



**ПЕРМСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ**  
УНИВЕРСИТЕТ АКАДЕМИКА ВАГНЕРА

1916



**ПЕРМСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**3' 2024  
ТОМ 41**

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

# Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 41

**3'2024**

16+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

## Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

«Пермский медицинский журнал» – рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 1923 году Медицинским обществом при Пермском университете. С 2001 года учредителями «Пермского медицинского журнала» являются Пермская государственная медицинская академия и Пермский научный центр РАН и администрации Пермской области. С 2017 года – учредитель Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-12317 от 02.04.2002 г.).

В 2017 году журнал прошел перерегистрацию в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) (Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77 – 70264 от 13.07.2017).

Издается при финансовой поддержке Министерства образования и науки Пермского края.

## Входит в базу данных

Scopus, EBSCO, РИНЦ, ВАК, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



## Территория распространения:

Российская Федерация, зарубежные страны

## Адрес учредителя, издателя и редакции:

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Отв. секретарь – И.А. Булатова

Тел. (342) 217-19-38

Факс (342) 217-20-21

E-mail: permmedjournal@psma.ru

Web-site: <https://permmedjournal.ru>

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

**О.В. ХЛЫНОВА**, профессор, член-корр. РАН (Пермь)

## Заместитель главного редактора –

**Н.Б. Асташина**, профессор (Пермь)

## Ответственный секретарь –

**И.А. БУЛАТОВА**, профессор (Пермь)

Н.В. Исаева, профессор, проректор по региональному развитию здравоохранения, мониторингу и качеству образовательной деятельности вуза (Пермь)

М.М. Падруль, профессор (Пермь)

В.А. Черешнев, профессор, академик РАН, президент Российского научного общества иммунологов (Екатеринбург)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

О.Е. Бекжанова, профессор (Ташкент, Узбекистан)

Л.А. Балькова, профессор, член-корр. РАН (Саранск)

К.А. Бердюгин, доцент (Екатеринбург)

И.В. Бухтияров, профессор, академик РАН (Москва)

А.В. Важенин, профессор, академик РАН (Челябинск)

Т.Н. Василькова, профессор (Тюмень)

Т.А. Гевондян, профессор (Ереван, Армения)

О.С. Гилева, профессор (Пермь)

А.Ж. Гильманов, профессор (Уфа)

Э.С. Горовиц, профессор (Пермь)

С.Е. Жолудев, профессор (Екатеринбург)

Н.М.-Н. Камилова, профессор (Баку, Азербайджан)

Ю.В. Каракулова, профессор (Пермь)

С.М. Карпов, профессор, член Президиума экспертов ассоциации по коморбидной неврологии (Ставрополь)

О.А. Кичерова, доцент (Тюмень)

Ж.Д. Кобалава, профессор, член-корр. РАН (Москва)

Н.А. Козиолова – профессор (Пермь)

С.А. Лихачев, профессор (Минск, Беларусь)

Н.Н. Малютина, профессор (Пермь)

Ю.Л. Мизерницкий – профессор, зам. председателя

Совета по этике Минздрава России (Москва)

В.Ю. Мишланов, профессор, член-корр. РАН (Пермь)

А.А. Мусина, профессор (Астана, Казахстан)

А.А. Олина, профессор (Москва)

И.О. Походенько-Чудакова, профессор (Минск, Беларусь)

Н.А. Пулина, профессор (Пермь)

В.Е. Радзинский, профессор, член-корр. РАН (Москва)

Е.Н. Смирнова, профессор (Пермь)

Д.Ю. Соснин, профессор (Пермь)

Л.М. Фатхутдинова, профессор (Казань)

И.В. Фельдблюм, профессор (Пермь)

Е.Г. Фурман, профессор, член-корр. РАН (Пермь)

Т.П. Шевлюкова, профессор (Тюмень)

С.Г. Шулькина, доцент, профессор (Пермь)

# Perm Medical Journal

ISSN 0136-1449

VOLUME 41

**3'2024**

16+

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFERRED JOURNAL

## Founder:

Federal State Budgetary  
Educational Institution of Higher Education  
“E.A. Vagner Perm State Medical University”  
of the Ministry of Health of the Russian Federation

“Perm Medical Journal” is a peer-reviewed scientific and practical journal. It was founded in 1923 by Medical Society of Perm University. Since 2001, the founders of “Perm Medical Journal” are Perm State Academy of Medicine and Perm Research Centre of RAMS and Administration of Perm Region. Since 2017, the founder is Academician E.A. Vagner Perm State Medical University.

The journal is registered by the Ministry of the Russian Federation for Press, Television and Radio Broadcasting and Mass Communications (PI №77-12317, 02.04.2002).

In 2017 the journal was re-registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technologies and Mass Communications (Rospotrebnadzor) (Registration certificate of mass medium (PI № FS 77 – 70264, 13.07.2017).

Published with financial support from the Ministry of Education and science of the Perm region.

The journal is included in the following databases: Scopus, EBSCO, RSCI, VAK, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



## Distribution territory:

Russian Federation, foreign countries

## Founder, publisher and editorial office address:

26 Petropavlovskaya st., Perm 614990  
Executive secretary – I.A. Bulatova  
Tel (342) 217-19-38  
Fax (342) 217-20-21  
E-mail: permmedjournal@psma.ru  
Web-site: <https://permmedjournal.ru>

## EDITORIAL BOARD:

### Editor-in-Chief –

**O.V. Khlynova, Professor,  
Corresponding Member of RAS (Perm)**

### Deputy Editor-in-Chief –

**N.B. Astashina, Professor (Perm)**

### Executive Secretary –

**I.A. Bulatova, Professor (Perm)**

N.V. Isaeva, Professor, Vice-rector for Regional Healthcare Development, Monitoring and Quality of Educational Activity of the University (Perm)  
M.M. Padrul, Professor (Perm)  
V.A. Chereshnev, Professor, Academician of RAS, Head of Russian Scientific Society of Immunologists (Yekaterinburg)

### EDITORIAL COUNCIL:

O.E. Bechzhanova, Professor (Tashkent, Uzbekistan)  
L.A. Balykova, Professor, Corresponding Member of RAS (Saransk)  
K.A. Berdyugin, Associate Professor (Yekaterinburg)  
I.V. Bukhtiyarov, Professor, Academician of RAS, Director (Moscow)  
A.V. Vazhenin, Professor, Academician of RAS (Chelyabinsk)  
T.N. Vasilkova, Professor, Vice-rector for Educational and Methodological work (Tyumen)  
T.A. Gevondyan, Professor (Yerevan, Republic of Armenia)  
O.S. Gileva, Professor (Perm)  
A.Zh. Gilmanov, Professor (Ufa)  
E.S. Gorovitz, Professor (Perm)  
S.E. Zholyudov, Professor (Yekaterinburg)  
N.M.-N. Kamilova, Professor (Baku, Azerbaijan)  
Yu.V. Karakulova, Professor (Perm)  
S.M. Karpov, Professor, member of Presidium of experts of the association of comorbid neurology (Stavropol)  
O.A. Kicherova, Associate Professor (Tyumen)  
Zh.D. Kobalava, Professor, Corresponding Member of RAS (Moscow)  
N.A. Koziolova, Professor (Perm)  
S.A. Lichachev, Professor (Minsk, Republic of Belarus)  
N.N. Malyutina, Professor (Perm)  
Yu.L. Mizernitsky, Professor, Deputy Chairman of Council on Ethics of the Ministry of Health of Russia (Moscow)  
V.Yu. Mishlanov, Professor, Corresponding Member of RAS (Perm)  
A.A. Musina, Professor (Astana, Kazakhstan)  
A.A. Olina, Professor (Moscow)  
I.O. Pokhodenko-Chudakova, Professor (Minsk, Republic of Belarus)  
N.A. Pulina, Professor (Perm)  
V.E. Radzinsky, Professor, Corresponding Member of RAS (Moscow)  
E.N. Smirnova, Professor (Perm)  
D.Yu. Sosnin, Professor (Perm)  
L.M. Fatkhutdinova, Professor (Kazan)  
I.V. Feldblyum, Professor (Perm)  
E.G. Furman, Professor, Corresponding Member of RAS (Perm)  
T.P. Shevlyukova, Professor (Tyumen)  
S.G. Shulkina, Associate Professor, Professor (Perm)

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Т.С. Душина, С.М. Кляшев, Л.А. Суплотова, Е.Ф. Дороднева, М.В. Николенко*  
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
- О.А. Новосадова, В.Н. Григорьева, П.А. Астанин, М.А. Лесников, А.С. Самодуров*  
КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕГЕМОРАГИЧЕСКИЕ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИНДИКАТОРЫ ВЕРОЯТНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АМИЛОИДНОЙ АНГИОПАТИИ КАК ПРИЧИНЫ НЕТРАВМАТИЧЕСКИХ ЛОБАРНЫХ ГЕМАТОМ
- М.А. Данилова, Л.И. Арутюнян, П.А. Прокошев*  
ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С СУЖЕНИЕМ ЗУБНЫХ РЯДОВ С ПОЗИЦИИ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ
- П.Э. Эрбес, С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова*  
МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК ФАКТОР РИСКА РАННЕЙ РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
- А.Р. Ахмадзянова, Я.Б. Ховаева, Д.Ю. Соснин, А.В. Соболев, Е.И. Воронова*  
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И РАЗНЫМ УРОВНЕМ МИОСТАТИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- А.П. Иванова, М.А. Кузнецова, Е.И. Виноградов, Ю.В. Каракулова, Н.В. Селянина*  
ПОСТКОВИДНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
- С.А. Осипов, М.А. Алиев, Н.А. Дарибаева, А.А. Муртазин, Ф.Л. Агаева, А.А. Хайруллина, К.С. Шалганова, А.А. Филиппова, В.В. Иксанова, М.А. Жиденко, Я.С. Салатов*  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
- Т.П. Шевлюкова, И.А. Булатова*  
НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И БЕРЕМЕННОСТЬ
- Л.Р. Ахмадеева, Д.И. Халилов, Н.Б. Ахмеров, М.И. Казиханова, А.Ф. Насибуллина, Э.М. Багиров*  
ЦЕРВИКАЛЬНЫЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТОНИИ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

## ORIGINAL STUDIES

- 5 *T.S. Dushina, S.M. Klyashev, L.A. Suplotova, E.F. Dorodneva, M.V. Nikolenko*  
CHARACTERISTICS OF INTESTINAL MICROBIOTA PARAMETERS IN YOUNG PEOPLE WITH METABOLIC SYNDROME
- 15 *O.A. Novosadova, V.N. Grigoryeva, P.A. Astanin, M.A. Lesnikov, A.S. Samodurov*  
CLINICAL AND NON-HEMORRHAGIC NEUROIMAGING INDICATORS OF PROBABLE CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY AS A CAUSE OF NON-TRAUMATIC LOBAR HEMATOMAS
- 28 *M.A. Danilova, L.I. Arutyunyan, P.A. Prokoshev*  
ASSESSMENT OF FUNCTIONAL DISORDERS IN CHILDREN WITH NARROWING OF DENTITION FROM THE PERSPECTIVE OF THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING
- 33 *P.E. Erbes, S.G. Shulkina, E.N. Smirnova*  
METABOLIC FATTY LIVER DISEASE AS A RISK FACTOR FOR EARLY RENAL DYSFUNCTION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE
- 42 *A.R. Akhmadzyanova, Ya.B. Kbovaeva, D.Yu. Sosnin, A.V. Sobolev, E.I. Voronova*  
PREVALENCE OF MAIN RISK FACTORS AND CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND DIFFERENT SERUM MYOSTATIN LEVELS

## LITERATURE REVIEW

- 51 *A.P. Ivanova, M.A. Kuznetsova, E.I. Vinogradov, Yu.V. Karakulova, N.V. Selyanina*  
POST-COVID-19 COGNITIVE IMPAIRMENTS (LITERATURE REVIEW)
- 60 *S.A. Osipov, M.A. Aliev, N.A. Daribaeva, A.A. Murtazin, F.L. Agaeva, A.A. Khairullina, K.S. Shalganova, A.A. Filippova, V.V. Iksanova, M.A. Zbidenko, Ya.S. Salatov*  
THE EFFECTIVENESS OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN PEDIATRIC PRACTICE
- 77 *T.P. Shevlyukova, I.A. Bulatova*  
NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND PREGNANCY
- 86 *L.R. Akhmadeeva, D.I. Khalilov, N.B. Akhmerov, M.I. Kazikhanova, A.F. Nasibullina, E.M. Bagirov*  
CERVICAL MUSCULAR DYSTONIA. MODERN APPROACHES TO TREATMENT

*А.Д. Чернядьев, Л.В. Софронова,  
Н.В. Минаева, Р.М. Ахмедова*  
ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ  
ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ  
И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ  
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

### **МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ**

*М.А. Полиданов, М.А. Барулина, В.С. Марченко,  
В.А. Волков, А.П. Дягель, Н.А. Лужнов, В.Н. Кудашкин,  
Н.В. Колпакова*  
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ МЕТОДАМИ МАШИННОГО  
ОБУЧЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПРИ ПРОСТАТЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*А.В. Пермякова, О.Б. Бахметьева, М.А. Мамунц,  
А.Г. Кучумов, К.А. Кошечкин*  
РАННЕЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ  
ДИСПЛАЗИИ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ:  
КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

### **ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА**

*Л.А. Сыдыкова, Т.Е. Бурцева, Л.А. Бугова*  
АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ  
ОТ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И САХАРНОГО  
ДИАБЕТА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)  
ЗА 2018–2022 ГГ.

### **СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**

*В.Я. Наумова, М.В. Семенова, А.Р. Мухаметгалимова*  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ  
БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО  
ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

*В.А. Самарцев, А.А. Домрачев, В.А. Гаврилов,  
Д.Ю. Соснин, Р.А. Степанов, А.А. Паршаков,  
А.С. Кобелева*  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭТАПНОГО  
КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА  
С ИНФИЦИРОВАННЫМ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ И ЕГО  
РАННИМИ И ПОЗДНИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

*М.Ю. Коберник, В.В. Николенко, О.Е. Микова,  
А.А. Завьялова, М.А. Пьянкова*  
СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ  
САРКОМЫ КАПОШИ С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ  
И ЛЕГКИХ

**98** *A.D. Chernyadyev, L.V. Sofronova,  
N.V. Minaeva, R.M. Akhmedova*  
RISK FACTORS FOR EXOGENOUS-CONSTITUTIONAL  
OBESITY AND POSSIBILITIES OF ITS PREVENTION  
IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

### **METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES**

**109** *M.A. Polidanov, M.A. Barulina, V.S. Marchenko,  
V.A. Volkov, A.P. Dyagel, N.A. Luzhnov, V.N. Kudashkin,  
N.V. Kolpakova*  
PREDICTING THE PROBABILITY OF COMPLICATIONS  
DURING PROSTATECTOMY IN PATIENTS  
WITH PROSTATE CANCER USING MACHINE  
LEARNING METHODS

**120** *A.V. Permyakova, O.B. Bakhmetyeva, M.A. Mamunts,  
A.G. Kuchumov, K.A. Koshechkin*  
EARLY PREDICTION OF BRONCHOPULMONARY  
DYSPLASIA IN EXTREMELY PREMATURE INFANTS:  
A COHORT STUDY

### **PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE**

**129** *L.A. Sydykova, T.E. Burtseva, L.A. Bugova*  
ANALYSIS OF POPULATION MORTALITY  
FROM ENDOCRINE DISEASES AND DIABETES  
MELLITUS IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)  
SINCE 2018 TO 2022

### **CLINICAL CASE**

**136** *V.Ya. Naumova, M.V. Semenova, A.R. Mukhametgалимова*  
CLINICAL CASE OF HETEROTOPIC PREGNANCY  
AFTER IN VITRO FERTILIZATION

**143** *V.A. Samartsev, A.A. Domrachev, V.A. Gavrilov,  
D.Yu. Sosnin, R.A. Stepanov, A.A. Parsbakov,  
A.S. Kobleva*  
CLINICAL CASE OF STAGE COMBINED TREATMENT  
OF A PATIENT WITH INFECTED PANCREONECROSIS  
AND ITS EARLY AND LATE COMPLICATIONS

**153** *M.Yu. Kobernik, V.V. Nikolenko, O.E. Mikova,  
A.A. Zavyalova, M.A. Pyankova*  
THE CASE OF DEVELOPMENT OF HIV-ASSOCIATED  
KAPOSIS' SARCOMA WITH SKIN AND LUNG LESIONS

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

Научная статья

УДК 616.34-008-053.6

DOI: 10.17816/pmj4135-14

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

*Т.С. Душина\**, *С.М. Кляшев*, *Л.А. Суплотова*, *Е.Ф. Дороднева*, *М.В. Николенко*

*Тюменский государственный медицинский университет, Российская Федерация*

## CHARACTERISTICS OF INTESTINAL MICROBIOTA PARAMETERS IN YOUNG PEOPLE WITH METABOLIC SYNDROME

*T.S. Dushina\**, *S.M. Klyashev*, *L.A. Suplotova*, *E.F. Dorodneva*, *M.V. Nikolenko*

*Tyumen State Medical University, Russian Federation*

---

**Цель.** Изучить особенности микробиоты толстой кишки, а также ассоциации микробных представителей с антропометрическими, анамнестическими и биохимическими параметрами у молодых пациентов с метаболическим синдромом.

