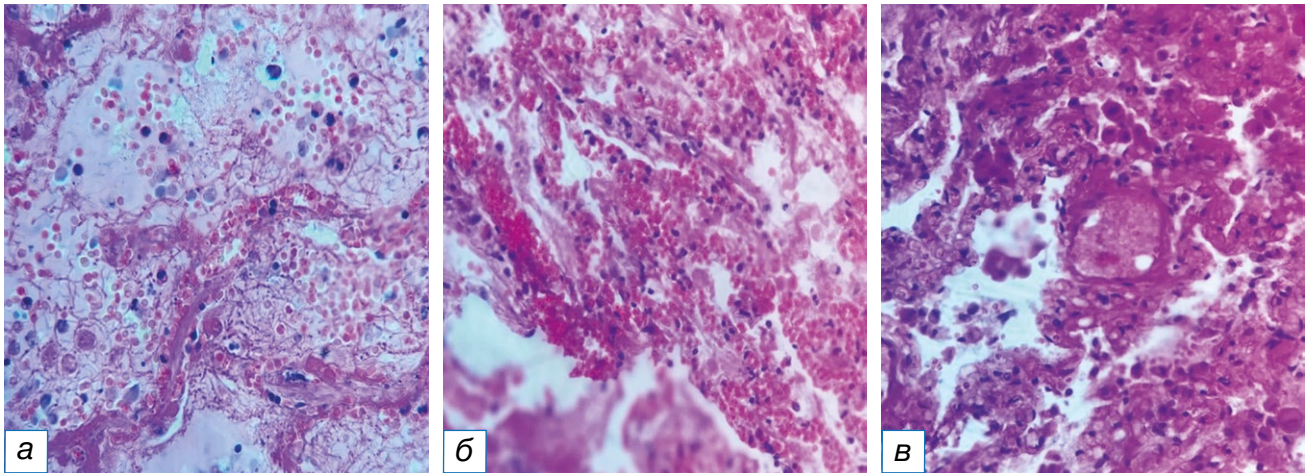


Рис. 1. Микроскопические изменения в лёгких (а–в): в просветах альвеол — отёчная жидкость, воспалительный экссудат с примесью эритроцитов, слущенных альвеолярных макрофагов; гиалиновая мембрана по контуру альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$.

Fig. 1. Microscopic changes in the lungs (a–v): in the lumen of the alveoli — edematous fluid, inflammatory exudate with an admixture of erythrocytes, desquamated alveolar macrophages; hyaline membrane along the contour of the alveoli. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 900$.

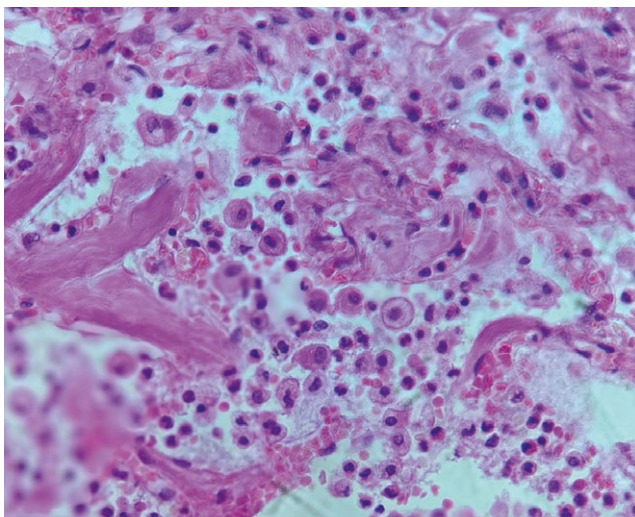


Рис. 2. Микроскопическая картина воспалительного экссудата с примесью эритроцитов в просвете альвеол, элементы гиалиновых мембран. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$.

Fig. 2. Microscopic picture of inflammatory exudate with an admixture of erythrocytes in the lumen of the alveoli, elements of hyaline membranes. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 900$.

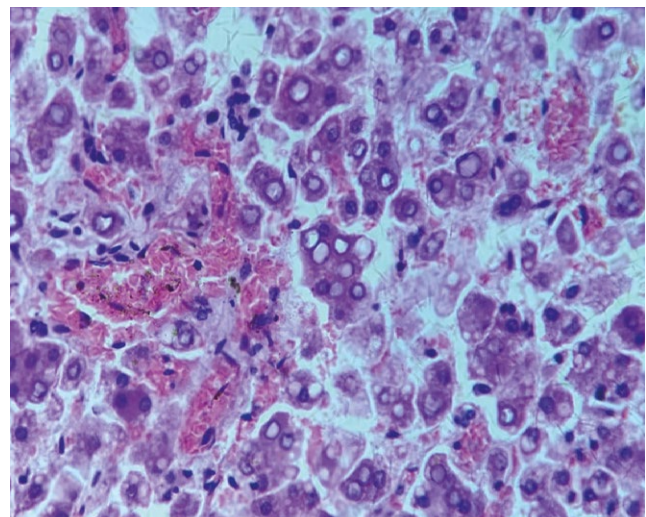


Рис. 3. Микроскопическая картина кровоизлияний, вакуолизации цитоплазмы эндокриноцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$.

Fig. 3. Microscopic picture of hemorrhages, vacuolization of the cytoplasm of endocrinocytes. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 900$.

Осложнения основного заболевания: «Двусторонняя вирусная интерстициальная пневмония. Острый респираторный дистресс-синдром. Отёк лёгких. ДВС-синдром. Кровоизлияния и очаги некроза коркового слоя надпочечников с выраженной перифокальной инфильтрацией (синдром Уотерхауса–Фридериксена)».

Сопутствующее заболевание: «Ревматоидный полиартрит, серопозитивный вариант, активность 2, поздняя стадия, тест на антитела к циклическому цитруллиновому пептиду — положительный, функциональный класс III–IV, рентгенологическая стадия III; вторичный АА-амилоидоз надпочечников».

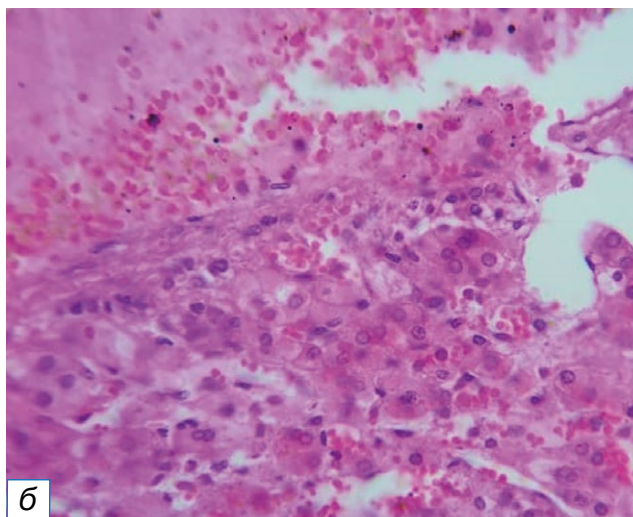
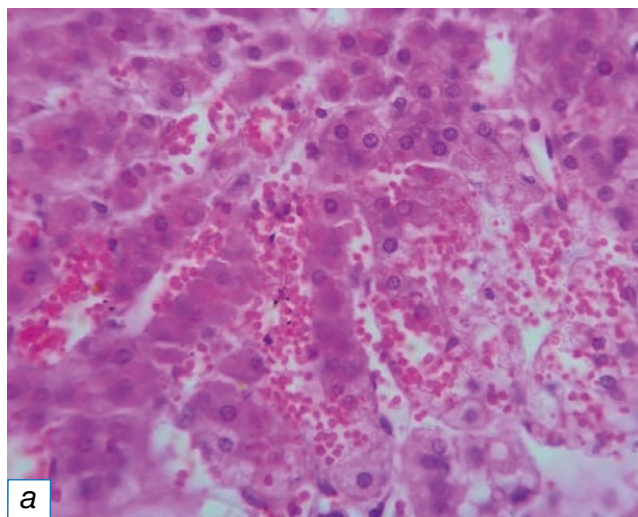


Рис. 4. Кровоизлияния, очаги некроза коркового слоя надпочечников, определяются признаки перифокальной инфильтрации (а, б). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$.

Fig. 4. Hemorrhages, foci of necrosis of the cortical layer of the adrenal glands, signs of perifocal infiltration are determined (a, б). Staining with hematoxylin and eosin, $\times 900$.

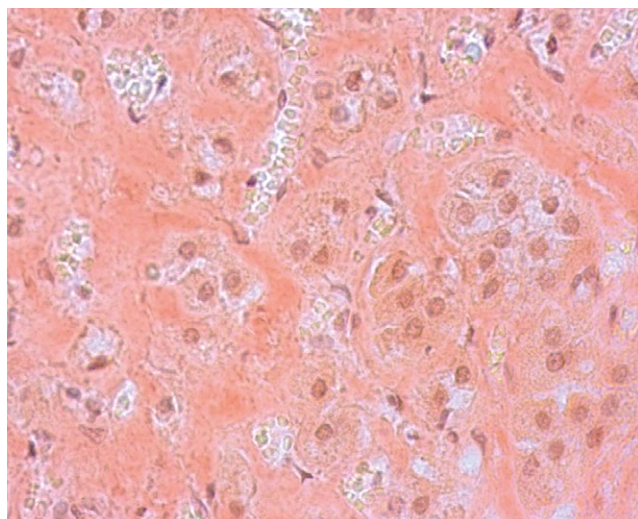


Рис. 5. Микроскопическая картина отложений амилоидных фибрилл. Окраска конго красный, $\times 900$.

Fig. 5. Microscopic picture of deposits of amyloid fibrils. Coloring Congo red, $\times 900$.

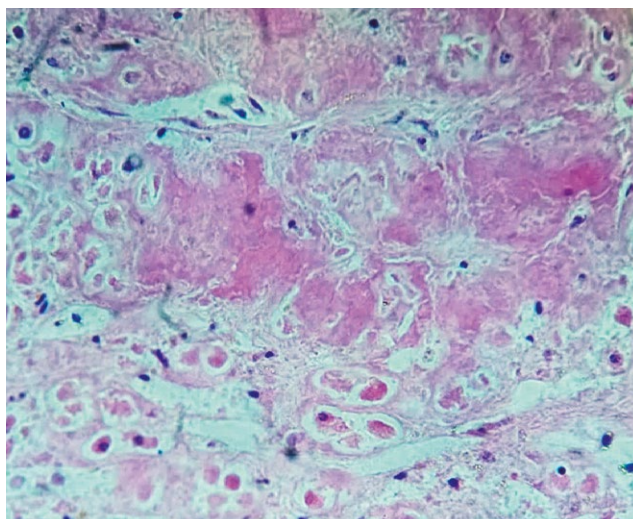


Рис. 6. Микроскопическая картина отложений амилоида. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$.

Fig. 6. Microscopic picture of amyloid deposits. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 900$.

ОБСУЖДЕНИЕ

SARS-CoV-2 чаще поражает лёгкие, в результате чего в альвеолярных клетках лёгких наблюдаются чрезмерная иммунная активация и цитокиновый ответ [6]. Ключевая роль новой коронавирусной инфекции в развитии тяжёлых последствий связана с неконтролируемой гиперпродукцией цитокинов. Вовлечённость адреналовых желёз в патологический процесс при коронавирусной инфекции разнонаправлена. Возможны прямое цитопатическое влияние вируса на адреналовые клетки [6], тромбо-

тические осложнения в надпочечниках при возникновении синдрома гиперкоагуляции [7–9].

В представленном клиническом случае имело место развитие синдрома Уотерхауса–Фридериксена после инфицирования SARS-CoV-2 при существующем АА-амилоидозе надпочечников. Патогенез реализуется за счёт двух основных компонентов — геморрагического некроза коры надпочечников и иммунной дисрегуляции. Дискоординация иммунного ответа происходит стремительно в результате избыточного синтеза провоспалительных

тельных активирующих цитокинов и медиаторов (цитокиновый шторм), который быстро истощает иммунные эффекторы, способные бороться с патогенным фактором. Развивающийся при этом компенсаторный противовоспалительный ответ реализуется благодаря как существующим в организме Т-регуляторным клеткам, так и за счёт патологически незрелых миелоидных клеток-супрессоров, что приводит к окончательному подавлению систем защиты и прогрессированию инфекционного процесса. В результате одновременно развиваются тканевое повреждение, повреждение эндотелия, гипоксия и органная дисфункция [10–12]. Надпочечниковая недостаточность в результате кровоизлияний усугубляет и без того тяжёлое состояние пациента, в связи с чем прогноз для пациентов с синдромом Уотерхауса–Фридериксена становится весьма сомнительным. Несомненное значение для неблагоприятного исхода имело также сопутствующее заболевание — АА-амилоидоз надпочечников.

Особенность представленного случая заключается в развитии синдрома Уотерхауса–Фридериксена без признаков сепсиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причиной смерти пациентки 57 лет явилась новая коронавирусная инфекция COVID-19, осложнившаяся двусторонней вирусной интерстициальной пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом взрослых. Наличие сопутствующих заболеваний — ревматоидного артрита со вторичным АА-амилоидозом надпочечников — ухудшило прогноз. На фоне инфицирования SARS-CoV-2 развился синдром Уотерхауса–Фридериксена с кровоизлияниями и очагами некроза коры.

В представленном случае обращает на себя внимание длительное благоприятное течение заболевания с последующим быстрым прогрессированием после инфицирования SARS-CoV-2. Присоединившийся ДВС-синдром ещё более усугубил состояние пациентки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на публикацию.