---

© Душина Т.С., Кляшев С.М., Суплотова Л.А., Дороднева Е.Ф., Николенко М.В., 2024

тел.: +7 952 341 47 46

e-mail: dr.dushina@mail.ru

[Душина Т.С. (\*контактное лицо) – ассистент кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-6329-593X; Кляшев С.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-7739-3859 ORCID; Суплотова Л.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-9253-8075; Дороднева Е.Ф. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-7203-5729; Николенко М.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, заведующая лабораторией микробиома, регенеративной медицины и клеточных технологии Университетского НИИ биомедицины и медицинской биотехнологии, ORCID: 0000-0002-1099-0656].

© Dushina T.S., Klyashev S.M., Suplotova L.A., Dorodneva E.F., Nikonenko M.V., 2024

tel. +7 952 341 47 46

e-mail: dr.dushina@mail.ru

[Dushina T.S. (\*contact person) – Assistant of the Department of Therapy with Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics Courses, ORCID: 0000-0002-6329-593X; Klyashev S.M. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Therapy with Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics Courses, ORCID: 0000-0001-7739-3859; Suplotova L.A. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Therapy with Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics Courses, ORCID: 0000-0001-9253-8075; Dorodneva E.F. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Faculty Therapy, ORCID: 0000-0001-7203-5729; Nikolenko M.V. – DSc (Biology), Professor of the Department of Microbiology, Head of the Laboratory of Microbiome, Regenerative Medicine and Cell Technology of the University Research Institute of Biomedicine and Medical Biotechnology, ORCID: 0000-0002-1099-0656].

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое, одномоментное, контролируемое исследование с участием 118 молодых людей, из них у 87 человек диагностировано ожирение и у 31 человека нормальная масса тела, которые составляли группу контроля («К»). Из 87 пациентов с ожирением 43 человека (49,4 %) входили в группу «МС-», 44 человека (50,6 %) имели метаболический синдром и составляли группу «МС+». При стратификации групп руководствовались критериями NCEP ATP III. Всем участникам проводился биохимический анализ крови, а также оценка состояния микробиоты толстой кишки методом ПЦР («Колонофлор-16 (премиум)»). Для статистических расчетов был использован пакет прикладных программ Microsoft Excel 2010, IBM SPSS Statistics 26.0. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В группе «МС+», по сравнению с лицами из группы «К», статистически значимо чаще выявляется *Fusobacterium nucleatum* (семейство *Fusobacteriaceae*) (40,5 %). Выявлены различия в бактериальном составе микробиоты кишечника между двумя группами лиц с ожирением, в частности, в группе «МС+» отмечалось достоверное снижение бактерий рода *Bifidobacterium* (семейство *Bifidobacteriaceae*), *Prevotella* (семейство *Prevotellaceae*) и *Faecalibacterium prausnitzii* (семейство *Ruminococcaceae*) ( $p \leq 0,05$ ). Кроме того, установлены корреляционные закономерности между видовым и родовым составом микробиоты, с одной стороны, и возрастом, индексом массы тела, окружностью талии, окружностью бедер, продолжительностью грудного вскармливания, показателями углеводного (глюкоза, инсулин, индекс НОМА-IR) и липидного (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды высокой плотности) обмена, СРБ – с другой.

**Выводы.** Микробиота толстой кишки у пациентов с ожирением, характеризуется изменениями провоспалительного характера. В наибольшей степени эти изменения свойственны для метаболически нездорового фенотипа ожирения. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для определения механизмов, лежащих в основе влияния бактериально-грибковых ассоциаций на обмен веществ у лиц с ожирением, поскольку эти механизмы, вероятно, играют ключевую роль в развитии метаболических заболеваний.

**Ключевые слова.** Микробиота кишечника, «Колонофлор-16 (премиум)», ожирение, метаболический синдром.

**Objective.** To study the features of the colon microbiota, as well as the associations of microbial representatives with anthropometric, anamnestic and biochemical parameters in young patients with metabolic syndrome.

**Materials and methods.** 118 young people took part in a single-center, one stage, controlled study. 87 of them were diagnosed with obesity, and 31 people with normal body weight formed the control group (“C”). 87 obese patients were divided into 2 groups: “MS-” which consisted of 43 people (49.4 %), and “MS+” including 44 people (50.6 %) with metabolic syndrome. When stratifying the groups, the NCEP ATP III criteria were used. Blood for biochemical test was taken from all the participants, and the condition of the colon microbiota was assessed using polymerase chain reaction («Colonoflor-16 (premium)»). The Microsoft Excel 2010 and IBM SPSS Statistics 26.0 application software package were used for statistical calculations. The results were evaluated as statistically significant at a level of  $p < 0.05$ .

**Results.** In the MS+ group *Fusobacterium nucleatum* (*Fusobacteriaceae* family) was detected statistically significantly more often than in individuals from group “C” (40.5 %). Differences in the bacterial composition of the intestinal microbiota between two groups of obese people were revealed: in the “MS+” group there was a significant decrease in bacteria of the genus *Bifidobacterium* (*Bifidobacteriaceae* family), *Prevotella* (*Prevotellaceae* family) and *Faecalibacterium prausnitzii* (*Ruminococcaceae* family) ( $p < 0.05$ ). In addition, correlation patterns between the species and generic composition of the microbiota on the one hand and age, BMI, waist circumference, hip circumference, breastfeeding duration, indicators of carbohydrate (glucose, insulin, HOMA-IR index) and lipid (total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, very low-density lipoproteins, high-density lipoproteins) metabolism, CRP on the other hand have been established.

**Conclusions.** The colon microbiota in obese patients is characterized by proinflammatory changes. For the metabolically unhealthy phenotype of obesity these changes are most characteristic. It is clear that further research is needed to determine the mechanisms underlying the influence of bacterial-fungal associations on metabolism in obese individuals, as these mechanisms are likely to play a key role in the development of metabolic diseases.

**Keywords.** Intestinal microbiota, Colonoflor-16 (premium), obesity, metabolic syndrome.

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность ожирения и связанных с ним заболеваний растет во всем мире<sup>1</sup>. Ожирение является основным фактором риска метаболических заболеваний. В последнее время активно используется понятие «метаболически здорового ожирения» (МЗО), под которым подразумевается отсутствие компонентов метаболического синдрома у человека с ожирением [1]. Лица с МЗО характеризуются более низкой степенью системного воспаления, более благоприятными профилями состояния иммунной системы и функции печени [2]. Однако МЗО является состоянием, которое со временем перерастает в метаболический синдром (МС): так, примерно от 30 до 50 % людей с МЗО переходят в состояние «метаболически нездорового ожирения» (МНЗО) в течение 4–20 лет наблюдения [3].

В последнее время все более активно обсуждается теория участия микробиоты кишечника в развитии ожирения и метаболического синдрома. Начало этому положила серия исследований, проведенных в 2007 г. Cani и соавт. Учёные установили, что хроническое потребление продуктов с высоким содержанием жиров (англ. high-fat diet, HFD) приводит к повышению проницаемости кишечного барьера, влекущего за собой повышенную проницаемость для побочных продуктов метаболизма бактерий и прочих антигенов, в частности бактериальных липополисахаридов (ЛПС), в системный кровоток с развитием так называемой метаболической эндотоксемии [4]. Бактериальные ЛПС, активируя TLRs (англ. Toll-like receptors, Толл-подобные рецепторы), приводят к иммунному ответу, нарушающему чувствительность к инсулину, ингибируют нормальную

гликемическую реакцию. Таким образом, центральная роль кишечной проницаемости при хроническом низкоуровневом воспалении делает микробиоту центральным звеном в инициировании метаболических нарушений. На сегодняшний день, несмотря на то, что мы можем четко установить причинно-следственную связь между микробными профилями кишечника и метаболическим синдромом в экспериментах на животных, связь между ними в человеческом организме представляется не столь однозначной и требует дальнейшего изучения. Таким образом, для уточнения роли микробиоты в формировании метаболических нарушений, а также в профилактике и лечении метаболического синдрома необходимы дальнейшие клинические исследования.

*Цель исследования* – изучить особенности микробиоты толстой кишки, а также ассоциации микробных представителей с антропометрическими, анамнестическими и биохимическими параметрами у молодых пациентов с метаболическим синдромом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе клиники Тюменского государственного медицинского университета проведено одноцентровое, одномоментное, поперечное, контролируемое исследование с участием 118 молодых людей, из них 87 – это пациенты с ожирением, 31 человек имели нормальную массу тела и входили в группу контроля («К»). Пациенты с ожирением, в свою очередь, были поделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома. 43 человека с ожирением (49,4 %) были метаболически здоровы и входили в группу «МС-», 44 человека (50,6 %) имели метаболический синдром и составляли группу «МС+». Стратификация групп проводилась на основании критериев NCEP ATP III.

<sup>1</sup> World Obesity Atlas. World Obesity Federation; 2022, available at: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022>



**Критерии включения для больных с ожирением.** Возраст от 18 до 44 лет, подписание информированного согласия, ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, отсутствие соматической патологии.

**Критерии включения для лиц группы контроля.** Возраст от 18 до 44 лет, подписание информированного согласия, нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>), отсутствие соматической патологии.

**Критерии невключения.** Острые воспалительные заболевания в течение последнего месяца, применение препаратов, влияющих на микробный состав и моторику кишечника за последние 3 месяца, беременность/лактация, злоупотребление алкоголем.

Каждому участнику предоставлялась для самостоятельного заполнения анкета, специально разработанная под цели и задачи данного исследования. Всем участникам исследования проводились антропометрические обследования.

Биохимическое обследование включало в себя определение общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), уровня глюкозы, СРБ. Исследование биохимических показателей проводилось на биохимическом анализаторе BS-380 Mindray (Китай). Уровень гликированного гемоглобина определяли с использованием реагента EKF-diagnostic GmbH (Германия) на анализаторе Quo-Lab Analyser System (Германия). Уровень инсулина выявляли с использованием набора реактивов для ИФА фирмы ЗАО «ДРГ Техсистемс» (Россия). Всем исследуемым проводился расчет индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR) и оценки функционирования  $\beta$ -клеток (НОМА- $\beta$ ). Оценка состояния микробиоты толстой кишки проведена методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

(ПЦР-РВ) с применением набора реактивов «Колонофлор-16 (премиум)» (ООО «АльфаЛаб», Россия) с флуоресцентной детекцией результатов амплификации BioRad CFX96 (США). Анализы выполнены на базе клинико-биохимической лаборатории Университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России (зав. лабораторией – канд. мед. наук Н.Ю. Южакова).

Настоящее исследование проведено в соответствии с протоколом, одобренным комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава РФ от 13 марта 2023 г.

Для статистических расчетов использован пакет прикладных программ Microsoft Exel 2010, IBM SPSS Statistics 26.0. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ( $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ ) с использованием критериев Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Для оценки и выявления связей между переменными применяли метод ранговой корреляции Спирмена. При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов группы «МС-» составлял 25 [22; 31] лет, пациентов с «МС+» 32,5 [25; 40] г. ( $p = 0,002$ ). Средний возраст группы контроля – 29 [26; 34] лет, статистически значимо не отличался от группы «МС+» и «МС-» ( $p = 0,310$  и  $p = 0,100$  соответственно). Участники исследования всех трёх групп достоверно не отличались по половому признаку. Пациенты с ожирением, составляющие группы «МС-» и «МС+» статистически значимо не отличались по ИМТ ( $p = 0,848$ ), ОТ (у мужчин  $p = 0,898$ , у женщин  $p = 0,225$ ), ОБ (у мужчин  $p = 0,976$ , у женщин  $p = 0,513$ ), уровню систолического АД ( $p = 0,506$ ), и диастолического АД

( $p = 0,319$ ), но статистически значимо отличались от группы контроля по всем перечисленным параметрам.

По уровню ОХ группы «К», «МС-» и «МС+» не имели статистически значимых различий ( $p = 0,310$ ). Уровень ЛПНП статистически значимо не отличался в группах «МС-» и «МС+» ( $p = 0,413$ ), однако был статистически выше в группе «МС-» ( $p = 0,016$ ) и «МС+» ( $p = 0,001$ ), по сравнению с группой «К». Все три группы статистически значимо отличались друг от друга по уровню ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, а также индексу АТГ ( $p < 0,001$ ). Таким образом, у пациентов с метаболически нездоровым фенотипом ожирения выявлялся наиболее атерогенный профиль липидов плазмы, характеризующийся достоверным повышением ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ и АТГ индекса, а также значимым снижением ХСЛПВП. Уровень глюкозы статистически значимо отличался в группах «К» и «МС+» ( $p < 0,001$ ), «МС-» и «МС+» ( $p = 0,015$ ), в группах «К» и «МС-» статистически значимых различий выявлено не было ( $p = 0,140$ ). Уровни инсулина, расчетных индексов НОМА-IR, НОМА-β, а также СРБ статистически значимо различались между группами «К» и «МС-» ( $p < 0,001$ ), «К» и «МС+» ( $p < 0,001$ ), в то время как различия между группами «МС-» и «МС+» были статистически незначимы. Однако необходимо отметить отчетливую тенденцию к повышению уровня инсулина, индекса НОМА-IR и HbA1C в группе лиц «МС+».

При анализе микробиоты кишечника, обнаружены различия в зависимости от метаболического статуса у лиц с ожирением (таблица). При сопоставлении микробиоты групп «К» и «МС+» выявлено, что *F. nucleatum* (семейство *Fusobacteriaceae*) статистически чаще обнаруживался у пациентов с «МС+» (40,5 %), по сравнению с лицами из группы «К» (10,3 %) ( $p = 0,018$ ). Известно, что *Fusobacterium* spp. синтезируют значительное количество бутирата, являющегося

основным источником энергии для колоноцитов, с другой же стороны, *F. Nucleatum* является мощным провоспалительным и протуморогенным агентом [5] за счет усиления секреции цитокинов, таких как IL-1β, IL-6 и IL-17, повышения экспрессии различных TLRs, активации сигнального пути STAT3 (англ. signal transducer and activator of transcription 3, трансдуктор сигнала и активатор транскрипции 3), усиления пролиферации CD4<sup>+</sup> Т-клеток и дифференцировки в Th-1 и Th-17 [6]. Данный микроорганизм способен нарушать целостность эпителиального барьера и увеличивать кишечную проницаемость за счет подавления экспрессии белков плотных контактов – zonula occludens-1 (ZO-1) и окклюдина, которые являются маркерами барьерной функции слизистой оболочки кишечника. Между группами имеются отличия в частоте встречаемости *A. muciniphila* (семейство *Akkermansiaceae*) ( $p = 0,013$ ). Хотя различия в распространенности ее в группах «К» и «МС-» ( $p = 0,171$ ), а также «МС-» и «МС+» ( $p = 0,165$ ) недостоверны, статистическую значимость между группами «К» и «МС+» рассчитать не удалось вследствие недостаточной выборки. Однако *A. muciniphila* является важным видом, способным поддерживать барьерную функцию кишечника, тем самым снижая его проницаемость и транслокацию антигенных структур [7]. Поэтому данный вид в плане метаболических нарушений заслуживает дальнейшего изучения.