От законного представителя умершей пациентки Г. получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию истории болезни с научной целью в медицинском журнале «Клиническая практика», включая его электронную версию (дата подписания 15.05.2023).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Consent for publication. We received from the of patient's legal representative written informed permission for the publication of her pictures in medical journal, including its electronic version (date of signature 15.05.2023).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Склянова М.В., Калягин А.Н., Щербakov Г.И., Зимина И.А. Амилоидоз в практике врача-ревматолога // *Байкальский медицинский журнал*. 2009. № 3. С. 150–152. [Sklyanova MV, Kalyagin AN, Shcherbakov GI, Zimina IA. Amyloidosis in the practice of a rheumatologist. *Baikal Medical Journal*. 2009;(3):150–152. (In Russ).]
2. Михалева Л.М., Гюева З.В., Рёкен К. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование в диагностике амилоидоза печени // *Архив патологии*. 2015. Т. 77, № 4. С. 11–16. [Mikhaleva LM, Gueva ZV, Røken K. Histological and immunohistochemical examinations in the diagnosis of hepatic amyloidosis. *Arkiv Patologii*. 2015;77(4):11–16. (In Russ).] doi: 10.17116/patol201577411-16
3. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога // *Научно-практическая ревматология*. 2020. Т. 58, № 2. С. 123–132. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Reflections from a rheumatologist. *Scientific Practical Rheumatology*. 2020;58(2):123–132. (In Russ).]
4. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019;11(8):E762. doi: 10.3390/v11080762
5. Joo YB, Lim YH, Kim KJ, et al. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):199. doi: 10.1186/s13075-019-1977-9
6. Santana MF, Borba MG, Baía-da-Silva DC, et al. Case report: Adrenal pathology findings in severe COVID-19: An autopsy study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(4):1604–1607. doi: 10.4269/ajtmh.20-0787
7. Iuga AC, Marboe CC, Yilmaz M, et al. Adrenal vascular changes in COVID-19 Autopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(10):1159–1160. doi: 10.5858/arpa.2020-0248-LE
8. Porfidia A, Pola R. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1516–1517. doi: 10.1111/jth.14842
9. Leyendecker P, Ritter S, Riou M, Wackenthaler A, Meziani F, Roy C, Ohana M. Acute adrenal infarction as an incidental CT finding and a potential prognosis factor in severe

- SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort analysis on 219 patients. *Eur Radiol.* 2021 Feb;31(2):895–900. doi: 10.1007/s00330-020-07226-5
10. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
11. Воробьева О.В., Ласточкин А.В., Гималдинова Н.Е. Клинико-морфологическая характеристика случая системного AL-амилоидоза // *Современные проблемы науки и образования.* 2020. № 3. С. 151. [Vorobeva OV, Lastochkin AV, Gimaldinova NE. Clinical and morphological characteristic case of system AL-amyloidosis. *Modern Problems of Science and Education. Surgery.* 2020;(3):151. (In Russ).] doi: 10.17513/spno.29795
12. Воробьева О.В., Романова Л.П. Изменения органов после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентки с системной склеродермией по данным аутопсии. *Современная ревматология.* 2022. Т. 16, № 2. С. 69–73. [Vorobeva OV, Romanova LP. Organ changes after SARS-CoV-2 infection in a patient with systemic sclerosis according to autopsy. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(2):69–73. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-69-73

ОБ АВТОРЕ

Альпидовская Ольга Васильевна, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 428015, Чебоксары,
Московский пр-т, д. 15;
ORCID: 0000-0003-3259-3691;
eLibrary SPIN: 5084-1379;
e-mail: olavorobeva@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Olga V. Alpidovskaya, MD, PhD;
address: 15 Moskovskii avenue,
428015 Cheboksary, Russia;
ORCID: 0000-0003-3259-3691;
eLibrary SPIN: 5084-1379;
e-mail: olavorobeva@mail.ru

СИНДРОМ ТРАНЗИТОРНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО ПЕРИВАСКУЛЯРНОГО ВОСПАЛЕНИЯ КАРОТИДНОЙ АРТЕРИИ (TIPIC-СИНДРОМ) — РЕДКИЙ ВАРИАНТ НЕАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ АРТЕРИОПАТИИ

А.В. Белопасова¹, П.С. Мигляченко², А.О. Чечеткин¹, М.В. Древаль¹, Л.А. Добрынина¹

¹ Научный центр неврологии, Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Транзиторное идиопатическое периваскулярное воспаление каротидной артерии (Transient Idiopathic Perivascular Inflammation of the Carotid artery, TIPIC), или каротидиния, — клинко-радиологический синдром, проявляющийся односторонней болью в области шеи и наличием ипсилатерального периваскулярного инфильтрата по данным ультразвуковой и магнитно-резонансной визуализации. В связи с низкой осведомлённостью врачей патология нередко ошибочно расценивается как диссекция или атеросклероз сонной артерии, что приводит к дополнительной диагностике и неоправданному лечению. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай идиопатической каротидинии у женщины в возрасте 40 лет с обсуждением алгоритма диагностики и тактики ведения пациента с односторонней болью в области шеи. **Заключение.** Своевременно проведённая и грамотно интерпретированная ангиовизуализация является ключевым звеном в диагностике каротидинии. Благоприятное течение, полный регресс симптоматики и патологических изменений в артерии без специфической терапии относят её к доброкачественным вариантам неатеросклеротических артериопатий.

Ключевые слова: TIPIC-синдром; синдром транзиторного идиопатического периваскулярного воспаления каротидной артерии; воспаление; сонная артерия; боль в шее.

Для цитирования:

Белопасова А.В., Мигляченко П.С., Чечеткин А.О., Древаль М.В., Добрынина Л.А. Синдром транзиторного идиопатического периваскулярного воспаления каротидной артерии (TIPIC-синдром) — редкий вариант неатеросклеротической артериопатии. *Клиническая практика*. 2024;15(1):120–128. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract625468>

Поступила 05.01.2024

Принята 03.02.2024

Опубликована online 25.03.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Неатеросклеротические артериопатии представляют собой гетерогенную группу заболеваний с вовлечением экстра- и интракраниальных артерий, связанных с системным или местным патологическим процессом. К ним относятся артериопатии на фоне заболеваний соединительной ткани (фибромышечная дисплазия, синдромы Марфана и Элерса–Данло, диссекция сонных артерий); системные, инфекционные, идиопатические васкулиты; постлучевые, лекарственно-индуцированные артериопатии и более редкие состояния [1].

Неатеросклеротические артериопатии встречаются у пациентов всех возрастных групп — от детского и молодого до зрелого. Клинически патология проявляет себя головной или шейной болью. Наиболее тяжёлым осложнением артериопатии яв-

ляется развитие ишемических и геморрагических нарушений мозгового кровообращения, которые составляют до 10–15% случаев инсульта у взрослых и 20–25% у детей [2, 3]. Выявление причины поражения магистральных артерий головы становится порой сложной задачей из-за неспецифической клинической картины заболевания. Ангиовизуализация с помощью ультразвуковых и томографических методов играет ключевую роль в диагностике неатеросклеротических артериопатий.