При количественной оценке уровня микроорганизмов отмечалось статистически значимое снижение бактерий рода *Bifidobacterium* (семейство *Bifidobacteriaceae*) ( $p = 0,040$ ) в группе «МС+». Как показано в многочисленных исследованиях на животных, представители рода *Bifidobacterium* обладают выраженным противовоспалительным действием за счёт способности синтезировать антибактериальные пептиды –

**Сравнение количественных показателей филотипов микроорганизмов в кале  
здоровых лиц и пациентов с учетом метаболического здоровья (Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])**

Филотипы, количественные показатели	Контроль, <i>n</i> = 31	«МС-», <i>n</i> = 43	«МС+», <i>n</i> = 44	<i>p</i>
Общая бактериальная масса	$1 \cdot 10^{15}$ [ $4 \cdot 10^{12}$ ; $3 \cdot 10^{13}$ ]	$1 \cdot 10^{15}$ [ $3 \cdot 10^{12}$ ; $4 \cdot 10^{13}$ ]	$1 \cdot 10^{15}$ [ $2 \cdot 10^{12}$ ; $4 \cdot 10^{13}$ ]	0,840
<i>Lactobacillus</i> spp.	$1 \cdot 10^7$ [ $5 \cdot 10^6$ ; $3 \cdot 10^7$ ]	$9 \cdot 10^6$ [ $2 \cdot 10^6$ ; $3 \cdot 10^7$ ]	$4 \cdot 10^6$ [ $3 \cdot 10^5$ ; $2 \cdot 10^7$ ]	0,331
<i>Bifidobacterium</i> spp.	$3 \cdot 10^{10}$ [ $1 \cdot 10^9$ ; $1 \cdot 10^{11}$ ]	$2 \cdot 10^{10}$ [ $4 \cdot 10^9$ ; $2 \cdot 10^{11}$ ]	$5 \cdot 10^9$ [ $4 \cdot 10^8$ ; $4 \cdot 10^{10}$ ]	0,022 $P_{K-MS-} = 1,000$ $P_{K-MS+} = 0,078$ $P_{MS-MS+} = 0,040$
<i>Escherichia coli</i>	$2 \cdot 10^8$ [ $4 \cdot 10^7$ ; $7 \cdot 10^8$ ]	$6 \cdot 10^8$ [ $1 \cdot 10^8$ ; $2 \cdot 10^9$ ]	$3 \cdot 10^8$ [ $2 \cdot 10^7$ ; $2 \cdot 10^9$ ]	0,170
<i>Bacteroides</i> spp.	$1 \cdot 10^{15}$ [ $4 \cdot 10^{12}$ ; $2 \cdot 10^{13}$ ]	$1 \cdot 10^{15}$ [ $3 \cdot 10^{12}$ ; $3 \cdot 10^{13}$ ]	$1 \cdot 10^{15}$ [ $2 \cdot 10^{12}$ ; $3 \cdot 10^{13}$ ]	0,928
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	$8 \cdot 10^{11}$ [ $1 \cdot 10^{11}$ ; $2 \cdot 10^{12}$ ]	$3 \cdot 10^{11}$ [ $1 \cdot 10^{11}$ ; $1 \cdot 10^{12}$ ]	$9,5 \cdot 10^{10}$ [ $7 \cdot 10^9$ ; $4 \cdot 10^{11}$ ]	0,003 $P_{K-MS-} = 1,000$ $P_{K-MS+} = 0,006$ $P_{MS-MS+} = 0,030$
<i>Eubacterium rectale</i>	$8 \cdot 10^9$ [ $4 \cdot 10^8$ ; $4 \cdot 10^{10}$ ]	$1 \cdot 10^{10}$ [ $1,5 \cdot 10^9$ ; $1 \cdot 10^{11}$ ]	$3 \cdot 10^9$ [ $8,5 \cdot 10^7$ ; $5 \cdot 10^{10}$ ]	0,171
<i>Acinetobacter</i> spp.	$8,5 \cdot 10^6$ [ $2 \cdot 10^6$ ; $3 \cdot 10^7$ ]	$2 \cdot 10^7$ [ $3 \cdot 10^6$ ; $7 \cdot 10^7$ ]	$6 \cdot 10^6$ [ $2 \cdot 10^6$ ; $5 \cdot 10^7$ ]	0,294
<i>Roseburia inulinivorans</i>	$7 \cdot 10^9$ [ $1 \cdot 10^8$ ; $2 \cdot 10^{10}$ ]	$7 \cdot 10^9$ [ $5 \cdot 10^8$ ; $2 \cdot 10^{10}$ ]	$2 \cdot 10^9$ [ $3 \cdot 10^7$ ; $2 \cdot 10^{10}$ ]	0,192
<i>Prevotella</i> spp.	$3 \cdot 10^7$ [ $4 \cdot 10^6$ ; $4 \cdot 10^{10}$ ]	$3 \cdot 10^{10}$ [ $1 \cdot 10^9$ ; $1 \cdot 10^{12}$ ]	$1 \cdot 10^9$ [ $4 \cdot 10^6$ ; $2 \cdot 10^{11}$ ]	0,004 $P_{K-MS-} = 0,006$ $P_{K-MS+} = 0,374$ $P_{MS-MS+} = 0,036$
<i>Bacteroides thetaomicronn</i>	$2 \cdot 10^{10}$ [ $4 \cdot 10^8$ ; $4 \cdot 10^{10}$ ]	$7 \cdot 10^9$ [ $7 \cdot 10^8$ ; $2 \cdot 10^{10}$ ]	$3 \cdot 10^9$ [ $2 \cdot 10^8$ ; $2 \cdot 10^{10}$ ]	0,654
<i>Ruminococcus</i> spp.	$2 \cdot 10^8$ [ $3,5 \cdot 10^6$ ; $1 \cdot 10^9$ ]	$1,5 \cdot 10^8$ [ $1 \cdot 10^7$ ; $3,5 \cdot 10^9$ ]	$2 \cdot 10^8$ [ $9 \cdot 10^6$ ; $3 \cdot 10^9$ ]	0,743
<i>Streptococcus</i> spp.	$6,5 \cdot 10^6$ [ $4 \cdot 10^5$ ; $4 \cdot 10^7$ ]	$3,5 \cdot 10^7$ [ $4 \cdot 10^6$ ; $8 \cdot 10^8$ ]	$7 \cdot 10^6$ [ $1 \cdot 10^6$ ; $1 \cdot 10^8$ ]	0,085
<i>Blautia</i> spp.	$2 \cdot 10^7$ [ $2 \cdot 10^6$ ; $2 \cdot 10^8$ ]	$1 \cdot 10^8$ [ $6 \cdot 10^7$ ; $2 \cdot 10^9$ ]	$1 \cdot 10^8$ [ $3 \cdot 10^7$ ; $4 \cdot 10^9$ ]	0,313
<i>Enterobacter</i> spp.	$4 \cdot 10^7$ [ $4 \cdot 10^5$ ; $2 \cdot 10^8$ ]	$2 \cdot 10^7$ [ $5 \cdot 10^6$ ; $2 \cdot 10^8$ ]	$5 \cdot 10^6$ [ $8 \cdot 10^5$ ; $4 \cdot 10^7$ ]	0,424
<i>Staphylococcus aureus</i>	$2,5 \cdot 10^6$ [ $1 \cdot 10^6$ ; $1 \cdot 10^7$ ]	$1,65 \cdot 10^7$ [ $1,5 \cdot 10^6$ ; $8,5 \cdot 10^7$ ]	$4,5 \cdot 10^6$ [ $1,5 \cdot 10^6$ ; $8,5 \cdot 10^6$ ]	0,752
<i>Parvimonas micra</i>	$2,5 \cdot 10^8$ [ $7,5 \cdot 10^5$ ; $4,5 \cdot 10^{16}$ ]	$3 \cdot 10^9$ [ $9 \cdot 10^5$ ; $1 \cdot 10^{11}$ ]	$3 \cdot 10^6$ [ $1 \cdot 10^6$ ; $1,7 \cdot 10^8$ ]	0,987
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	$2 \cdot 10^7$ [ $2 \cdot 10^5$ ; $7 \cdot 10^6$ ]	$1 \cdot 10^9$ [ $5 \cdot 10^5$ ; $4 \cdot 10^6$ ]	$8 \cdot 10^7$ [ $3 \cdot 10^5$ ; $3 \cdot 10^6$ ]	0,578
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	$1,2 \cdot 10^4$ [ $4 \cdot 10^3$ ; $2 \cdot 10^4$ ]	$2 \cdot 10^9$ [ $7 \cdot 10^5$ ; $2 \cdot 10^6$ ]	$3 \cdot 10^4$ [ $2 \cdot 10^3$ ; $1 \cdot 10^8$ ]	–
<i>Akkermansia muciniphila</i>		$1 \cdot 10^{10}$ [ $3 \cdot 10^6$ ; $4 \cdot 10^{10}$ ]	–	–

бактериоцины, линолевую кислоту, ацетат. Исследования, проведенные на животных, показали, что добавление *Bifidobacterium spp.* снижает бактериальную транслокацию, приводя тем самым к уменьшению эндотоксемии, нормализации метаболических параметров [8]. В рандомизированном параллельном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием лиц с абдоминальным ожирением Anna Pedret и соавт. показали, что приём *Bifidobacterium Animalis* subsp. приводил к уменьшению окружности талии, соотношения окружности талии к росту, индекса конусности, индекса массы тела [9]. В группе «МС+» обнаружено также статистически значимое снижение еще одного рода бактерий *Prevotella* (семейство *Prevotellaceae*) ( $p = 0,036$ ). Данные бактерии участвуют в обеспечении целостности кишечного барьера, что связано с их способностью разрушать муцины, которые составляют слой слизистой оболочки, окружающий стенки пищеварительного тракта. В то же время бактерии этого рода обладают провоспалительными свойствами, реализующимися через способность стимулировать выработку провоспалительных цитокинов IL-8, IL-6 эпителиальными клетками [10].

В группе лиц «МС+», достоверно снижено количество *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prau*) ( $p = 0,030$ ) (семейство *Ruminococcaceae*). Количество *F. prau* было также ниже, по сравнению с таковым в группе контроля ( $p = 0,006$ ). Как известно, *F. prau* является одной из основных бактерий, продуцирующей бутират, с чем связывают ее выраженные противовоспалительные свойства. В частности, противовоспалительный эффект был продемонстрирован в клетках Caco-2 в исследовании Сокола и соавт. у мышей с индуцированным колитом [11]. Метаболиты, секретируемые *F. prau*, блокировали активацию ядерного фактора «каппа-би»

(NF-κB) и снижали выработку провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF)-α, интерлейкины IL-12 и IL-8, в то же время стимулируя секрецию противовоспалительного IL-10. В исследовании Furet и соавт. [12] показана устойчивая корреляция между *F. prau* и вялотекущим воспалением, которая демонстрировала отрицательную взаимосвязь с сывороточными концентрациями циркулирующих воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (CRP) и IL-6. Кроме того, *F. prau* играют важную роль в системе целостности кишечного барьера путём поддержания белковых плотных контактов, стимуляции экспрессии ZO-1 и пролиферации эпителиальных клеток толстой кишки [13].

При проведении корреляционного анализа выявлены многочисленные взаимосвязи определенных микроорганизмов с антропометрическими, биохимическими параметрами и анамнестическими данными. Обнаружена отрицательная корреляция общей бактериальной массы ( $r = -0,336$ ;  $p = 0,030$ ), *Lactobacillus spp.* ( $r = -0,365$ ;  $p = 0,018$ ), *E. coli* ( $r = -0,310$ ;  $p = 0,046$ ), *Bacteroides* ( $r = -0,305$ ;  $p = 0,050$ ), *Acinetobacter* ( $r = -0,469$ ;  $p = 0,002$ ), положительная корреляция *S. aureus* ( $r = 0,614$ ;  $p = 0,034$ ) и *P. micra* ( $r = 0,715$ ;  $p = 0,046$ ) с возрастом. Эти данные можно считать косвенным подтверждением гипотезы уменьшения разнообразия и активных свойств микробиоты с увеличением возраста пациентов.

Качественный и количественный состав филумов микробиоты демонстрировал тесные корреляционные зависимости с антропометрическими параметрами у пациентов с ожирением. Так, с ИМТ были выявлены положительные корреляционные взаимосвязи с *Bifidobacterium* ( $r = 0,375$ ;  $p = 0,014$ ), *Bacteroides* ( $r = 0,310$ ;  $p = 0,045$ ), *Acinetobacter* ( $r = 0,342$ ;  $p = 0,027$ ), и отрицательная корреляция – с *F. nucleatum* ( $r = -0,522$ ;  $p = 0,031$ ).

Величина ОТ положительно коррелировала с *Lactobacillus* spp. ( $r = 0,328$ ;  $p = 0,034$ ), *Bifidobacterium* spp. ( $r = 0,412$ ;  $p = 0,007$ ), отрицательная корреляционная взаимосвязь была обнаружена с *Ruminococcus* spp. ( $r = -0,387$ ;  $p = 0,031$ ). Величина ОБ положительно коррелировала с общей бактериальной массой ( $r = 0,368$ ;  $p = 0,017$ ), *Lactobacillus* spp. ( $r = 0,387$ ;  $p = 0,011$ ), *Bifidobacterium* spp. ( $r = 0,443$ ;  $p = 0,003$ ), *Bacteroides* spp. ( $r = 0,335$ ;  $p = 0,030$ ), *B. thetaomicron* ( $r = 0,359$ ;  $p = 0,029$ ), *Acinetobacter* spp. ( $r = 0,388$ ;  $p = 0,011$ ), *E. rectale* ( $r = 0,316$ ;  $p = 0,047$ ).

Определяющую роль грудного вскармливания на формирование качественного и количественного состава микробиоты подтверждало наличие отрицательных корреляционных зависимостей с *Lactobacillus* spp. ( $r = -0,335$ ;  $p = 0,035$ ), *B. thetaomicron* ( $r = -0,356$ ;  $p = 0,036$ ), *F. nucleatum* ( $r = -0,573$ ;  $p = 0,026$ ). В ходе исследования также установлены положительная корреляция *Blautia* spp. с уровнем глюкозы ( $r = 0,419$ ;  $p = 0,041$ ), *E. rectale* с инсулином ( $r = 0,357$ ;  $p = 0,024$ ) и индексом НОМА-IR ( $r = 0,343$ ;  $p = 0,030$ ), а также *Streptococcus* spp. с продолжительностью ожирения ( $r = 0,537$ ;  $p = 0,004$ ).

Значимые корреляции были обнаружены с показателями липидного обмена: так, *S. aureus* положительно коррелировал с ТГ ( $r = 0,749$ ;  $p = 0,005$ ), ЛПВП ( $r = 0,597$ ;  $p = 0,040$ ) и ЛПОНП ( $r = 0,749$ ;  $p = 0,005$ ). *M. Smithii* – с ЛПВП ( $r = 0,810$ ;  $p = 0,015$ ). Отрицательные корреляционные зависимости были выявлены у *Acinetobacter* spp. с ОХ ( $r = -0,319$ ;  $p = 0,039$ ) и ТГ ( $r = -0,316$ ;  $p = 0,042$ ), а также *Streptococcus* spp. с ОХ ( $r = -0,402$ ;  $p = 0,038$ ). Заслуживают также внимания выявленные корреляционные зависимости такого важного фактора, характеризующего воспаление, как СРБ. При анализе выявлена положительная корреляция СРБ с ИМТ ( $r = 0,317$ ,  $p = 0,036$ ), а также СРБ с *Acinetobacter* spp. ( $r = 0,314$ ;  $p = 0,043$ ).

## Выводы

Микробиота толстого кишечника у пациентов с ожирением характеризуется изменениями провоспалительного характера. В наибольшей степени эти изменения свойственны для метаболически нездорового фенотипа ожирения. В частности, в группе «МС+», по сравнению с лицами из группы «К», статистически чаще выявляются *F. nucleatum* (семейство *Fusobacteriaceae*) (40,5 %). Кроме того, в группе «МС+», по сравнению с группой «МС-», отмечалось статистически значимое снижение бактерий родов *Bifidobacterium* (семейство *Bifidobacteriaceae*), *Prevotella* (семейство *Prevotellaceae*). На уровне вида в группе лиц «МС+» достоверно снижено количество *F. prau* (семейство *Ruminococcaceae*). Были выявлены корреляции представителей микрофлоры с возрастом, ИМТ, ОТ, ОБ, продолжительностью грудного вскармливания, показателями углеводного (глюкоза, инсулин, индекс НОМА-IR), липидного (ОХ, ТГ, ЛПОНП, ЛПВП) обмена, СРБ.

Очевидно, необходимы дальнейшие исследования для определения механизмов, лежащих в основе влияния бактериально-грибковых ассоциаций на обмен веществ у лиц с ожирением, поскольку эти механизмы, вероятно, играют ключевую роль в развитии метаболических заболеваний.

## Библиографический список / REFERENCES

1. Дряпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Ким О.Т., Неймарк А.Е. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов: коллективная монография. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; ООО «Силицей-Полиграф». 2021; 174 / *Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A., Kim O.T., Neymark A.E. Ozhirenie: otsenka i taktika vedeniya patsientov. Kollektivnaya monografiya.*

Moscow: FGBU «NMICz TPM» Minzdrava Rossii; ООО «Siliceya-Poligraf»; 2021 (in Russian).

2. *Iacobini C., Pugliese G., Blasetti Fantauzzi C., Federici M., Menini S.* Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism.* 2019; 92: 51–60. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.

3. *Kowari M., Panagiotakos D.B., Yannakoulia M., Georgousopoulou E., Critselis E., Chrysoboou C., Tousoulis D., Pitsavos C.* ATTICA Study Investigators. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort study. *Metabolism.* 2019; 93: 18–24. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.01.003.

4. *Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A.M., Fava F., Tuohy K.M., Chabo C., Waget A., Delmée E., Cousin B., Sulpice T., Chamontin B., Ferrières J., Tanti J.F., Gibson G.R., Casteilla L., Delzenne N.M., Alessi M.C., Burcelin R.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56 (7): 1761–1772. DOI: 10.2337/db06-1491.

5. *Engelvik M.A., Danhof H.A., Ruan W., Engelvik A.C., Chang-Graham A.L., Engelvik K.A., Shi Z., Zhao Y., Brand C.K., Krystofiak E.S., Venable S., Liu X., Hirschi K.D., Hyser J.M., Spinler J.K., Britton R.A., Versalovic J.* Fusobacterium nucleatum Secretes Outer Membrane Vesicles and Promotes Intestinal Inflammation. *mBio.* 2021; 12 (2): e02706–20. DOI: 10.1128/mBio.02706-20.

6. *Liu H., Hong X.L., Sun T.T., Huang X.W., Wang J.L., Xiong H.* Fusobacterium nucleatum exacerbates colitis by damaging epithelial barriers and inducing aberrant inflammation. *J Dig Dis.* 2020; 21 (7): 385–398. DOI: 10.1111/1751-2980.12909.

7. *Depommier C., Everard A., Druart C., Plovier H., Van Hul M., Vieira-Silva S., Falony G., Raes J., Maiter D., Delzenne N.M., de Barsey M., Loumave A., Hermans M.P., Thissen J.P., de Vos W.M., Cani P.D.* Supplementation with Ak-

kermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med.* 2019; 25 (7): 1096–1103. DOI: 10.1038/s41591-019-0495-2.

8. *Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F., Knauf C., Burcelin R.G., Tuohy K.M., Gibson G.R., Delzenne N.M.* Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia.* 2007; 50 (11): 2374–2383. DOI: 10.1007/s00125-007-0791-0.

9. *Pedret A., Valls R.M., Calderón-Pérez L., Llauradó E., Companys J., Pla-Pagà L., Moragas A., Martín-Luján F., Ortega Y., Giral M., Caimari A., Chenoll E., Genovés S., Martorell P., Codoñer F.M., Ramón D., Arola L., Solà R.* Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 2019; 43 (9): 1863–1868. DOI: 10.1038/s41366-018-0220-0.

10. *Nichols F.C., Yao X., Bajrami B., Downes J., Finegold S.M., Knee E., Gallagher J.J., Housley W.J., Clark R.B.* Phosphorylated dihydroceramides from common human bacteria are recovered in human tissues. *PLoS One.* 2011; 6 (2): e16771. DOI: 10.1371/journal.pone.0016771.

11. *Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermúdez-Humarán L.G., Grata-doux J.J., Blugeon S., Bridonneau C., Furet J.P., Corthier G., Grangette C., Vasquez N., Pochart P., Trugnan G., Thomas G., Blottière H.M., Doré J., Marteau P., Seksik P., Langella P.* Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105 (43): 16731–16736. DOI: 10.1073/pnas.0804812105.

12. *Furet J.P., Kong L.C., Tap J., Poitou C., Basdevant A., Bouillot J.L., Mariat D., Corthier G., Doré J., Henegar C., Rizkalla S., Clément K.* Dif-

ferential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010; 59 (12): 3049–3057. DOI: 10.2337/db10-0253.

13. Sugawara Y., Kanazawa A., Aida M., Yoshida Y., Yamashiro Y., Watada H. Association of gut microbiota and inflammatory markers in obese patients with type 2 diabetes mellitus: post hoc analysis of a synbiotic interventional study. *Biosci Microbiota Food Health*. 2022; 41 (3): 103–111. DOI: 10.12938/bmfh.2021-081.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

**Вклад авторов:** равноценен.

Поступила: 25.04.2024

Одобрена: 26.04.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Характеристика параметров микробиоты кишечника у лиц молодого возраста с метаболическим синдромом / Т.С. Душина, С.М. Кляшев, Л.А. Суплотова, Е.Ф. Дороднева, М.В. Николенко // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 5–14. DOI: 10.17816/pmj4135-14

Please cite this article in English as: Dushina T.S., Klyashev S.M., Suplotova L.A., Dorodneva E.F., Nikolenko M.V. Characteristics of intestinal microbiota parameters in young people with metabolic syndrome. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 5-14. DOI: 10.17816/pmj4135-14

Научная статья

УДК 616-009.86

DOI: 10.17816/pmj41315-27

## КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИНДИКАТОРЫ ВЕРОЯТНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АМИЛОИДНОЙ АНГИОПАТИИ КАК ПРИЧИНЫ НЕТРАВМАТИЧЕСКИХ ЛОБАРНЫХ ГЕМАТОМ

*О.А. Новосадова<sup>1\*</sup>, В.Н. Григорьева<sup>1</sup>, П.А. Астанин<sup>2</sup>, М.А. Лесников<sup>1</sup>, А.С. Самодуров<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород,

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация

## CLINICAL AND NON-HEMORRHAGIC NEUROIMAGING INDICATORS OF PROBABLE CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY AS A CAUSE OF NON-TRAUMATIC LOBAR HEMATOMAS

*O.A. Novosadova<sup>1\*</sup>, V.N. Grigoryeva<sup>1</sup>, P.A. Astanin<sup>2</sup>, M.A. Lesnikov<sup>1</sup>, A.S. Samodurov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

---

**Цель.** Выявление клинических и негеморрагических нейровизуализационных индикаторов вероятной церебральной амилоидной ангиопатии у пациентов с острыми нетравматическими лобарными гематомами. Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) – микроангиопатия, поражающая лептотеннигиальные и кортикальные сосуды головного мозга вследствие отложения в них патологического

---

© Новосадова О.А., Григорьева В.Н., Астанин П.А., Лесников М.А., Самодуров А.С., 2024

тел. +7 920 020 76 63

e-mail: novosadova\_o\_a@mail.ru

[Новосадова О.А. (\*контактное лицо) – ассистент кафедры нервных болезней, ORCID: 0000-0002-0749-3827; Григорьева В.Н. – заведующий кафедрой нервных болезней, доктор медицинских наук, ORCID: 0000-0002-6256-3429; Астанин П.А. – аспирант, ассистент кафедры медицинской кибернетики и информатики им. С.А. Гаспаряна, аналитик данных лаборатории семантического анализа медицинской информации Института цифровой трансформации медицины, ORCID: 0000-0002-1854-8686; Лесников М.А. – студент V курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-1495-3174; Самодуров А.С. – студент V курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5227-2989].

© Novosadova O.A., Grigoryeva V.N., Astanin P.A., Lesnikov M.A., Samodurov A.S., 2024

tel. +7 920 020 76 63

e-mail: novosadova\_o\_a@mail.ru

[Novosadova O.A. (\*contact person) – Assistant of the Department of Nervous Diseases, ORCID: 0000-0002-0749-3827; Grigoryeva V.N. – DSc (Medicine), Head of the Department of Nervous Diseases, ORCID: 0000-0002-6256-3429; Astanin P.A. – Postgraduate Student, Assistant of the Department of Medical Cybernetics and Informatics named after. S.A. Gasparyan, Data Analyst of Laboratory of Semantic Analysis of Medical Information of the Institute of Digital Medicine Transformation Institute, ORCID: 0000-0002-1854-8686; Lesnikov M.A. – 5<sup>th</sup>-year student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0002-1495-3174; Samodurov A.S. – 5<sup>th</sup>-year student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0001-5227-2989].



$\beta$ -амилоида. Наиболее частое клиническое проявление ЦАА – лобарные гематомы (ЛГ), т.е. спонтанные внутримозговые кровоизлияния, локализующиеся между корой головного мозга и базальными ганглиями. ЛГ также встречаются и при гипертензивной церебральной микроангиопатии (гЦМА) у больных артериальной гипертензией. Поскольку тактика ведения пациентов с ЦАА и гЦМА различается важно правильно определить генез ЛГ.

**Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ клинико-нейровизуализационных характеристик острых нетравматических ЛГ у 32 человек с вероятной ЦАА и гЦМА. Наряду с неврологическим осмотром и нейровизуализацией всем пациентам проводилось исследование с применением шкалы МоСА и теста сложной фигуры Бенсона для выявления зрительно-пространственных нарушений. Диагностика вероятной ЦАА осуществлялась в соответствии с обновленными Бостонскими критериями 2010 г., диагностика гЦМА основывалась на клинико-анамнестических данных и результатах нейровизуализации.

**Результаты.** Вероятная ЦАА была диагностирована у 16 больных, и во всех случаях сочеталась с гЦМА (1-я подгруппа). Изолированная гЦМА как причина ЛГ также отмечалась у 16 больных (2-я подгруппа). Больные 1-й подгруппы статистически значимо чаще имели клинически выраженные зрительные нарушения, хуже выполняли субтест МоСА и тест сложной фигуры Бенсона, общая оценка когнитивных функций по МоСА была ниже, чем во 2-й подгруппе. По данным нейровизуализации в 1-й подгруппе пациентов чаще обнаруживалось расширение периваскулярных пространств в полуовальном центре и нулевое или отрицательное значение фронтоокципитального градиента. Применение метода логистической регрессии позволило интегрировать потенциальные индикаторы ЦАА и создать прогностическую модель для выявления этой патологии у пациентов с ЛГ.

**Выводы.** Клинически выраженные нарушения первичных и высших зрительных функций, отрицательный фронтоокципитальный градиент и расширение периваскулярных пространств в полуовальных центрах могут служить индикаторами наличия вероятной ЦАА у больных с острой ЛГ. Таким пациентам при поступлении в сосудистый центр в протокол нейровизуализационного обследования целесообразно включать железочувствительные импульсные последовательности для верификации диагноза ЦАА.

**Ключевые слова.** Церебральная амилоидная ангиопатия, лобарная гематома, внутримозговое кровоизлияние, гипертензивная микроангиопатия, периваскулярные пространства, фронтоокципитальный градиент.

**Objective.** To identify clinical and non-hemorrhagic neuroimaging indicators of probable CAA in patients with acute non-traumatic lobar hematomas. Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a microangiopathy affecting the leptomeningial and cortical vessels of the brain due to the deposition of pathological  $\beta$ -amyloid in them. The most common clinical manifestation of CAA is lobar hematomas (LH) – spontaneous intracerebral hemorrhages localized between the cerebral cortex and basal ganglia. LH can also occur in hypertensive cerebral microangiopathy (hCMA) in patients with arterial hypertension. Since the tactics of managing patients with CAA and hCMA differ, it is important to determine the genesis of LH correctly.

**Materials and methods.** A comparative analysis of clinical and neuroimaging characteristics of acute non-traumatic hypertension in 32 patients with probable CAA and hCMA was carried out. Along with neurological examination and neuroimaging, all patients underwent a study using the Montreal Cognitive Assessment Scale and the Benson Complex Figure Test to reveal visuospatial impairments. The diagnosis of probable CAA was carried out in accordance with the updated Boston criteria of 2010, the diagnosis of hCMA was based on clinical data, anamnesis and results of neuroimaging of the brain.

**Results.** Probable CAA was diagnosed in 16 patients, and in all these cases it was combined with hCMA (1<sup>st</sup> subgroup). Isolated hCMA as a cause of LH was also observed in 16 patients (2<sup>nd</sup> subgroup). Patients of subgroup 1 were statistically significantly more likely to have clinically pronounced visual impairments, performed the MoCA subtest and the Benson Complex Figure Test worse, and the overall assessment of their cognitive functions according to Mo SA was lower than in patients of subgroup 2. According to neuroimaging data, in the 1<sup>st</sup> subgroup of patients, an expansion of perivascular spaces in the semi-oval center and a zero or negative value of the front-occipital gradient were more often detected. The application of the logistic regression method made it possible to integrate potential CAA indicators and create a prognostic model for revealing this pathology in patients with hypertension.

**Conclusions.** Clinically pronounced disorders of primary and higher visual functions, a negative front-occipital gradient and expansion of perivascular spaces in the semi-oval centers can serve as indicators of probable CAA in patients with acute lobar hematoma. On admission of such patients to the vascular center, it is advisable to include iron-sensitive pulse sequences in the neuroimaging screening protocol to verify the diagnosis of CAA.

**Keywords.** Cerebral amyloid angiopathy, lobar hematoma, intracerebral hemorrhage, hypertensive microangiopathy, perivascular spaces, front-occipital gradient.

## ВВЕДЕНИЕ

Геморрагический инсульт составляет 10–15 % от всех видов нарушения мозгового кровообращения, и в его структуре основное место занимают внутримозговые кровоизлияния. Медико-социальное значение внутримозговых кровоизлияний (нетравматических внутримозговых гематом) определяется тем, что летальность от них достигает 50 % и выше, а инвалидность выживших больных составляет свыше 3,0 на 1000 населения [1].

Самой частой причиной внутримозговых кровоизлияний (до 35 %) служит артериальная гипертензия и сопряженная с ней гипертензивная церебральная микроангиопатия (гЦМА). Эту патологию важно дифференцировать с церебральной амилоидной ангиопатией (ЦАА) как более редкой, но возможной (до 20 %) причиной внутримозговых гематом у лиц старшего возраста [2].

Важность диагностики ЦАА как причины внутримозговых гематом определяется особенностями тактики ведения больных и прогноза заболевания. В частности, при ЦАА риск повторного внутримозгового кровоизлияния гораздо выше, а гипотензивная терапия не столь эффективна для его предупреждения, чем при гЦМА [3]. Кроме того, у больных с ЦАА есть ограничения в применении антитромботической терапии и статинов для профилактики ишемического инсульта, риск которого также имеется как при ЦАА, так и при гЦМА [4; 5].

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) представляет собой патологию сосудов головного мозга, характеризующуюся

отложением бета-амилоида в стенках артерий среднего и мелкого калибра (до 2 мм в диаметре), артериолах и капиллярах коры головного мозга, лептоменингеальных и некоторых других сосудах, реже – венулах [6]. ЦАА служит одной из распространенных причин инсультов головного мозга [7]. Поскольку при ЦАА в основном поражаются кортикальные и лептоменингеальные сосуды, то наиболее частыми проявлениями ЦАА являются множественные поверхностные микрокровоизлияния и лобарные (т.е. локализующиеся в кортикальной или субкортикальной областях головного мозга) внутримозговые гематомы [8].

Диагноз ЦАА устанавливается на основании Модифицированных Бостонских критериев 2010 г., включающих возраст пациентов старше 55 лет, результаты клинического осмотра, лабораторных данных и данных нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга) [9]. К нейровизуализационным индикаторам ЦАА в соответствии с ныне действующими Модифицированными Бостонскими критериями относят лишь геморрагические маркеры, а именно – одиночные или множественные ЛГ, множественные корково-субкортикальные микрокровоизлияния, фокальный или диссеминированный кортикальный поверхностный сидероз (КПС).

Выявление у больного ЛГ по данным КТ или МРТ повышает вероятность ЦАА, однако в случае отсутствия сведений о корковых микрокровоизлияниях этого недостаточно для диагностики ЦАА [10]. В то же время распознавание мелких кортикальных кровоизлияний и КПС требует применения дополни-

тельных импульсных последовательностей МРТ, которые в большинстве сосудистых центров не используются при первичном обследовании пациентов с инсультами. Все вышесказанное определяет важность поиска таких признаков, выявление которых указывало бы на необходимость дополнительного включения в нейровизуализационное обследование больных с ЛГ импульсных последовательностей, чувствительных к микрокровоизлияниям и продуктам их трансформации (SWI, SWAN или T2\*GRE) [11].

Поскольку для ЦАА характерны ЛГ, чаще локализующиеся в задних отделах головного мозга, то соответствующими «индикаторными» клиническими признаками высокой вероятности ЦАА могут служить остро возникающие зрительные и зрительно-пространственные нарушения. В качестве негеморрагических нейровизуализационных биомаркеров высокой вероятности ЦАА уместно обсуждать расширение периваскулярных пространств (ПВП) в полуовальном центре, а также преобладание гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) в задних отделах головного мозга, свидетельством которого является отрицательный фронтально-окципитальный градиент (ФОГ). В то же время информативность перечисленных признаков для дифференциации ЦАА и гЦМА как причин ЛГ не изучена [12].

*Цель исследования* – установление клинических и негеморрагических нейровизуализационных индикаторов вероятной церебральной амилоидной ангиопатии у пациентов с острыми нетравматическими лобарными гематомами.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Наблюдались 32 пациента с ЛГ, находившиеся на обследовании и лечении в Нижегородском региональном сосудистом цен-

тре с диагнозом острого геморрагического инсульта. Диагноз «вероятная ЦАА» устанавливался в соответствии с Модифицированными Бостонскими критериями 2010 г. при наличии следующих признаков: возраст старше 55 лет; наличие множественных геморрагических церебральных повреждений; ограниченная локализация геморрагий в кортикальных и субкортикальных (лобарных) регионах мозга; отсутствие иных причин кровоизлияний (артериовенозная мальформация, черепно-мозговая травма, опухоль мозга, васкулиты, гипокоагуляция и др.) [9].

Диагноз гЦМА устанавливался при наличии в анамнезе верифицированной артериальной гипертензии, клинических и нейровизуализационных признаков церебральной микроангиопатии и установления причинно-следственной взаимосвязи между ними, при отсутствии соответствия проявлений заболевания Бостонским критериям ЦАА [9].