Одной из малоизученных артериопатий является синдром транзиторного идиопатического периваскулярного воспаления каротидной артерии (transient perivascular inflammation of the carotid artery, TIPIC). Из-за редкой встречаемости и малой осведомлённости врачей о данном синдроме воспалительные изменения в стенке сонной артерии

TRANSIENT IDIOPATHIC PERIVASCULAR INFLAMMATION OF THE CAROTID ARTERY SYNDROME (TIPIIC SYNDROME) IS A RARE VARIANT OF NON-ATHEROSCLEROTIC ARTERIOPATHY

A.V. Belopasova¹, P.S. Miglyachenko², A.O. Chechetkin¹, M.V. Dreval¹, L.A. Dobrynina¹

¹ Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Transient Idiopathic Perivascular Inflammation of the Carotid artery (TIPIIC) or carotidynia is a clinical and radiological syndrome manifested as ipsilateral neck pain and an ipsilateral perivascular infiltrate according to ultrasound and magnetic resonance imaging. Due to the low awareness of physicians, this pathology is often mistakenly regarded as dissection or atherosclerosis of the carotid arteries, which leads to additional unnecessary diagnosis and treatment. **CLINICAL CASE DESCRIPTION:** Here, we present a case of idiopathic carotidynia with a discussion of the diagnostic algorithm and management of patients with unilateral neck pain. **CONCLUSION:** Timely and competently interpreted ultrasound and magnetic resonance imaging studies of arteries is a key link in the diagnosis of carotidynia. The complete regression of symptoms and pathological changes in the arteries without a specific therapy classifies it as a benign variant of non-atherosclerotic arteriopathy.

Keywords: TIPIIC syndrome; syndrome of transient idiopathic perivascular inflammation of the carotid artery; inflammation; carotid artery; neck pain.

For citation:

Belopasova AV, Miglyachenko PS, Chechetkin AO, Dreval MV, Dobrynina LA. Transient idiopathic perivascular inflammation of the carotid artery syndrome (TIPIIC Syndrome) is a rare variant of non-atherosclerotic arteriopathy. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(1):120–128. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract625468>

Submitted 05.01.2024

Revised 03.02.2024

Published online 25.03.2024

могут ошибочно трактоваться как расслоение (диссекция). Подобные сложности объясняются схожей клинической картиной: оба состояния дебютируют изолированной болью в шее.

В настоящей статье описан случай пациентки с TIPIIC-синдромом и представлен сложный путь к правильному диагнозу.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Женщина, 40 лет, обратилась в медицинский центр с жалобами на умеренную боль по переднебоковой поверхности шеи слева, которая возникала при прикосновении и глубоком вдохе. Для уменьшения боли использовала противовоспалительную мазь без существенного эффекта.

Анамнез заболевания. В течение 4 дней боль усилилась с 2 до 5 баллов по визуальной аналоговой шкале оценки боли (ВАШ). Расценив боль как проявление ларингита, обратилась к терапевту и оториноларингологу, однако при клиническом осмотре признаков воспалительных изменений

ротоносоглотки не обнаружено, температура тела оставалась в норме. При пальпации отмечалась локальная болезненность по латеральной поверхности шеи на уровне верхнего края щитовидного хряща. Пациентка направлена на ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы и регионарных лимфоузлов. По результатам УЗИ от 26.01.2023 выявлены признаки узлового образования правой доли щитовидной железы. По переднебоковым поверхностям шеи лоцировались единичные, структурно неизменённые лимфатические узлы до 10 мм. Дополнительно в проекции бифуркации левой общей сонной артерии визуализировались изменения, расценённые как отсложка интимы с интрамуральной гематомой 14×4 мм (диссекция?). Пациентка маршрутизирована к неврологу, который рекомендовал проведение магнитно-резонансной (МР) ангиографии брахиоцефальных артерий: наружный контур общей сонной артерии в области бифуркации имел неровный контур, определялся участок повышенного в режиме T1 fat-sat, гипоинтенсивного в режиме

T2 сигнала до 8×5×9 мм. Изменения были расценены как диссекция общей сонной артерии с интрамуральной гематомой. Других патологических изменений в области артерий шеи не выявлено. По результатам нейровизуализации неврологом назначен приём антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут) до регресса интрамуральной гематомы по данным повторной МР-ангиографии.

Спустя 2,5 недели от начала симптоматики пациентка обратилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в связи с сохранением болей в шее прежней интенсивности. Принято решение о проведении дуплексного сканирования и МР-ангиографии брахиоцефальных артерий в динамике.

Инструментальная диагностика

При ретроспективной оценке данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) артерий шеи от 27.01.2023 в области бифуркации левой общей

сонной артерии визуализировалась периваскулярная, эксцентрично расположенная зона изменённого МР-сигнала без чётких контуров, повышенной интенсивности в T2 fat-sat (рис. 1 б, г), изоинтенсивная в T2 (рис. 1 д), изо-/слабогиперинтенсивного сигнала в T1 fat-sat (рис. 1 е), соответствующая периваскулярному воспалению; наружный контур артерии на этом уровне визуализировался нечётко. При МР-ангиографии (рис. 1 а, в) отмечалось гемодинамически незначимое сужение просвета артерии на этом уровне (рис. 1).

При поступлении по результатам МРТ-исследования от 15.02.2023 отмечалось увеличение внутреннего просвета артерии, уменьшение зоны периваскулярных изменений и выраженности отёка; наружный контур артерии стал более чётким (рис. 2). Использование контрастного усиления позволило более чётко визуализировать зону периваскулярного воспаления (рис. 3 д) в сравнении с нативным исследованием (рис. 3 б).

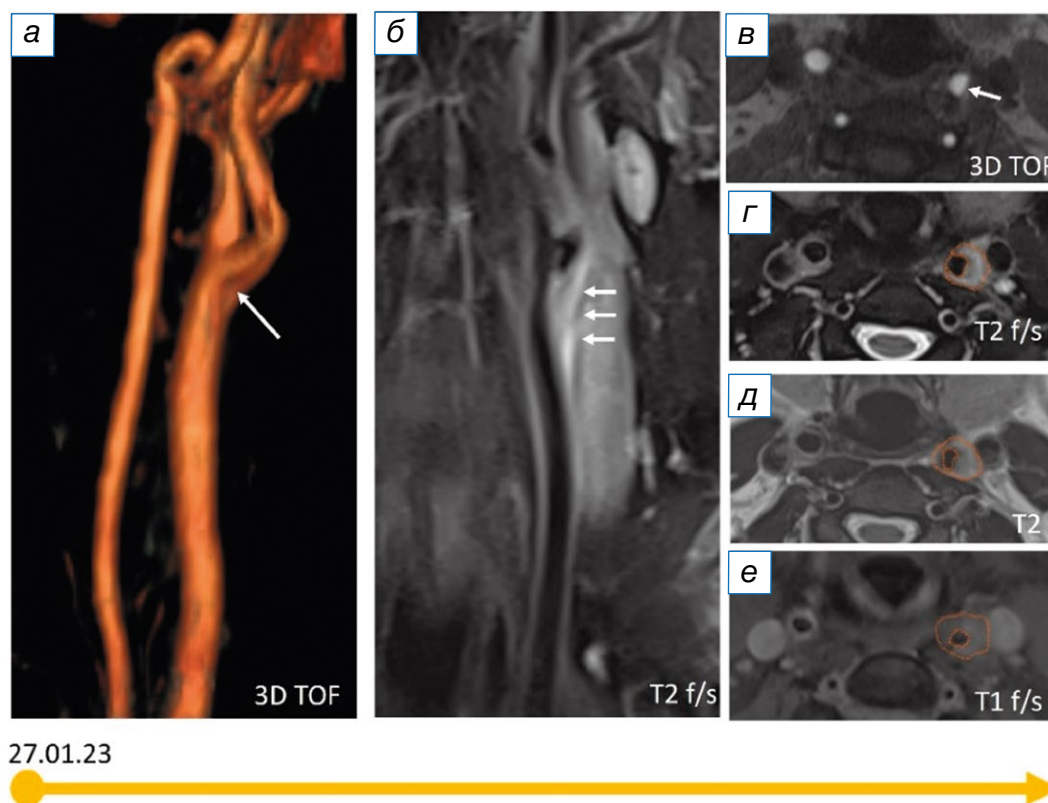


Рис. 1. Результаты магнитно-резонансной томографии шеи пациентки с TIPIC-синдромом в острый период: а, в (3D-TOF-ангиография) — локальное гемодинамически незначимое сужение просвета левой общей сонной артерии (белые стрелки); б, г (T2 fat-sat), д (T2), е (T1 fat-sat) — периваскулярная, эксцентрично расположенная зона изменённого сигнала на уровне бифуркации левой общей сонной артерии (на периваскулярный инфильтрат указывают белые стрелки, красный контур).

Fig. 1. Results of magnetic resonance imaging of the neck of a patient with TIPIC syndrome in the acute period: а, в (3D-TOF-angiography) — local haemodynamically insignificant narrowing of the left common carotid artery lumen (white arrows); б, г (T2 fat-sat), д (T2), е (T1 fat-sat) — perivascular, eccentrically located zone of altered signal at the level of the left common carotid artery bifurcation (perivascular infiltrate is indicated by white arrows, red contour).

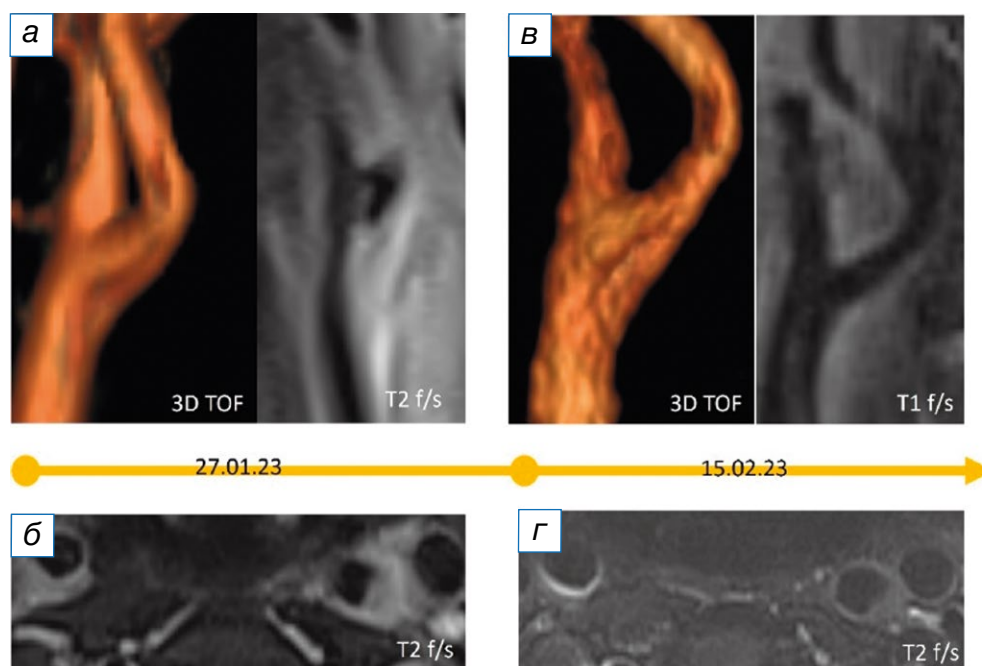


Рис. 2. Результаты магнитно-резонансной томографии шеи пациентки с TIPIIC-синдромом в динамике: острый период (а, б) и контрольное исследование через 2,5 недели (в, г). Отмечается уменьшение зоны периваскулярного инфильтрата, увеличение просвета артерии; наружный контур артерии стал более чётким.

Fig. 2. Results of magnetic resonance imaging of the neck of a patient with TIPIIC syndrome in dynamics: acute period (a, б) and the control study after 2.5 weeks (в, г). The perivascular infiltrate zone is decreased, the arterial lumen is increased; the external contour of the artery has become clearer.

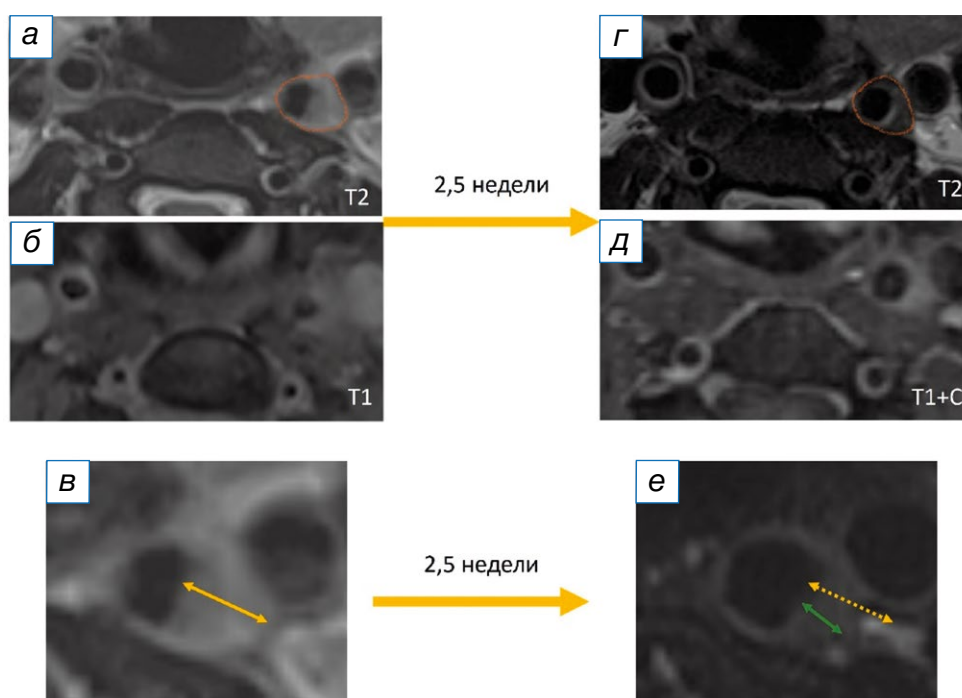


Рис. 3. Магнитно-резонансные изображения шеи пациентки с TIPIIC-синдромом: в острый период (а, б) и контрольное исследование через 2,5 недели (г, д). Использование контрастного усиления при магнитно-резонансной томографии позволяет более чётко визуализировать зону периваскулярного воспаления (д) в сравнении с нативным исследованием (б). При динамическом исследовании отмечается уменьшение зоны периваскулярного инфильтрата, увеличение просвета артерии (в, е).