Всем больным проводился неврологический осмотр, нейропсихологическое и нейровизуализационное обследования. Неврологический осмотр дополнялся количественной оценкой нарушений по шкале NIHSS. По данным сбора жалоб, анализа анамнестических сведений и неврологического у каждого пациента учитывалось наличие двигательных нарушений (парезы), соматических чувствительных нарушений (гипестезия), координаторных расстройств и дисфункции черепных нервов. Особое внимание при осмотре и нейропсихологическом обследовании уделялось выявлению потенциальных клинических индикаторов вероятной ЦАА, таких как зрительные нарушения разного уровня (гемианопсия, центральные метаморфопсии, зрительные агнозии, зрительно-пространственные расстройства) [13].

Для количественной оценки зрительно-пространственного праксиса и гнозиса применялось задание на копирование куба как компонент теста МоСА (0 баллов – нет на-

рушений копирования куба, 1 балл – есть нарушения копирования куба), а также тест сложной фигуры Бенсона [14]. Тест сложной фигуры Бенсона представляет собой упрощенную версию теста комплексной фигуры Рея – Остеррица для оценки зрительно-конструктивной и зрительной памяти. Пациенту предлагалось скопировать фигуру и затем через 10–15 мин воспроизвести ее по памяти [15]. Каждый элемент фигуры в этом тесте оценивается в 2 балла, если элемент нарисован точно и правильно расположен на фигуре (1 балл за точность, 1 балл за расположение). 1 балл, если элемент нарисован плохо, но расположен правильно или нарисован правильно, но не на своем месте, и 0 баллов, если элемент не нарисован и не расположен правильно. Бонусный балл дается, когда фигура хорошо нарисована (т.е. каждый элемент должен быть точно нарисован, все элементы должны быть правильно размещены, все элементы должны быть нарисованы в правильных пропорциях, все связи между элементами должны быть чистыми и не должно быть посторонних линий). Подсчитывается суммарная оценка, максимальное значение которой может составлять 17 баллов [15].

Для количественной интегральной оценки степени когнитивной дисфункции использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) [16].

Нейровизуализационное исследование проводилось на томографе General Electric Signa Infinity HiSpeed Plus с магнитной индукцией 1,5 Тл. Протокол исследования включал импульсные последовательности T2, T1, FLAIR в трех плоскостях, импульсную последовательность T2\*GRE для верификации зон отложения дериватов гемоглобина (в том числе в участках микрокровоизлияний).

С целью определения характера и локализации очага поражения головного мозга

всем пациентам проводилась КТ и МРТ головного мозга.

По данным нейровизуализации оценивали наличие ЛГ, микрокровоизлияний, КПС, ПВП, а также рассчитывали ФОГ, который позволяет оценить различную выраженность T2-гиперинтенсивностей белого вещества между лобной и затылочной долями.

Локализация внутримозговой гематомы (лобарная vs глубинная) определялась в соответствии с подходом G.J. Falcone и соавт. (2013). Лобарной (субкортикальной) гематомой считалось внутримозговое кровоизлияние, локализовавшееся в коре и ближайшей к ней подкорковой области, в то время как глубоким – кровоизлияние, затрагивавшее исключительно таламус, базальные ганглии, внутреннюю капсулу и глубокое перивентрикулярное белое вещество [10]. Наряду с этим локализация ЛГ условно была разделена на два варианта: 1-й – лобная, теменная и лобно-теменная локализация гематом; 2-й – височная, затылочная и височно-затылочная.

Церебральные поверхностные микрокровоизлияния и их число оценивались по аксиальным T2\*-взвешенным изображениям. Число микрокровоизлияний считалось как небольшое (0–4), среднее (5–9) и большее ( $\geq 10$ ). Таким же образом проводилась оценка глубинных (локализованных в глубоком белом веществе) микрокровоизлияний.

Кортикальный поверхностный сидероз (КПС) оценивался по результатам МРТ в режиме T2\* (градиентное эхо) следующим образом: 0 баллов – нет КПС, 1 балл – фокальный, ограниченный поражением 1–2 борозд головного мозга, 2 балла – мультифокальный, с вовлечением 3 и более борозд головного мозга [17]. Выявление множественных микрокровоизлияний и КПС было необходимо для диагностики ЦАА в соответствии с критериями последней.

Наряду с этим анализировались те негеморрагические нейровизуализационные показатели, которые, хотя и не включены в современные Бостонские критерии диагностики ЦАА, но могут быть важны для дифференциации ее от гЦМА, а именно – ПВП и ФОГ.

Для определения ФОГ использовали изображения в режиме FLAIR в аксиальной плоскости. Вычисления осуществляли по методике Zhu с соавт. (2012) [18]. С этой целью суммировали оценки (каждая из которых по шкале Zhu могла составлять от 0 до 2 баллов) гиперинтенсивности перивентрикулярного, юкстакортикального и глубокого белого вещества сначала в лобной области, затем – в затылочной области, после чего находили разницу суммарных показателей в указанных областях. Суммарная оценка ФОГ может находиться в диапазоне от –6 до +6 баллов.

Периваскулярные пространства (ПВП) оценивались по методике F.N. Doubal и соавт. (2010) с уточнениями A. Charidimou и соавт. (2019) на аксиальных T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ), отдельно в базальных ганглиях и отдельно – в полуовальном центре каждого полушария. Наличие визуализируемых ПВП расценивалось как признак их расширения. Оценка осуществлялась по 4-балльной визуальной рейтинговой шкале следующим образом: 0 баллов – нет визуализируемых ПВП, 1 балл –  $\leq 10$  ПВП, 2 балла – 11–20, 3 балла – 21–40 и 4 балла –  $\geq 40$  визуализируемых ПВП [17]. Просматривались все релевантные срезы и оценивалось наличие ПВП на каждой стороне головного мозга, после чего выставлялась оценка, соответствующая стороне и срезу с наибольшим числом выявленных ПВП [19].

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ SPSS 23. Оценка на нормальность распределения для количественных при-

знаков не проводилась по причине малого объема выборки и сформированных групп. В связи с этим в рамках описательной статистики для всех количественных и ранговых показателей рассчитывались медиана и межквартильный размах –  $Me [Q_1; Q_3]$ . Качественные (бинарные) признаки описывались путём вычисления долей (%) отдельных категорий больных в исследуемой выборке и в группах. Попарное сравнение групп по количественным и ранговым параметрам осуществлялось с применением критерия Манна – Уитни. Оценка различий по бинарным признакам производилась с применением анализа таблиц сопряженности. Значимость различий определяли с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера (при наличии значений в ячейках таблиц сопряженности менее 5). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,050$ .

Для интегральной оценки прогностической способности выделенных предикторов ЦАА у больных с ЛГ создан бинарный классификатор, в основе которого лежит использование логистической регрессионной модели. Для обучения применялись специализированные библиотеки языка программирования Python (Pandas<sup>2</sup>, Numpy [20], Scikit-Learn<sup>3</sup>), а также программный пакет AutoStatPack (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020663190).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные анамнеза и результатов кардиологического обследования указали на наличие гипертонической болезни III стадии у всех 32 обследованных. Признаки вероятной

<sup>2</sup> pandas-dev/pandas: Pandas, Zenodo, available at: <https://zenodo.org/records/10426137>

<sup>3</sup> scikit-learn/scikit-learn: Scikit-learn 1.3.2, Zenodo, available at: <https://zenodo.org/records/10039710>

ЦАА, согласно модифицированным Бостонским критериям, имели 16 человек. У всех этих больных ЦАА сочеталась с гЦМА. Пациенты с ЛГ на фоне сочетания ЦАА и гЦМА составили 1-ю подгруппу больных (8 мужчин и 8 женщин, средний возраст 68,5 [67,0; 82,2] г.). Во 2-ю подгруппу вошли 16 человек с ЛГ на фоне изолированной гЦМА (9 мужчин и 7 женщин; медианный возраст 67,5 [63,0; 73,5] г.). Группы не имели статистически значимых различий по возрасту и полу, частоте встречаемости двигательных, координаторных и соматических чувствительных нарушений.

Пациенты с ЦАА статистически значимо чаще имели височную, затылочную височно-

затылочную локализацию ЛГ, чем больные с гЦМА (табл. 1). Этот факт представляется вполне закономерным, поскольку ранее уже было установлено, что для ЦАА более характерны внутримозговые кровоизлияния в затылочной и теменной долях [21]. Некоторые авторы связывают это с тем, что затылочные сосуды по каким-то причинам имеют более толстую стенку и поэтому могут вместить значительно большее количество амилоида, по сравнению с сосудами в других областях головного мозга [3; 8].

Наряду с этим у больных 1-й подгруппы, по сравнению с пациентами 2-й подгруппы, статистически значимо чаще выявлялись зрительные нарушения в виде гемианопсии,

Таблица 1

### Сравнительная характеристика больных

Показатель	Общая группа больных, $n = 32$	Подгруппа больных ЦАА (1), $n = 16$	Подгруппа больных гЦМА (2), $n = 16$	$P$
Возраст, лет, $Me [Q_1; Q_3]$	68,0 [63,2; 74,0]	68,5 [67,0; 82,2]	67,5 [63,0; 73,5]	0,450
Женщины, абс. (%)	15 (46,9)	8 (50,0)	7 (43,8)	1,000
Мужчины, абс. (%)	17 (53,1)	8 (50,0)	9 (56,2)	1,000
Локализация				
Лобная, теменная, лобно-теменная, абс. (%)	20 (62,5)	8 (50,0)	12 (75,0)	0,144
Височная, затылочная, височно-затылочная, абс. (%)	18 (56,3)	13 (81,3)	5 (31,3)	0,011
Клинически манифестные зрительные нарушения, абс. (%)	16 (50,0)	12 (75,0)	4 (25,0)	0,012
Нейропсихологические тесты				
Тест копирования куба; число больных с нарушениями (%)	19 (59,4)	14 (87,5)	5 (31,2)	0,003
Тест Бенсона, баллы: $Me [Q_1; Q_3]$	16 [14,0; 17,0]	14 [14,0; 15,8]	17 [16,0; 17,0]	< 0,001
Тест Бенсона через 10 мин, баллы: $Me [Q_1; Q_3]$	8,5 [7,25; 12,5]	8,0 [6,0; 8,0]	12,5 [10,0; 14,0]	< 0,001
MoCA, баллы: $Me [Q_1; Q_3]$	18,0 [12,0; 20,0]	12,0 [10,0; 18,0]	20,0 [18,0; 24,3]	< 0,001
Негеморрагические нейровизуализационные маркеры				
Расширенные периваскулярные пространства (ПВП) в полуовальном центре, абс. (%)	18 (56,3)	16 (100,0)	2 (12,5)	< 0,001
Фронтотемпоропаритетальный градиент (ФТГ) выше 0, абс. (%)	9 (28,1)	0 (0,0)	9 (56,3)	0,001

метаморфозий, зрительной агнозии, пространственной апраксии, а также имелись статистически значимые различия результатов выполнения заданий на копирование куба, копирования и рисование по памяти фигуры Бенсона и МоСА (см. табл. 1). Такая высокая частота нарушений первичных зрительных функций и зрительно-пространственных нарушений объясняется преимущественным поражением задних отделов головного мозга при ЦАА [22]. Наши данные подтверждают результаты исследования Yu. Su и соавт. (2021), обнаруживших, что клинически выявляемая зрительно-пространственная дисфункция может служить независимым маркером наличия ЦАА у недементных больных [22].

В 1-й подгруппе пациентов также чаще, чем во 2-й подгруппе, выявлялись множественные визуализируемые (т.е. расширенные) ПВП в полуовальном центре (см. табл. 1). В связи с этим следует отметить, что ряд авторов указывает на неспецифичность расширения ПВП, которое может отмечаться при старении и артериальной гипертензии, а не только при ЦАА [23]. Однако наши данные свидетельствуют о возможности использования этого показателя как нейровизуализационного индикатора ЦАА, что согласуется с мнением A. Charidimou и соавт. (2019), которые даже предлагают включить его в новую версию Бостонских критериев диагностики ЦАА.

Значения ФОГ в 1-й подгруппе варьировались от 0 до -4, а во 2-й – от 1 до 5 баллов.

Эти результаты противоречат данным C. Phuach и соавт. (2022), не обнаруживших превалирования гиперинтенсивности белого вещества в задних отделах головного мозга при ЦАА, но согласуются с мнением A. Charidimou и соавт. (2016), считающих отрицательные значения ФОГ типичными для ЦАА, при которой поражение белого вещества преобладает в затылочных областях голов-

ного мозга и в перивентрикулярном белом веществе около задних рогов боковых желудочков [24; 25]. Напротив, при гипертензивной микроангиопатии гиперинтенсивность белого вещества по данным нейровизуализации равномерно выражена во всей перивентрикулярной области [25].

На следующем этапе работы был осуществлен анализ прогностической ценности тех клинических и негеморрагических нейровизуализационных показателей, которые продемонстрировали статистически значимые межгрупповые различия и, следовательно, могли служить потенциальными индикаторами ЦАА у больных с ЛГ. Для этого вся группа пациентов была разделена на обучающую и тестовую выборки в соотношении 60/40 (19 и 13 человек соответственно). Доли лиц с ЦАА (код равен 1) в обучающей выборке составила 53 % против 46 % в тестовой. Структурные различия в указанных выборках по наличию ЦАА не были значимыми ( $p = 0,570$ ). Построение прогностической модели осуществлялось с использованием данных из обучающей выборки. Оценка качества модели производилась на тестовой выборке. Полученное уравнение логистической регрессионной модели выглядит следующим образом

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(0,23 + 0,51 \cdot X_1 + 0,64 \cdot X_2 + 0,15 \cdot X_3 - 0,5 \cdot X_4 - 0,43 \cdot X_5 - X_6 + 0,79 \cdot X_7)}}$$

где  $P$  – вероятность наличия ЦАА = 1 у пациента, а  $X_{1-7}$  – значения предикторов модели (табл. 2).

Решение о наличии ЦАА у пациента принималось при  $P \geq 0,5$ , а об отсутствии ЦАА – при  $P < 0,5$ . Точность модели составила 100 [84,3; 100] % для тестовой выборки, что свидетельствует об отличном качестве классификации. Однако следует понимать, что качество работы модели может снижаться в реальной клинической практике (в пределах

Таблица 2

**Клинические и нейровизуализационные показатели, включенные в качестве предикторов в логистическую регрессионную модель прогнозирования ЦАА = 1**

Код	Расшифровка и формат внесения данных	Тип признака
X <sub>1</sub>	Височно-затылочная локализация: да – 1, нет – 0	Бинарный
X <sub>2</sub>	Зрительные нарушения: да – 1, нет – 0	Бинарный
X <sub>3</sub>	Тест копирования куба: да – 1, нет – 0	Бинарный
X <sub>4</sub>	Тест Бенсона, баллы	Количественный
X <sub>5</sub>	МоСА, баллы	Количественный
X <sub>6</sub>	Фронттоокципитальный градиент.	Количественный
X <sub>7</sub>	Периваскулярные пространства, расширение – 1, нет расширения – 0	Бинарный

Таблица 3

**Метрики качества прогнозирования**

№ п/п	Метрика, %	Значение метрики [95%-ный доверительный интервал]
1	Точность	100 [84,3; 100]
2	Чувствительность	100 [84,3; 100]
3	Специфичность	100 [84,3; 100]
4	ПЦПР	100 [84,3; 100]
5	ПЦОР	100 [84,3; 100]

доверительного интервала) при появлении неклассических случаев, которые могли не присутствовать в обучающей и тестовой выборках при разработке модели. Учитывая малый объем обучающей и тестовой выборки, требуется дополнительная оценка прогностической способности модели и коррекция значений метрик качества бинарной классификации при анализе расширенного массива данных.

Из данных табл. 3 следует, что полученная модель, включающая выбранные нами клинические и нейровизуализационные показатели, обеспечивает высокое качество персонифицированной диагностики вероятной ЦАА у пациента.

**Выводы**

Данные пациентов с лобарными гематомами при вероятной ЦАА отличались от таковых у больных с гипертензивной мик-

роангиопатией более частой встречаемостью нарушений первичных зрительных функций и зрительно-пространственных нарушений в клинической картине заболевания, а также более выраженным общим снижением когнитивных функций.

Лобарные гематомы, ассоциированные с ЦАА, по сравнению с гипертензивными лобарными гематомами, статистически значимо чаще имели височно-затылочную локализацию и чаще сочетались с расширением периваскулярных пространств в полуовальных центрах больших полушарий головного мозга и с отрицательным фронттоокципитальным градиентом гипертензивности белого вещества.