Fig. 3. Magnetic resonance images of the neck of a patient with TIPIIC syndrome: in the acute period (a, б) and control study after 2.5 weeks (г, д). The use of contrast enhancement in magnetic resonance imaging allows one to visualize the zone of perivascular inflammation (д) more clearly in comparison with the native study (б). The dynamic study shows a decrease in the perivascular infiltrate zone and an increase in the arterial lumen (в, е).

Спустя 2,5 недели от начала симптоматики по результатам УЗИ в бифуркации общей сонной артерии слева выявлены гипо-/средней эхогенности образование с ровной поверхностью, протяжённостью 1,4 см и высотой 4 мм (стеноз просвета около 45% по диаметру), размытость контура адвентиции общей сонной артерии и периваскулярных мягких тканей в области расположения внутрисосудистого образования (рис. 4). Выявленное от 21.01.2023 образование расценено как диссекция, снимки консультированы руководителем лаборатории ультразвуковой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии»: представленные данные не соответствуют диссекции сонной артерии. Полученные от 15.02.2023 результаты УЗИ с учётом клинико-анамнестических параметров и данных первичного осмотра указывают на воспалительное утолщение (примерно в 2 раза) сосудистой стенки левой общей сонной артерии (TIPIC-синдром) в стадии организации и регресса стенозирующего процесса. Дифференциальная диагностика проводилась между атеросклеротической бляшкой и TIPIC-синдромом.

Предварительный диагноз

Молодой возраст пациентки, клиническая симптоматика, размытость контура адвентиции общей сонной артерии в области поражения и отсутствие атеросклеротических изменений в остальных брахиоцефальных артериях давали основание поставить диагноз воспалительного процесса в сосудистой стенке (адвентиции) бифуркации левой общей сонной артерии с гемодинамически незначимым стенозированием сосуда.

Динамика и исходы

Данные магнитно-резонансной и ультразвуковой визуализации подтвердили наличие каротидии. Проведённое через 20 дней после первого исследования контрольное УЗИ показало положительную динамику в виде уменьшения утолщения внутрисосудистого образования в 2 раза с повышением его эхогенности и улучшения чёткости контура адвентиции (рис. 4), что соответствовало естественной инволюции воспалительного процесса.



Рис. 4. Ультразвуковое исследование сонных артерий пациентки с TIPIC-синдромом в динамике: а (продольное сканирование в остром периоде боли в шее от 21.01.2023): по передней стенке в дистальной части и бифуркации общей сонной артерии и устье внутренней сонной артерии визуализируется гипо-/средней эхогенности образование (размеры указаны маркерами 1 и 2) с ровной поверхностью, толщиной 4 мм, приводящее к стенозу по ECST* 40–45%. Обращает внимание размытость контура адвентиции в области выявленного образования (стрелки жёлтого цвета); б (продольное), в (поперечное) сканирование (от 15.02.2023): выявлено однородное, средней эхогенности образование (стрелки белого цвета) с ровной поверхностью по передней стенке в дистальной части и бифуркации общей сонной артерии, толщиной 2 мм (стеноз по ECST около 20–25%); контур адвентиции чёткий, признаков отёчности периваскулярных тканей около выявленного образования не отмечено. * Критерий ECST (European Carotid Surgery Trial) — Европейский метод расчёта степени стеноза.

Fig. 4. Ultrasound examination of the carotid arteries of a patient with TIPIC-syndrome in dynamics: а (longitudinal scan in the acute period of neck pain dated 21.01.2023): a hypo-/medium echogenic mass (the sizes are indicated by markers 1 and 2) with a smooth surface, 4 mm thick, resulting in ECST* stenosis of 40–45% is visualised along the anterior wall in the distal part and bifurcation of the common carotid artery and the mouth of the internal carotid artery. The blurring of the adventitia contour in the area of the detected mass (arrows in yellow colour) draws attention; б (longitudinal), в (transverse) scans (dated 15.02.2023): a homogeneous, medium echogenicity mass (white arrows) with a flat surface was detected along the anterior wall in the distal part and bifurcation of the common carotid artery, 2 mm thick (ECST stenosis about 20–25%); the adventitia contour was clear, no signs of perivascular tissue swelling near the detected mass were noted. * ECST criterion — European Carotid Surgery Trial.

ОБСУЖДЕНИЕ

Каротидиния впервые описана в 1927 году американским врачом Темплом Феем (Temple Fay) как болезненность на уровне бифуркации сонной артерии [4]. Учитывая, что основным клиническим проявлением синдрома является боль в шее с возможной иррадиацией в голову, в 1988 году в Международной классификации головной боли каротидиния была отнесена к идиопатической форме головной боли [5], однако в 2004 году исключена из классификации: на основании многочисленных наблюдений, накопленных к тому времени, было показано, что каротидиния являлась, скорее, синдромом, сопутствующим другим состояниям, чем самостоятельным заболеванием [6].

В 2017 году доктор медицины Парижского университета Августин Леклер (Augustin Lecler) на основании данных визуализации выделил отдельную нозологическую форму с чёткими клиническими проявлениями и характеристиками при визуализации, которую назвал синдромом транзиторного периваскулярного воспаления каротидной артерии (TIPIС-синдром), и предложил следующие диагностические критерии: острая боль в области сонной артерии, иррадиирующая / не иррадиирующая в голову; эксцентричная периваскулярная инфильтрация при визуализации; исключение другой сосудистой/несосудистой причины с помощью визуализации; купирование боли в течение 2 недель самостоятельно или приёмом противовоспалительных препаратов [7, 8].

В настоящее время этиология TIPIС-синдрома остаётся неизвестной. Большинство случаев считаются идиопатическими. В литературе имеются описания каротидинии, связанной с противоопухолевой терапией препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (доцетаксел, филграстим [9]; пэгфилграстим [10]). Цервикалгия возникала на 2–11-й день после введения препаратов [10]. Один из описанных случаев TIPIС-синдрома связан с приёмом флуоксетина (селективного ингибитора обратного захвата серотонина). Авторы предполагают влияние последнего на активность иммунных клеток с нарушением синтеза провоспалительных цитокинов [11]. E. Venetis и соавт. [12] описан случай каротидинии на фоне коронавирусной инфекции (COVID-19). У отдельных пациентов в анамнезе имеется указание на наличие аутоиммунной патологии, причём воспалительные изменения в сонных артериях проявлялись одновременно с рецидивами основного

заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Грейвса, синдром Шегрена, тиреоидит Хашимото) [7].

Гистологическая картина TIPIС-синдрома характерна для неспецифического воспалительного процесса, которая включает пролиферацию мелких кровеносных сосудов и фибробластов; признаки хронического воспаления, выраженного преимущественно лимфоцитарным инфильтратом, а также единичными рассеянными полиморфноядерными лейкоцитами и тучными клетками (рис. 5) [10]. Данные изменения нехарактерны для воспаления крупных сосудов при васкулите из-за отсутствия в микропрепарате гигантских клеток [13].