Клинически выраженные нарушения первичных и высших зрительных функций, отрицательный фронттоокципитальный градиент и расширение периваскулярных пространств в полуовальных центрах могут служить индикаторами наличия вероятной ЦАА



у пациентов с острой лобарной гематомой. Интегральная логистическая регрессионная модель, включившая указанные показатели в качестве предикторов, обеспечила отличное качество прогнозирования ЦАА со 100 [84,3; 100] % точностью. Больным с высоким индексом подозрения на ЦАА по данным применения предложенной модели в протокол нейровизуализационного обследования при поступлении в сосудистый центр целесообразно включать дополнительно железочувствительные импульсные последовательно-сти для верификации соответствующего диагноза.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Щукин И.А., Фидлер М.С., Кольцов И.А. Влияние объема кровоизлияния, перифокального отека и прорыва крови в желудочковую систему на функциональное восстановление по шкале Бартел у больных с геморрагическим инсультом полушарной локализации. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии 2019; (11): 3–10. DOI: 10.33920/med-01-1910-01 / Gusev E.I., Martynov M.Yu., Shchubukin I.A., Fidler M.S., Kol'cov I.A. The influence of the volume of hemorrhage, perifocal edema and blood breakthrough into the ventricular system on functional recovery according to the Barthel scale in patients with hemorrhagic stroke of hemispheric localization. *Bulletin of neurology, psychiatry and neurosurgery* 2019; (11): 3–10. DOI: 10.33920/med-01-1910-01 (in Russian).
2. Кулеш А.А. Современные подходы к диагностике при внутримозговом кровоизлиянии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2020; 12 (2): 4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-4-11 / Kulesh A.A. Modern approaches to diagnosis of intracere-
- bral hemorrhage. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2020; 12 (2): 4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-4-11 (in Russian).
3. Sharma R., Dearaugo S., Infeld B., O'Sullivan R., Gerraty R.P. Cerebral amyloid angiopathy: Review of clinico-radiological features and mimics. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2018; 62 (4): 451–463. DOI: 10.1111/1754-9485.12726
4. Weber S.A., Patel R.K., Lutsep H.L. Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis and potential therapies. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2018; 18 (6): 503–513. DOI: 10.1080/14737175.2018.1480938
5. Cannistraro R.J., Meschia J.F. The Clinical Dilemma of Anticoagulation Use in Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy and Atrial Fibrillation. *Current cardiology reports* 2018; 20 (11): 106. DOI: 10.1007/s11886-018-1052-1
6. Кулеш А.А., Горст Н.Х., Кузина Е.В., Дробаха В.Е., Шестаков В.В., Каракулова Ю.В. Амилоидный ангиит и прогрессирующий корковый поверхностный сидероз как агрессивные фенотипы церебральной амилоидной ангиопатии: принципы рационального ведения пациентов. Российский неврологический журнал 2019; 24 (6): 29–38. DOI: 10.30629/2658-7947-2019-24-6-29-38 / Kulesh A.A., Gorst N.H., Kuzina E.V., Drobaba V.E., Shestakov V.V., Karakulova Yu.V. Amyloid angiitis and progressive cortical superficial siderosis as aggressive phenotypes of cerebral amyloid angiopathy: principles of rational management. *Russian Neurological Journal* 2019; 24 (6): 29–38. DOI: 10.30629/2658-7947-2019-24-6-29-38 (in Russian).
7. Chan E., Bonifacio G.B., Harrison C., Banerjee G., Best J.G., Sacks B., Harding N., Mas M.D.R.H., Jäger H.R., Cipolotti L., Werring D.J. Domain-specific neuropsychological investigation of CAA with and without intracerebral haemorrhage. *Journal of Neurology* 2023; 270 (12): 6124–6132. DOI: 10.1007/s00415-023-11977-8

8. Teo K.C., Fong S.M., Leung W.C., Leung I.Y., Wong Y.K., Choi O.M., Yam K., Lo R.C.N., Cheung R.T.F., Ho S.L., Tsang A.C.O., Leung G.K.K., Chan K.H., Lau K.K. Location-specific hematoma volume cutoff and clinical outcomes in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2023; 54 (6): 1548–1557. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.041246
9. Charidimou A, Boulouis G, Frosch M.P., Baron J.C., Pasi M., Albuchoer J.F., Banerjee G., Carmen Barbato, Bonneville F., Brandner S., Calviere L., Caparros F., Casolla B., Cordonnier C., Delisle M.B., Deramecourt V., Dichgans M., Gokcal E., Herms J., Hernandez-Guillamon M., Jäger H.R., Jaunmuktane Z., Linn J., Martinez-Ramirez S., Martinez-Sáez E., Mawrin C., Montaner J., Moulin S., Olivot J.M., Piazza F., Puy L., Raposo N., Rodrigues M.A., Roeber S., Romero J.R., Samarasekera N., Schneider J.A., Schreiber S., Schreiber F., Schwall C., Smith C., Szalardy L., Varlet P., Viguier A., Wardlaw J.M., Warren A., Wolkenweber F.A., Zedde M., Van Buchem M.A., Gurol M.E., Viswanathan A., Salman R.A.L.S., Smith E.E., Werring D.J. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *The Lancet Neurology* 2022; 21 (8): 714–725. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00208-3
10. Falcone G.J., Biffi A., Brouwers H.B., Anderson C.D., Battey T.W., Ayres A.M., Vashkevich A., Schwab K., Rost N.S., Goldstein J.N., Viswanathan A., Greenberg S.M., Rosand J. Predictors of hematoma volume in deep and lobar supratentorial intracerebral hemorrhage. *JAMA neurology* 2013; 70 (8): 988–994. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.98
11. Rob D., Boehme A., Young C., Roth W., Gutierrez J., Flaberty M., Rosand J., Testai F., Woo D., Elkind M.S. Hematoma expansion is more frequent in deep than lobar intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2020; 95 (24): e3386–e3393. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010990
12. Das A.S., Gurol M.E. Not all lobar hemorrhages are created equal. *Stroke* 2020; 51 (12): 3485–3486. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032404
13. Onomura H., Shimizu T., Kobayashi R., Suzuki J., Nakai N., Okuda S., Ito Y. Palynopsis as an initial symptom of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Eneurologicalsci* 2021; 25: 100375. DOI: 10.1016/j.ensci.2021.100375
14. Culbane J.E., Chan K.C., Teylan M.A., Chen Y.C., Mock C., Gauthreaux K., Kukull W.A. Factor consistency of neuropsychological test battery versions in the NACC Uniform Data Set. *Alzheimer disease and associated disorders* 2020; 34 (2): 175. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000376
15. Jiskoot L.C., Russell L.L., Peakman G., Convery R.S., Greaves C.V., Bocchetta M., Poos J.M., Seelaar H., Giannini L.A.A., Van Swieten J.C., Van Minkelen R., Pijnenburg Y.A.L., Rowe J.B., Borroni B., Galimberti D., Masellis M., Tartaglia C., Finger E., Butler C.R., Graff C., Laforce R., Sanchez-Valle R., De Mendonça A., Moreno F., Synofzik M., Vandenberghe R., Ducharme S., le Ber I., Levin J., Otto M., Pasquier F., Santana I., Cash D.M., Thomas D., Robrer J.D. The Benson Complex Figure Test detects deficits in visuoconstruction and visual memory in symptomatic familial frontotemporal dementia: A GENFI study. *Journal of the Neurological Sciences* 2023; 446: 120590. DOI: 10.1016/j.jns.2023.120590
16. Toups K., Hathaway A., Gordon D., Chung H., Raji C., Boyd A., Hill B.D., Hausman-Cohen S., Attarba M., Chwa W.J., Jarrett M., Bredesen D.E. Precision medicine approach to Alzheimer's disease: Successful pilot project. *Journal of Alzheimer's Disease* 2022; 1: 1–11. DOI: 10.3233/JAD-215707
17. Charidimou A., Frosch M.P., Salman R.A.S., Baron J., Cordonnier C., Hernandez-Guillamon M., Linn J., Raposo N., Rodrigues M., Romero J.R., Schneider J.A., Schreiber S., Smith E.E., van Buchem M.A., Viswanathan A., Wolkenweber F.A., Werring D.J., Steven M. Greenberg for the International CAA Association. Advancing diagnostic criteria for sporadic cere-

bral amyloid angiopathy: study protocol for a multicenter MRI-pathology validation of Boston criteria v2. 0. *International Journal of Stroke* 2019; 14 (9): 956–971. DOI: 10.1177/1747493019855888

18. *Zhu Y.C., Chabriat H., Godin O., Dufouil C., Rosand J., Greenberg S.M., Smith E.E., Tzourio C., Viswanathan A.* Distribution of white matter hyperintensity in cerebral hemorrhage and healthy aging. *Journal of neurology* 2012; 259: 530–536. DOI: 10.1007/s00415-011-6218-3

19. *Doubal F.N., MacLulich A.M., Ferguson K.J., Dennis M.S., Wardlaw, J.M.* Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2010; 41 (3): 450–454. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.564914

20. *Harris C.R., Millman K.J., van Der Walt S.J., Gommers R., Virtanen P., Cournapeau D., Wieser E., Taylor J., Berg S., Smith N.J., Kern R., Picus M., Hoyer S., van Kerkwijk M.H., Brett M., Haldane A., Del Rio J.F., Wiebe M., Peterson P., Gérard-Marchant P., Sheppard K., Reddy T., Weckesser W., Abbasi H., Gohlke C., Oliphant, T.E.* Array programming with NumPy. *Nature* 2020; 585 (7825): 357–362. DOI: 10.1038/s41586-020-2649-2

21. *Jung Y.H., Jang H., Park S.B., Choe Y.S., Park Y., Kang S.H., Lee J.M., Kim J.S., Kim J., Kim J.P., Kim H.J., Na D.L., Seo S.W.* Strictly Lobar Microbleeds Reflect Amyloid Angiopathy Regardless of Cerebral and Cerebellar Compartments. *Stroke* 2020; 51 (12): 3600–3607. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028487

22. *Su Y., Fu J., Zhang Y., Xu J., Dong Q., Cheng X.* Visuospatial dysfunction is associated with posterior distribution of white matter damage in non-demented cerebral amyloid. *European Journal of Neurology* 2021; 28 (9): 3113–3120. DOI: 10.1111/ene.14993

23. *Francis F., Ballerini L., Wardlaw J.M.* Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging

features: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke* 2019; 14 (4): 359–371. DOI: 10.1177/1747493019830321

24. *Phuah C.L., Chen Y., Strain J.F., Yeboor N., Laurido-Soto O.J., Ances B.M., Lee J.M., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.* Association of data-driven white matter hyperintensity spatial signatures with distinct cerebral small vessel disease etiologies. *Neurology* 2022; 99 (23): e2535–e2547. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201186

25. *Charidimou A., Boulouis G., Haley K., Auriel E., van Etten E.S., Fotiadis P., Reijmer Y., Ayres A., Vashkevich A., Dipucchio Z.Y., Schwab K.M., Martinez-Ramirez S., Rosand J., Viswanathan A., Greenberg S.M., Gurol M.E.* White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology* 2016; 86 (6): 505–511. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002362

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическое утверждение.** Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было подписано всеми участниками. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России»

#### **Вклад авторов:**

Новосадова О.А. – постановка проблемы, разработка концепции работы, подготовка и редактирование текста, набор пациентов, проведение полного неврологического осмотра и оценка с помощью шкал MoCA, NIHSS, проведение теста Бенсона, утверждение окончательного варианта работы.

Григорьева В.Н. – постановка проблемы, разработка концепции работы, подготовка и редактирование текста, участие в научном дизайне, утверждение окончательного варианта работы, консультирование.

Астанин П.А. – проведение статистического анализа, ресурсное обеспечение исследования.

Лесников М.А. – подготовка и редактирование текста, проведение неврологического осмотра и оценка с помощью шкал MoCA, NIHSS, проведение теста Бенсона.

Самодуров А.С. – подготовка и редактирование текста, проведение неврологического осмотра и оценка с помощью шкал MoCA, NIHSS, проведение теста Бенсона.

Поступила: 04.03.2024

Одобрена: 03.05.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинические и негеморрагические нейровизуализационные индикаторы вероятной церебральной амилоидной ангиопатии как причины нетравматических лобарных гематом / О.А. Новосадова, В.Н. Григорьева, П.А. Астанин, М.А. Лесников, А.С. Самодуров // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 15–27. DOI: 10.17816/pmj41315-27

Please cite this article in English as: Novosadova O.A., Grigoryeva V.N., Astanin P.A., Lesnikov M.A., Samodurov A.S. Clinical and non-hemorrhagic neuroimaging indicators of probable cerebral amyloid angiopathy as a cause of non-traumatic lobar hematomas. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 15-27. DOI: 10.17816/pmj41315-27

Научная статья

УДК 616.314.2-053.2-07: 616.31-008.1

DOI: 10.17816/pmj41328-32

## ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С СУЖЕНИЕМ ЗУБНЫХ РЯДОВ С ПОЗИЦИИ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

*М.А. Данилова, Л.И. Арутюнян, П.А. Прокошев\**

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,  
Российская Федерация*

## ASSESSMENT OF FUNCTIONAL DISORDERS IN CHILDREN WITH NARROWING OF DENTITION FROM THE PERSPECTIVE OF THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING

*M.A. Danilova, L.I. Arutyunyan, P.A. Prokoshev\**

*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

---

**Цель.** Оценить функциональные нарушения у детей с сужением зубных рядов с позиции Международной классификации функционирования. Деформации зубного ряда часто являются причинами развития функциональных нарушений зубочелюстной системы, а при наличии ротового дыхания у детей существующие отклонения усугубляются. Оценка нарушенных функций с использованием международной классификации функционирования поможет сформировать комплексный подход к лечению детей с сужением зубных рядов.

**Материалы и методы.** Проведен анализ доменов и оценка показателей составляющих Международной классификации функционирования у 75 детей с сужением зубных рядов в возрасте 6–9 лет.

**Результаты.** У детей с сужением зубных рядов выявлены нарушения носового дыхания и изменения функций речи.

**Выводы.** Врачи-ортодонты, оториноларингологи, а также логопеды могут использовать параметры международной классификации функционирования для оценки функциональных нарушений у де-

---

© Данилова М.А., Арутюнян Л.И., Прокошев П.А., 2024

тел. +7 982 488 77 04

e-mail: pavel.prokoshev.23@gmail.com

[Данилова М.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской стоматологии и ортодонтии, ORCID: 0000-0002-2746-5567; Арутюнян Л.И. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии и ортодонтии, ORCID: 0000-0003-3662-5574; Прокошев П.А. (\*контактное лицо) – аспирант кафедры детской стоматологии и ортодонтии, ORCID: 0000-0002-3611-0338].

© Danilova M.A., Arutyunyan L.I., Prokoshev P.A., 2024

tel. +7 982 488 77 04

e-mail: pavel.prokoshev.23@gmail.com

[Danilova M.A. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Childhood Dentistry and Orthodontics, ORCID: 0000-0002-2746-5567; Arutyunyan L.I. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Childhood Dentistry and Orthodontics, ORCID: 0000-0003-3662-5574; Prokoshev P. A. (\*contact person) – Postgraduate Student of the Department of Childhood Dentistry and Orthodontics, ORCID: 0000-0002-3611-0338].

тей с сужением зубных рядов, что помогает междисциплинарному планированию в ранней диагностике и лечении.

**Ключевые слова.** Международная классификация функционирования, риноманометрия, носовое дыхание.

**Objective.** To assess functional disorders in children with narrowing of the dentition from the perspective of the international classification of functioning.

**Materials and methods.** The indicators of the components of the international classification of functioning were analyzed and assessed in 75 children with narrowing of the dentition aged 6–9.

**Results.** Nasal breathing impairments and speech disorders were found in children with narrowing of the dentition.

**Conclusions.** Orthodontists, otorhinolaryngologists, and speech therapists can use the parameters of the international classification of functioning to assess functional disorders in children with narrowing of dentition. It will help interdisciplinary planning in early diagnosis and treatment.

**Keywords.** International Classification of Functioning, rhinomanometry, nasal breathing.

## ВВЕДЕНИЕ

Современные исследования показывают, что сужение верхней челюсти вызывает нарушение носового дыхания, другие считают, что нарушение носового дыхания является причиной сужения зубных дуг. Сужение зубных дуг у детей с нарушенным носовым дыханием увеличивается с каждым годом жизни ребенка, что особенно выражено с началом смены зубов, когда преобладает неправильное прорезывание зубов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения функциональных нарушений у детей мы использовали домены международной классификации функционирования у 75 детей в возрасте 6–9 лет, проходящих ортодонтическое лечение на кафедре детской стоматологии и ортодонтии Пермского государственного медицинского университета и МЦ «Любимый доктор», г. Пермь. Основные и дополнительные методы обследования проводились в следующей последовательности: сбор жалоб, анамнез, осмотр, фотометрический анализ лица, цефалометрический и морфометрический расчет, определение состояния верхних дыхательных пу-

тей врачом-оториноларингологом, оценка речи логопедом. Для определения степени сужения верхней челюсти мы использовали измерение ширины зубной дуги по методу Пона – расстояние между точками первых постоянных моляров верхней челюсти. Кроме того, пациентам проводили исследования ортопантомограмм и телерентгенограмм с описанием состояния верхнечелюстных пазух и носовой перегородки. Для объективной оценки носового дыхания оториноларингологами использовался метод передней активной риноманометрии с помощью аппарата SRE 2000 INTERACUSTIC. Полученные результаты были сформированы в базу данных в программе Excel и обработаны с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 5.0. Рассчитаны среднее значение анализируемых показателей, стандартное отклонение, средняя ошибка и критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

75 обследованных детей в возрасте от 6–9 лет разделили на две группы: 42 ребенка с привычным ротовым дыханием и сужением верхней зубной дуги, при котором расстояние между нёбными поверхностями первых

постоянных моляров составляло менее 35 мм (основная группа). Группу сравнения составили 33 ребенка с носовым дыханием и с достаточной шириной верхней зубной дуги.