Основным клиническим проявлением TIPIС-синдрома является интенсивная односторонняя цервикалгия с локальной болезненностью в проекции бифуркации общей сонной артерии. Болевой синдром с иррадиацией по ипсилатеральной поверхности головы объясняется стимуляцией перикаротидного симпатического сплетения периваскулярным воспалительным процессом [14]. Лабораторные показатели — результаты общего, биохимического анализов крови, липидного профиля, гормоны щитовидной железы — находятся, как правило, в пределах нормы, хотя некоторые авторы сообщают о незначительном увеличении скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1). Данные исследования выполняются для исключения вторичных причин каротидинии [15–17].

Ультразвуковая или магнитно-резонансная визуализация являются основным диагностическим

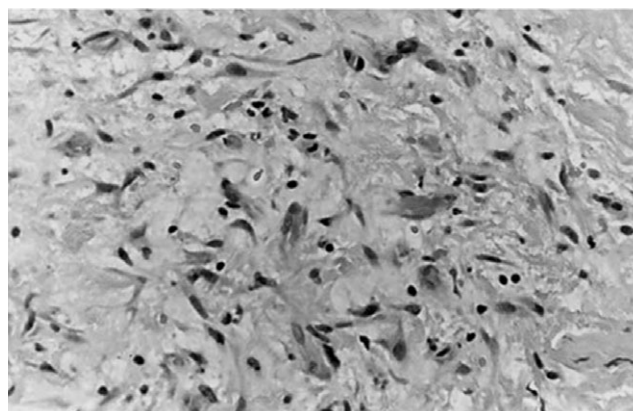


Рис. 5. Адвентиция сонной артерии: лимфоцитарный инфильтрат в мягких тканях, тучные клетки и редкие полиморфноядерные лейкоциты.

Fig. 5. Carotid artery adventitia: lymphocytic infiltrate in soft tissues, mast cells and rare polymorphonuclear leukocytes.

инструментом для подтверждения TIPIС-синдрома. При УЗИ обращает внимание изменение стенки сонной артерии в виде гипоехогенного очагового утолщения на уровне бифуркации сонной артерии, которое, как правило, не сопровождается гемодинамически значимым сужением просвета. Несмотря на то, что УЗИ является достаточным методом для установления диагноза, для его подтверждения может быть рекомендована МРТ. Характерной МР-картиной являются локально утолщённая стенка сосуда с накоплением контрастного препарата и периваскулярная инфильтрация [18, 19].

На позитронно-эмиссионной томографии, совмещённой с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с использованием фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) у пациентов с каротидинией выявляется короткий сегмент повышенной активности ФДГ, соответствующий области воспаления стенки сонной артерии [20].

В настоящее время не существует клинических рекомендаций по лечению TIPIС-синдрома. Обычно назначают нестероидные противовоспалительные препараты на срок до 2 недель, реже или в случаях их неэффективности — короткие курсы стероидов [21]. В литературе представлен опыт лечения каротидинии с помощью антибиотиков [22]. Однако, согласно названию, TIPIС считается транзиторной (длится от нескольких недель до месяца) доброкачественной патологией, которая в большинстве случаев не требует специфической терапии. Так, в наблюдении R.R. Amaravadi и соавт. [20] использование ПЭТ-КТ на 21-й день болезни не обнаружило остаточного воспаления в стенке сонной артерии, что подтверждает временный характер изменений.

В случае нашей пациентки причинного фактора, с которым можно было бы связать развитие воспалительных изменений в стенке артерии, не выявлено. В дебюте заболевания отмечалась боль умеренной интенсивности по латеральной поверхности шеи. Подобная симптоматика наиболее часто является симптомом неспецифического миофасциального болевого синдрома. Подтверждающим фактором наличия миогенной цервикалгии является мануальное тестирование. В случае каротидинии локальное напряжение мышц шеи может быть рефлекторной реакцией на периваскулярное воспаление и при отсутствии исследования брахиоцефальных артерий приводит к диагностическим заблуждениям. Учитывая подобную «микрию», в большинстве случаев TIPIС-синдром

остаётся нераспознанным, а его истинная распространённость — неизвестной.

Ангиовизуализация играет ключевую роль в постановке правильного диагноза. Неверная интерпретация ультразвуковых данных в случае нашей пациентки стала поводом для проведения дополнительных методов исследования и назначения антиагрегантной терапии. Однако повторный анализ клинко-визуализационных данных позволил заподозрить и впоследствии подтвердить наличие синдрома транзиторного идиопатического периваскулярного воспаления каротидной артерии. Для TIPIС-синдрома характерны умеренная боль, тогда как для диссекции — высокоинтенсивная; подострое течение при наличии ультразвуковых изменений в стенке сосуда на уровне бифуркации общей сонной артерии, а при диссекции — на 2–3 см выше места бифуркации общей сонной артерии; отсутствие интрамуральной гематомы по данным МРТ T1 fat-sat, а также динамика заболевания в виде уменьшения периваскулярного инфильтрата спустя 3–4 недели.

Прогноз TIPIС-синдрома в абсолютном большинстве случаев благоприятный, в единичных наблюдениях у пациентов с каротидинией и атеросклерозом развивался синдром гиперчувствительности каротидного синуса с падением артериального давления [23]. В редких случаях сообщалось о рецидивах заболевания [24].

В настоящее время TIPIС-синдром остаётся редко выявляемой патологией, прежде всего в связи с низкой осведомлённостью врачей клинических и диагностических специальностей о данном заболевании [22]. Изменения в общей сонной артерии ошибочно расцениваются как диссекция или атеросклероз, что приводит к дополнительной неоправданной диагностике и лечению, как в случае нашей пациентки. Напротив, нередко цервикалгия, сопутствующая каротидинии, расценивается как проявление миофасциального болевого синдрома, и потому исследование сосудов не проводится.

В литературе обсуждается вопрос, врачи какой специальности должны взять на себя ведение пациентов с каротидинией. В нашем случае пациентка прошла длительный путь до постановки диагноза: была осмотрена терапевтом, оториноларингологом, двумя неврологами; получила ряд ультразвуковых и МРТ-исследований. Подобная задержка с постановкой диагноза создаёт дополнительное психологическое напряжение как пациенту, так и специалистам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай подчёркивает необходимость повышения осведомлённости врачей о TIPIС-синдроме и включения каротидинии в дифференциальный диагностический ряд при наблюдении пациентов с жалобами на одностороннюю боль в области шеи. Своевременно проведённая и грамотно интерпретированная ангиовизуализация является ключевым звеном в диагностике каротидинии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация статьи финансируются из бюджета ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия).

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

Вклад авторов. А.В. Белопасова, Л.А. Добрынина — лечение пациентки, обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; П.С. Мигляченко — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; А.О. Чечеткин — проведение ультразвуковой диагностики; М.В. Древал — проведение лучевой диагностики. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Информированное согласие на публикацию. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на описание клинического случая и публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания 12.03.2023).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was funded by Research Center of Neurology (Moscow, Russia).