Была проведена оценка показателей и подбор доменов, подходящих под наше исследование из составляющих Международной классификации функционирования (МКФ): «функции и структура организма», «активность и участие». Затем мы использовали оценочную систему МКФ для детей с дистальной окклюзией и функциональными нарушениями и проводили оценку подобранных доменов.

Для эффективного анализа были использованы оценочные дисплеи МКФ по представленным составляющим классификации («функции», «структуры», «активность и участие»), для которых выделены коды. С помощью цветовой шкалы напротив каждого кода проводился анализ различий в динамике лечения.

Из составляющих классификации «функции» нами были выделены следующие домены: функции артикуляции (b 320), функции голоса (b 310), функции дыхания (b 440); из составляющих «структуры»: зубы (s3200), структура носа (s 310), структура рта (s 320), структура дыхательной системы (s 430), твердое нёбо (s32020); из составляющих «активность и речь»: речь (d 330), уход за полостью рта (d 520), разговор (d 350), отношения «родители – дети» (d7600).

Каждый домен оценивался на клиническом комплексном обследовании с помощью методик, приведенных к единым определениям МКФ:

xxx.0. НЕТ проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные, ...) 0–4 %.

xxx.1. ЛЕГКИЕ проблемы (незначительные, слабые, ...) 5–24 %.

xxx.2. УМЕРЕННЫЕ проблемы (средние, значимые, ...) 25–49 %.

xxx.3. ТЯЖЕЛЫЕ проблемы (высокие, интенсивные, ...) 50–95 %.

xxx.4. АБСОЛЮТНЫЕ проблемы (полные, ...) 96–100 %.

xxx.8. Не определено.

xxx.9. Не применимо.

Для работы с детьми, у которых было верифицировано сужение зубных рядов, а также нарушения речи и дыхания, были составлены специальные дисплеи, представленные на рисунке.

В результате установлено, что, несмотря на наличие у детей обеих групп сужения зубных рядов, между ними были выявлены статистически значимые различия в составляющих классификации «функции», «структуры» и «активность и речь», оценённые с помощью *U*-критерия Манна – Уитни ( $p = 0,034$ ).

При проведении анализа у детей основной группы максимально выделены три нарушенных домена в составляющей классификации «функции», пять – в составляющей «структуры» и четыре в составляющей «активность и речь». В то время как у детей группы сравнения количество максимально нарушенных параметров составило один, два и один в соответствующих составляющих классификации.

При сравнительном анализе у детей основной группы нарушения функций в среднем в процентном соотношении составляли от 32 до 51 %, а у пациентов группы сравнения – от 6 до 23 % ( $p = 0,026$ ). Кроме того, более выраженные нарушения категорий «активности и речи» были определены у детей с сужением зубных рядов и достигали 52 %, по сравнению с таковыми у пациентов группы сравнения (до 23 %), что в основном проявлялось при оценке доменов речи, разговора и отношений «родители – дети» ( $p = 0,021$ ).

Сравнительный анализ составляющих домена «Структуры» при оценке размеров верхнего зубного ряда показал его сужение и укорочение у пациентов с нарушением носового дыхания. Из-за сужения верхней зубной дуги уменьшается место в зубном ряду, что приводит к скученному положению или ретенции зубов. Сужение верхней челюсти является результатом сложного взаимодействия многих факторов, влияющих на

Оценка в начале лечения								
Составляющие МКФ		Определение МКФ						
Функции		0	1	2	3	4	НО	НП
b 440	Функции дыхания							
b 310	Функции голоса							
b 320	Функции артикуляции							
Структуры		0	1	2	3	4	НО	НП
s 310	Структура носа							
s 320	Структура рта							
s 430	Структура дыхательной системы							
s3200	Зубы							
s32020	Твердое нёбо							
Активность и речь		0	1	2	3	4	НО	НП
d 330	Речь							
d 350	Разговор							
d 520	Уход за полостью рта							
d7600	Отношение «родители – дети»							

Рис. Оценочный дисплей МКФ пациента с сужением зубных рядов и функциональными нарушениями

миодинамический баланс челюстно-лицевой области. Нарушение миодинамического равновесия влияет как на рост челюсти, так и на положение зубов. Нарушается смыкание губ, изменяется позиция языка, усиливается дисбаланс жевательных мышц.

### Выводы

Применение международной классификации функционирования у детей с сужением зубных дуг показывает широту оценки нарушенных функций и возможность ее использования в динамике для анализа эффективности проводимого комплексного лечения. Разработанный нами оценочный дисплей облегчает процесс диагностики нарушений у детей с сужением зубных рядов с использованием международной классификации функционирования и позволит оценивать эти нарушения в динамике лечения.

Комплексный подход к ранней диагностике и коррекции сужения зубных рядов, оцененный с позиции международной классификации функционирования, в раннем

возрасте позволяет обеспечить нормальное развитие детей.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Гвоздева Ю.В., Данилова М.А. Обоснование проведения профилактических мероприятий, направленных на коррекцию миофункциональных нарушений в период прикуса временных зубов. *Стоматология детского возраста и профилактика* 2009; 8 (1): 51–56 / *Gvozdeva Yu.V., Danilova M.A. Rationale for carrying out preventive measures aimed at correcting myofunctional disorders during the period of occlusion of primary teeth. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis* 2009; 8 (1): 51–56 (in Russian).*

2. Гвоздева Ю.В., Царькова О.А., Данилова М.А. Оценка гармоничности профиля лица у детей при различных видах миофункциональных нарушений. *Казанский медицинский журнал* 2010; 2: 173–176 / *Gvozdeva Yu.V., Tsarkova O.A., Danilova M.A. Assessment of the harmony of the facial profile in children with various types of myofunctional disorders. *Kazan Medical Journal* 2010; 2: 173–176 (in Russian).*



3. Данилова М.А., Мачулина Н.А., Залазаева Е.А. Опыт совместной работы кафедры детской стоматологии и ортодонтии ПГМА и КГАУ «Центр комплексной реабилитации инвалидов». Стоматология детского возраста и профилактика 2013; 1 (44): 70–72 / Danilova M.A., Machulina N.A., Zalazaeva E.A. The experience of joint work of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics of the PGMA and the KGAU "Center for Comprehensive Rehabilitation of the disabled". *Pediatric dentistry and dental prophylaxis* 2013; 1 (44): 70–72 (in Russian).

4. Евдокимова Н.А., Попов С.А. Влияние ротового типа дыхания на формирование назомаксиллярного комплекса у детей с аденоидами. Институт стоматологии: научно-практический журнал 2010; 4: 64–65 / Evdokimova N.A., Popov S.A. The effect of oral breathing on the formation of the nasomaxillary complex in children with adenoids. *The Scientific and Practical Journal «The Dental Institute»* 2010; 4: 64–65 (in Russian).

5. Григоренко Н.Ю. Формирование произносительных навыков у детей раннего и дошкольного возраста с незначительными аномалиями органов артикуляции. Педагогическое образование в России 2016; (3): 113–119 / Grigorenko N.Y. Formation of pronunciation skills in children of early and preschool age with mild abnormalities of articulation organs. *Pedagogical education in Russia* 2016; (3): 113–119 (in Russian).

6. Хамидов А.Г., Лекисвили М.В., Меланьин В.Д., Серебрякова И.Ю., Ширалиев М.Р. Использование акустической ринометрии и передней активной ринометрии для дифференциальной диагностики патологий внутриносовых структур при назальной обструкции. Российская оториноларингология. 2009;

(42): 113–119 / Khamidov A.G., Lekishvili M.V., Melanin V.D., Serebryakova I.Yu., Shiraliev M.R. The use of acoustic rhinometry and anterior active rhinometry for differential diagnosis of pathologies of intra-nasal structures in nasal obstruction. *Rossiiskaya otorinolaringologiya* 2009; (42): 113–119 (in Russian).

7. Царькова О.А., Данилова М.А. Оценка результатов комплексного лечения детей с нарушением носового дыхания. Ортодонтия 2007; 3: 83 / Tsarkova O.A., Danilova M.A. Evaluation of the results of complex treatment of children with nasal breathing disorders. *Orthodontics* 2007; 3: 83 (in Russian).

8. Шиленкова В.В. О некоторых функциях полости носа у детей. Детская оториноларингология 2013; (2): 23–26 / Shilenkova V.V. About some functions of the nasal cavity in children. *Pediatric otorhinolaryngology* 2013; (2): 23–26 (in Russian).

9. Tesch F.C., Oliveira B.H., Leão A. Measuring the impact of oral health problems on children's quality of life: conceptual and methodological issues. *Cad Saúde Publica* 2007; 23 (11): 2555–2564.

10. Zicari AM, Albani F, Ntrekou P, et al. Oral breathing and dental malocclusions. *Eur J Paediatr Dent.* 2009; 10 (2): 59–64.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 30.04.2024

Одобрена: 13.05.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Данилова, М.А. Оценка функциональных нарушений у детей с сужением зубных рядов с позиции Международной классификации функционирования / М.А. Данилова, Л.И. Арутюнян, П.А. Прокошев // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 28–32. DOI: 10.17816/pmj41328-32

Please cite this article in English as: Danilova M.A., Arutyunyan L.I., Prokoshev P.A. Assessment of functional disorders in children with narrowing of dentition from the perspective of The international classification of functioning. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 28-32. DOI: 10.17816/pmj41328-32

Научная статья

УДК 616: 61-06: 616-056.52]-055.2-02: 616.36-003.826

DOI: 10.17816/pmj41333-41

## МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК ФАКТОР РИСКА РАННЕЙ РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

*П.Э. Эрбес, С.Г. Шулькина\*, Е.Н. Смирнова*

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация*

## METABOLIC FATTY LIVER DISEASE AS A RISK FACTOR FOR EARLY RENAL DYSFUNCTION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

*P.E. Erbes, S.G. Shulkina\*, E.N. Smirnova*

*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

**Цель.** У женщин репродуктивного возраста с ожирением и МАЖБП изучена взаимосвязь адипоцитоклинов с показателями ранней ренальной дисфункции.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 100 женщин с ожирением, которых распределили по группам: 1-я группа – пациенты ( $n = 50$ ) с установленной МАЖБП, возраст  $40,5 \pm 2,8$  г, 2-я группа – пациенты ( $n = 50$ ) без МАЖБП. В сыворотке крови методом ИФА определяли: уровень инсулина, цистатина С, резистина, лептина, моноцитарный хематтрактантный протеин (MCP-1), васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), интерлейкин 6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). В утренней порции мочи определяли соотношение «альбумин/креатинин», ФНО- $\alpha$ , MCP-1, IL-6, цистатин С,  $\beta_2$ -микроглобулин, ВЭФР.

**Результаты.** В 1-й группе выявлены повышенные уровни провоспалительных цитокинов и дисфункции эндотелия относительно как данных группы сравнения, так и группы контроля. В группе с МАЖБП получены ассоциации уровня резистина с НОМА ( $r = 0,60$ ), АЛТ ( $r = 0,54$ ), АСТ ( $r = 0,71$ ), ГГТП ( $r = 0,71$ ), ЛПВП ( $r = -0,54$ ), ВЭФР ( $r = 0,54$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,44$ ) и MCP-1 ( $r = 0,57$ )  $p < 0,05$ . В 1-й и 2-й группах мочевого экскреции цитокинов и маркеров ренальной дисфункции превышала значения группы контроля. В 1-й группе выявлены связи мочевого экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с ИМТ ( $r = 0,33$ ), НОМА ( $r = 0,34$ ), резистина ( $r = 0,30$ ), уровнем мочевого кислоты ( $r = 0,50$ ), креатинина ( $r = 0,34$ ), ТГ ( $r = 0,31$ ), мочевыми MCP-1 ( $r = 0,60$ ) и IL-6 ( $r = 0,70$ ),  $p < 0,05$ . В 1-й группе IL-6 мочи имел положи-

© Эрбес П.Э., Шулькина С.Г., Смирнова Е.Н., 2024

тел. +7 950 451 05 26

e-mail: shulkina-s@mail.ru

[Эрбес П.Э. – соискатель кафедры поликлинической терапии, врач-эндокринолог; Шулькина С.Г. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-1686-3885; Смирнова Е.Н. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии].

© Erbes P.E., Shulkina S.G., Smirnova E.N., 2024

tel. +7 950 451 05 26

e-mail: shulkina-s@mail.ru

[Erbes P.E. – Degree Candidate of the Department of Polyclinic Therapy, Endocrinologist; Shulkina S.G. (\*contact person) – DSc (Medicine), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, ORCID: 0000-0002-1686-3885; Smirnova E.N. – DSc (Medicine), Head of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology].

тельные связи с ИМТ ( $r = 0,35$ ), ОТ/ОБ ( $r = 0,33$ ), уровнем мочевой кислоты ( $r = 0,44$ ), мочевым MCP 1 ( $r = 0,74$ ) и отрицательную с ХС ЛПВП ( $r = -0,44$ )  $p < 0,05$ .

**Выводы.** Резистин может быть рассмотрен в качестве неблагоприятного маркера кардиометаболических нарушений у лиц с МАЖБП. Установленная взаимосвязь маркеров субклинического воспаления и дисфункции эндотелия с маркерами раннего почечного повреждения у больных с МАЖБП позволяет расширить представления о кардио-рено-метаболическом континууме.

**Ключевые слова.** Метаболически ассоциированная неалкогольная жировая болезнь печени, ранняя ренальная дисфункция, адипоцитокины, ожирение.

**Objective.** To study the correlation of adipocytokines with early renal dysfunction indicators in women of reproductive age with obesity and metabolic fatty liver disease.

**Materials and methods.** The study included 100 obese females divided into 2 groups. The 1<sup>st</sup> group consisted of patients ( $n=50$ ) diagnosed with metabolic fatty liver disease aged  $40,5 \pm 2,8$ , and the 2<sup>nd</sup> group contained patients ( $n=50$ ) without metabolic fatty liver disease (MFLD). The level of insulin, cystatin C, resistin, leptin, monocyte chemoattractant protein (MCP-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin 6 (IL 6), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF) were determined in blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Albumin-to-creatinine ratio, TNF-  $\alpha$ , MCP-1, IL 6, cystatin C,  $\beta_2$ -microglobulin, VEGF were determined in morning urine.

**Results.** Increased levels of pro-inflammatory cytokines and endothelial dysfunction were revealed in group 1 in relation to both the comparison and control groups. In patients with MFLD associations of resistin level were the following: with HOMA ( $r=0,60$ ), alanine aminotransferase (ALT) ( $r=0,54$ ), aspartate aminotransferase ( $r=0,71$ ), gamma-glutamyl transpeptidase ( $r=0,71$ ), high-density lipoprotein (HDL) ( $r=-0,54$ ), VEGF ( $r=0,54$ ), TNF-  $\alpha$  ( $r=0,44$ ), MCP-1 ( $r=0,57$ )  $p < 0,05$ . In the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups cytokine urinary excretion and renal dysfunction markers were higher than in the control group. Associations of urinary excretion of  $\beta_2$ -microglobulin with BMI ( $r=0,33$ ), HOMA ( $r=0,34$ ), resistin ( $r=0,30$ ), uric acid level ( $r=0,50$ ), creatinine ( $r=0,34$ ), thyroglobulin ( $r=0,31$ ), urinary MCP-1 ( $r=0,60$ ), IL 6 ( $r=0,70$ )  $p < 0,05$  were revealed in the 1<sup>st</sup> group. In group 1 associations of urinary IL 6 with BMI ( $r=0,35$ ), waist/hip circumference (WC/HC) ( $r=0,33$ ), uric acid level ( $r=0,44$ ), urinary MCP-1 ( $r=0,74$ ) were positive, and associations with HDL ( $r=-0,44$ )  $p < 0,05$ .

**Conclusions.** Resistin can be considered as an unfavourable marker of cardiometabolic disturbances in patients with MFLD. The association of subclinical inflammation markers and endothelial dysfunction with the markers of early renal impairment in patients with MFLD which was determined allows to expand the understanding of cardio-renal-metabolic continuum.