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

Authors' contribution. A.V. Belopasova, L.A. Dobrynina — treatment of patient, processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; P.S. Miglyachenko — search and analytical work, discussion of the results of the study, writing the text of the article; A.O. Chechetkin — ultrasound diagnostics; M.V. Dreval — radiological

diagnostics. 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. A written voluntary informed consent was received from the legal representative for the publication of the description of the clinical case (date of signing 12.03.2023).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Caplan LR, Biller J. Non-atherosclerotic vasculopathies. In: Caplan L.R., ed. *Caplan's stroke: a clinical approach*. Cambridge University Press; 2016. P. 386–438.
2. Agarwal A, Bathla G, Kanekar S. Imaging of Non-atherosclerotic Vasculopathies. *J Clin Imaging Sci*. 2020;10:62. doi: 10.25259/JCIS_91_2020
3. Simma B, Martin G, Müller T, Huemer M. Risk factors for pediatric stroke: Consequences for therapy and quality of life. *Pediatr Neurol*. 2007;37(2):121–126. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.04.005
4. Fay T. Atypical neuralgia. *Arch Neurol Psychiatry*. 1927;18:309–315.
5. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988;8 Suppl 7:1–96. PMID: 3048700.
6. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24(Suppl 1):9–160. doi: 10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x
7. Lecler A, Obadia M, Savatovsky J, et al. TIPIС syndrome: Beyond the myth of carotidynia, a new distinct unclassified entity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(7):1391–1398. doi: 10.3174/ajnr.A5214
8. Lecler A, Obadia M, Sadik JC. Introduction of the TIPIС syndrome in the next ICHD classification. *Cephalalgia*. 2019;39(1):164–165. doi: 10.1177/0333102418780485
9. Hayashi S, Maruoka S, Takahashi N, Hashimoto S. Carotidynia after anticancer chemotherapy. *Singapore Med J*. 2014;55(9):e142–144. doi: 10.11622/smedj.2014127
10. Corral de la Fuente E, Barquín García A, Saavedra Serrano C, et al. Myocarditis and carotidynia caused by Granulocyte-Colony stimulating factor administration. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2020;4(2):318–323. doi: 10.1080/24725625.2020.1754552
11. Jabre MG, Shahidi GA, Bejjani BP. Probable fluoxetine-induced carotidynia. *Lancet*. 2009;374(9695):1061–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61694-9
12. Venetis E, Konopnicki D, Jissendi Tchofo P. Multimodal imaging features of transient perivascular inflammation of the carotid artery (TIPIС) syndrome in a patient with Covid-19. *Radiol Case Rep*. 2022;17(3):902–906. doi: 10.1016/j.radcr.2021.12.005
13. Upton PD, Smith JG, Charnock DR. Histologic confirmation of carotidynia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(4):443–444. doi: 10.1016/S0194-59980300611-9
14. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления. Москва, 2013. 208 с. [Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Cervical artery dissection: Ischemic stroke and other clinical manifestations. Moscow; 2013. 208 p. (In Russ).]
15. Stanbro M, Gray BH, Kellicut DC. Carotidynia: Revisiting an unfamiliar entity. *Ann Vasc Surg*. 2011;25(8):1144–1153. doi: 10.1016/j.avsg.2011.06.006
16. Taniguchi Y, Horino T, Hashimoto K. Is carotidynia syndrome a subset of vasculitis? *J Rheumatol*. 2008;35(9):1901–1902.

17. Taniguchi Y, Horino T, Terada Y, Jinnouchi Y. The activity of carotidynia syndrome is correlated with the soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) level. *South Med J*. 2010;103(3):277–278. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181cf39e2
18. Abraham M, Werner M, Gottlieb P, Strauss S. Ultrasound for the diagnosis of carotidynia. *J Ultrasound Med*. 2017;36(12): 2605–2609. doi: 10.1002/jum.14321
19. Ulus S, Aksoy Ozcan U, Arslan A, et al. Imaging spectrum of TIPIIC syndrome. *Clin Neuroradiol*. 2018;18(Suppl 7):1–13. doi: 10.1007/s00062-018-0746-5
20. Amaravadi RR, Behr SC, Kousoubri PD, Raja S. [18F] Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography-CT imaging of carotidynia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(6):1197–1199. doi: 10.3174/ajnr.A1013
21. Comacchio F, Bottin R, Brescia G, et al. Carotidynia: new aspects of a controversial entity. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012;32:266.
22. Mathangasinghe Y, Karunaratne RU, Liyanage UA. Transient perivascular inflammation of the carotid artery; a rare cause of intense neck pain. *BJR Case Rep*. 2019;5(4):20190014. doi: 10.1259/bjrcr.20190014
23. Sato S, Yazawa Y, Itabashi R, et al. [A case of carotidynia with carotid sinus hypersensitivity. (In Japan)]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2010;50(10):714–717. doi: 10.5692/clinicalneuro.50.714
24. Schaumburg J, Michels P, Eckert B, Röther J. [Recurrence of carotidynia or TIPIIC syndrome. (In German)]. *Nervenarzt*. 2018;89(12):1403–1407. doi: 10.1007/s00115-018-0531-3

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Белопасова Анастасия Владимировна,

канд. мед. наук, ст. науч. сотр.;

адрес: Россия, 125367, Москва,

Волоколамское ш., д. 80;

ORCID: 0000-0003-3124-2443;

eLibrary SPIN: 3149-3053;

e-mail: belopasova@neurology.ru

Соавторы:

Мигляченко Полина Сергеевна;

ORCID: 0009-0005-8751-9327;

e-mail: miglyachenko.polina@yandex.ru

Чечеткин Андрей Олегович, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-8726-8928;

eLibrary SPIN: 9394-6995;

e-mail: chechetkin@neurology.ru

Древал Марина Владимировна,

канд. мед. наук, науч. сотр.;

ORCID: 0000-0002-7554-9052;

eLibrary SPIN: 2221-9226;

e-mail: dreval.mv@neurology.ru

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0001-9929-2725;

eLibrary SPIN: 2824-8750;

e-mail: dobrynina@neurology.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Anastasia V. Belopasova, MD, PhD;

address: 80 Volokolamskoye shosse,

125367 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0003-3124-2443;

eLibrary SPIN: 3149-3053;

e-mail: belopasova@neurology.ru

Co-authors:

Polina S. Miglyachenko;

ORCID: 0009-0005-8751-9327;

e-mail: miglyachenko.polina@yandex.ru

Andrey O. Chechetkin, MD, PhD;

ORCID: 0000-0002-8726-8928;

eLibrary SPIN: 9394-6995;

e-mail: chechetkin@neurology.ru

Marina V. Dreval, MD, PhD;

ORCID: 0000-0002-7554-9052;

eLibrary SPIN: 2221-9226;

e-mail: dreval.mv@neurology.ru

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD;

ORCID: 0000-0001-9929-2725;

eLibrary SPIN: 2824-8750;

e-mail: dobrynina@neurology.ru