**Keywords.** Metabolic non-alcoholic fatty liver disease, early renal dysfunction, adipocytokines, obesity.

## ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации насчитывается 33 млн человек, страдающих ожирением. Доказано, что метаболический синдром в сочетании с неалкогольной жировой болезнью (НАЖБП) печени ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистой смерти, в связи с этим в 2020 г. европейское общество гастроэнтерологов предложило объединить сочетание метаболического синдрома с жировой болезнью печени в понятие метаболически ассоциированной жировой болезни

печени (МАЖБП) [1; 2]. Ежегодно в мире увеличивается число пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), на 2019 г. заболевание было выявлено у 850 млн человек [3]. Значимый вклад жировой болезни в развитие и прогрессирование ХБП не вызывает сомнений. Распространенность ХБП пациентов с жировой болезнью печени составляет 20–50 % [4; 5]. Не до конца остается изученным механизм развития дисфункции почек у больных с МАЖБП. Печень является генератором маркеров воспаления, дисфункции эндотелия и фиброза, которые могут служить связующими компонентами в развитии ренальной дисфункции у больных МАЖБП [6]. В свою очередь жировая ткань секретирует ряд гормонов, которые могут оказывать одновременное по-

\* WHO. Obesity and overweight (2021), available at: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 20.05.2021

вреждающее действие на гепатоциты и нефрон, запуская каскад кардио-гепато-рено-метаболических нарушений [7]. Исследование вовлеченности МАЖБП в становление почечной дисфункции у женщин репродуктивного возраста представляет клинический интерес.

*Цель исследования* – у женщин репродуктивного возраста с ожирением и МАЖБП изучить взаимосвязь адипоцитокинов с показателями ранней ренальной дисфункции.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы наблюдения: 1-я группа – 50 женщин с ожирением и МАЖБП без признаков алкогольного поражения печени, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, функциональным и органическим поражением почек. Средний возраст больных –  $40,5 \pm 2,8$  г. и индекс массы тела (ИМТ) =  $35,6 \pm 3,4$  кг/м<sup>2</sup>. 2-я группа: 50 женщин без МАЖБП. Средний возраст  $39,6 \pm 1,8$  г. и ИМТ =  $34,7 \pm 3,2$  кг/м<sup>2</sup>. Группа контроля: 30 здоровых женщин, средний возраст которых –  $39,6 \pm 4,3$  г., ИМТ =  $21,7 \pm 1,8$  кг/м<sup>2</sup>. Диагноз МАЖБП был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению данного заболевания [2]. Методом ультразвуковой диагностики определяли стеатоз печени. Фиброз печени оценивался с помощью метода фиброэластографии. В сыворотке крови методом ИФА определяли уровень цистатина С, инсулина, лептина, резистина, моноцитарный хематтрактантный протеин (MCP-1), интерлейкин 6 (IL-6), васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). В утренней порции мочи определяли ФНО- $\alpha$ , MCP-1, соотношение «альбумин/креатинин», IL-6,  $\beta_2$ -микроглобулин, цистатин С, ВЭФР. Расчет скорости клубочковой фильтрации проводили по формуле СКД-ЕРІ. В сыворотке крови исследовались следующие биохимические показатели: аспаратаминотрансфераза (АСТ),

аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидаза ( $\gamma$ -ГТП), глюкоза, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТТ), креатинин. Индекс стеатоза печени FLI (Fatty Liver Index) включал в себя оценку уровня ТТ и  $\gamma$ -ГТП, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). С помощью иммунохемилюминесцентного анализа была проведена оценка фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 12.0. При сравнении 3 групп использовали критерий Краскела – Уолиса, попарное сравнение групп с нормальным распределением – с помощью *t*-критерия с поправкой Бонферрони, в группах с ненормальным распределением с помощью критерия Манна – Уитни. Статистически достоверную зависимость считали при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболический профиль в группах представлен в таблице.

Обращает на себя внимание, что, несмотря на абдоминальное ожирение и доказанный стеатоз печени, у пациентов 1-й группы маркеры метаболического синдрома были представлены не полностью. Закономерно было получено повышение индекса НОМА, ТТ и мочевой кислоты, тогда как уровень глюкозы и ХС ЛПНП и ХС ЛПВП не имели различий в данных между 1-й и 2-й группой. Несмотря на повышенный уровень цистатина С в 1-й группе, достоверных различий в расчетной СКФ между группами не было получено. Пациенты 2-й группы продемонстрировали повышение уровня глюкозы крови, мочевой кислоты и  $\gamma$ -ГТП, при этом параметры оставались в референсном диапазоне. В 1-й группе получена связь АЛТ и АСТ с уровнем САД ( $r = 0,29$  и  $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ), НОМА ( $r = 0,40$  и  $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ), глюкозы ( $r = 0,36$  и  $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ),

**Метаболические показатели в группах ( $M \pm 2m$ ); Kruskal – Wallis test H (2, N = 130)**

Параметр	1-я группа, $n = 50$	2-я группа, $n = 50$	Контроль, $n = 30$	$p$
САД, мм рт. ст.	128,2 ± 10,0	111,9 ± 7,0	113,3 ± 9,0	$p = 0,40$ $p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-к} = 0,04$ $p_{2-к} = 0,40$
ДАД, мм рт. ст.	84,1 ± 5	75,8 ± 4,2	79,8 ± 4,2	$p = 0,33$ $p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-к} = 0,05$ $p_{2-к} = 0,10$
ОТ/ОБ	1,0 ± 0,1	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,2	$p = 0,65$ $p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-к} = 0,04$ $p_{2-к} = 0,90$
ОХС, ммол/л	5,3 ± 0,6	5,05 ± 0,8	5,04 ± 0,8	$p = 0,80$ $p_{1-2} = 0,60$ $p_{1-к} = 0,10$ $p_{2-к} = 0,90$
ХСЛПНП, ммол/л	3,6 ± 0,6	3,0 ± 0,7	2,5 ± 0,5	$p = 0,22$ $p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-к} = 0,04$ $p_{2-к} = 0,06$
ХСЛПВП, ммол/л	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,1	$p = 0,51$ $p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-к} = 0,05$ $p_{2-к} = 0,90$
ТГ, ммоль/л	2,7 ± 0,7	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,1	$p = 0,04$ $p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-к} = 0,02$ $p_{2-к} = 0,10$
АЛТ ЕД/л	45,3 ± 10,3	14,4 ± 6,8	14,3 ± 7,3	$p = 0,01$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-к} = 0,001$ $p_{2-к} = 0,1$
АСТ ЕД/л	30,7 ± 16,2	17,5 ± 8,2	17,9 ± 9,5	$p = 0,04$ $p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-к} = 0,01$ $p_{2-к} = 0,10$
Глюкоза, ммол/л	5,2 ± 0,6	4,9 ± 0,4	4,5 ± 0,2	$p = 0,10$ $p_{1-2} = 0,06$ $p_{1-к} = 0,04$ $p_{2-к} = 0,04$
Мочевая кислота, мкмоль/л	306 ± 45,8	256 ± 58,3	220,2 ± 35,7	$p = 0,05$ $p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-к} = 0,02$ $p_{2-к} = 0,04$

Окончание таблицы

Параметры	1-я группа, <i>n</i> = 30	2-я группа, <i>n</i> = 30	Контроль, <i>n</i> = 30	<i>p</i>
γ-ГТП, ЕД/л	48,7 ± 15,6	23,7 ± 13,5	16,7 ± 5,8	<i>p</i> = 0,03 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,01 <i>p</i> <sub>1-к</sub> = 0,001 <i>p</i> <sub>2-к</sub> = 0,04
Цистатин С, нг/мл	0,90 ± 0,1	0,85 ± 0,1	0,83 ± 0,1	<i>p</i> = 0,05 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,04 <i>p</i> <sub>1-к</sub> = 0,03 <i>p</i> <sub>2-к</sub> = 0,07
Креатинин, мкмоль/л	76,2 ± 4,9	74,0 ± 6,9	75,1 ± 7,0	<i>p</i> = 0,60 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,05 <i>p</i> <sub>1-к</sub> = 0,09 <i>p</i> <sub>2-к</sub> = 0,10
СКФ, мл/мин/ 1,73 м <sup>2</sup> (СКД-ЕП)	85,3 ± 11,5	90,3 ± 14,6	86,3 ± 9,8	<i>p</i> = 0,30 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,05 <i>p</i> <sub>1-к</sub> = 0,09 <i>p</i> <sub>2-к</sub> = 0,05
Инсулин, мкМЕ/мл	14,3 ± 6,7	6,5 ± 2,4	4,5 ± 0,5	<i>p</i> = 0,01 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,001 <i>p</i> <sub>1-к</sub> = 0,001 <i>p</i> <sub>2-к</sub> = 0,05
НОМА	3,5 ± 1,0	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,6	<i>p</i> = 0,10 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,03 <i>p</i> <sub>1-к</sub> = 0,03 <i>p</i> <sub>2-к</sub> = 0,80
ФСГ, мМЕ/мл	8,7 ± 2,3	7,1 ± 1,9	6,7 ± 2,0	<i>p</i> = 0,10 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,06 <i>p</i> <sub>1-к</sub> = 0,04 <i>p</i> <sub>2-к</sub> = 0,05
FLI, ед.	84,3 ± 6,9	42,3 ± 4,3	39,7 ± 2,1	<i>p</i> = 0,03 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,01 <i>p</i> <sub>1-к</sub> = 0,01 <i>p</i> <sub>2-к</sub> = 0,05
Альбумин / креатинин, мг/г	10,7 ± 1,3	7,7 ± 1,2	3,0 ± 0,3	<i>p</i> = 0,07 <i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,05 <i>p</i> <sub>1-к</sub> = 0,04 <i>p</i> <sub>2-к</sub> = 0,05

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ/ОБ – отношение окружности талии/окружность бедра, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеины низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, НОМА – индекс инсулинорезистентности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартаминотрансфераза, γ-ГТП – гамма-глутамилтрансфераза; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; FLI – индекс жирового гепатоза; *p* – 5%-ный уровень значимости различий, при котором различия считали достоверными; н.д. – различия статистически недостоверны.

ТГ ( $r = 0,62$  и  $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ), ХС ЛПНП ( $r = 0,33$  и  $r = 0,30$ ;  $p < 0,05$ ), ХС ЛПВП ( $r = -0,32$  и  $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ), цистатином С ( $r = 0,34$  и  $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ), фиброзом печени по данным фиброэластографии ( $r = 0,48$  и  $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ). Во 2-й группе получена связь АЛТ с НОМА ( $r = 0,36$ ),  $\gamma$ -ГТП ( $r = 0,42$ ), ХС ЛПНП ( $r = 0,39$ )  $p < 0,05$ . В группе без МАЖБП получена корреляция FLI с уровнем НОМА, глюкозы ( $r = 0,4$  и  $r = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ) и резистина ( $r = 0,1$ ,  $p < 0,05$ ).

В ходе исследования в группах сравнения был проведен анализ адипоцитокиновой активности. Ожидаемо уровни цитокинов были достоверно выше в группе с ожирением и НАЖБП относительно данных группы сравнения: резистин – (4,0 [2,5; 4,9] против 3,1 [2,7; 4,3] нг/мл,  $p = 0,04$ ), лептин – (23,6 [17,2; 31,8] против 18,5 [11,8; 19,9] нг/мл,  $p = 0,04$ ), ФНО- $\alpha$  – (1,7 [1; 2,1] против 0,9 [0,6; 1,6] пг/мл,  $p = 0,04$ ), ВЭФР – (293,7 [120,5; 435,2] против 155,9 [80,9; 255,6] пг/мл,  $p = 0,04$ ), МСР-1 – (207,6 [148,7; 265,9] против 163,2 [125,8; 230,8] пг/мл,  $p = 0,04$ ), IL-6 (1,8 [1,2; 2,2] против 1,10 [1; 1,3] пг/мл,  $p = 0,03$ ).

Отметим, что при равном ИМТ в группах сравнения в 1-й группе уровни лептина и резистина превышали значения 2-й группы. В группах сравнения уровень лептина коррелировал с ИМТ ( $r = 0,52$  и  $r = 0,46$ ),  $p < 0,05$ . В группе МАЖБП уровень резистина ассоциирован с ФНО- $\alpha$  с НОМА ( $r = 0,63$  и  $r = 0,28$ ), АЛТ ( $r = 0,52$  и  $r = 0,50$ ), АСТ ( $r = 0,68$  и  $r = 0,35$ ), ГТП ( $r = 0,72$  и  $r = 0,63$ ), ЛПВП ( $r = -0,50$ ;  $r = -0,42$ ) и данными фиброэластографии ( $r = 0,75$  и  $r = 0,32$ ). Кроме того, выявлены взаимосвязи резистина с уровнем ВЭФР ( $r = 0,52$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,41$ ) и МСР-1 ( $r = 0,55$ ). ФНО- $\alpha$  ассоциирован с уровнем МСР-1 ( $r = 0,51$ ) и ВЭФР ( $r = 0,31$ ); IL-6 с уровнем  $\gamma$ -ГТП ( $r = 0,57$ ). В группе без МАЖБП выявлена связь уровня ВЭФР с НОМА-IR ( $r = 0,45$ ), МСР-1 ( $r = 0,55$ ) и IL-6 ( $r = 0,53$ ),  $p < 0,05$ .

Мы изучили мочевую экскрецию маркеров субклинического повреждения почек и оценили их взаимосвязь с гормонально-метаболическими параметрами. Несмотря на равнозначный уровень СКФ в исследуемых группах, нами были получены достоверные различия уровня мочевых воспалительных цитокинов повреждения почек: ФНО- $\alpha$  (0,3 [0,2; 0,5] против 0,20 [0,03; 0,3] пг/мл,  $p = 0,04$ ), МСР-1 (125,5 [83,5; 155,8] против 92,3 [39,5; 142,7] пг/мл,  $p = 0,02$ ), ВЭФР (124,3 [75,4; 255,3] против 105,8 [64,2; 154,8] пг/мл,  $p = 0,04$ ), IL-6 (0,82 [0,4; 2,7] против 0,43 [0,04; 1,3], пг/мл,  $p = 0,01$ ), цистатина С (44,7 [30,7; 97,5] против 35,6 [18,9; 87,3] нг/мл,  $p = 0,04$ ),  $\beta_2$ -микроглобулина (1,1 [0,5; 1,7] против 0,6 [0,2; 1,2] пг/мл,  $p = 0,04$ ).

В группе МАЖБП показатели мочевой экскреции цитокинов и маркеров ранней ре-нальной дисфункции превышали значения группы без МАЖБП. В исследуемых группах установлены соответствующие связи мочевого цистатина С с уровнем МСР-1 ( $r = 0,53$  и  $r = 0,47$ ), ВЭФР ( $r = 0,72$  и  $r = 0,73$ ),  $\beta_2$ -микроглобулина ( $r = 0,59$  и  $r = 0,65$ ), IL-6 ( $r = 0,63$  и  $r = 0,54$ ). В группе НАЖБП получена взаимосвязь с уровнем резистина и мочевой кислоты ( $r = 0,48$  и  $r = 0,36$ ),  $p < 0,05$ . Кроме того, выявлены связи  $\beta_2$ -микроглобулина с ИМТ ( $r = 0,27$ ), НОМА-IR ( $r = 0,39$ ), резистином ( $r = 0,48$ ), креатинином ( $r = 0,52$ ), ТГ ( $r = 0,35$ ), мочевыми МСР-1 ( $r = 0,72$ ) и IL-6 ( $r = 0,69$ ), мочевой кислотой ( $r = 0,72$ ),  $p < 0,05$ . В группе без МАЖБП значимых ассоциаций получено не было. В группе с МАЖБП мочевой IL-6 ассоциирован с ИМТ ( $r = 0,28$ ), ОТ/ОБ ( $r = 0,31$ ) уровнем мочевой кислоты ( $r = 0,56$ ), мочевым МСР-1 ( $r = 0,74$ ) и имеет отрицательную корреляцию с ХС ЛПВП ( $r = -0,52$ )  $p < 0,05$ .

Жировая болезнь печени продуцирует большое количество гормоноподобных активных веществ, одним из которых является резистин. Экспрессия резистина стимулирует

ется воспалительными цитокинами, при этом сам резистин усиливает образование провоспалительных цитокинов макрофагами [8]. Ряд авторов показали, что подавление резистина на генетическом уровне восстанавливает чувствительность тканей к инсулину и улучшает гомеостаз глюкозы [9]. Согласно литературным данным, около 25 % циркулирующего IL-6 синтезируется белой жировой тканью. В литературе показано, что изменение содержания IL-6 в ткани почки имеет значение в прогрессировании ХБП. ВЭФР вырабатывается макрофагами и эндотелиоцитами и служит маркером повреждения эндотелия и стимулятором фиброгенеза. Доказано, что увеличение сывороточного уровня ВЭФР ассоциировано с прогрессированием инсулинорезистентности, энтелиальной дисфункции, развитием НАЖБП [10]. Также ВЭФР играет важную роль в дифференцировке и пролиферации мезангиальных клеток; доказано, что избыточная продукция ВЭФР способствует развитию нефросклероза [11]. В ряде публикаций установлена ассоциация повышенной продукции ФНО- $\alpha$  с ускорением темпа снижения скорости клубочковой фильтрации, развитием сердечно-сосудистой патологии и метаболических заболеваний [12]. В современной литературе большое внимание уделяется изучению MCP-1 в крови и моче у больных с метаболическими заболеваниями и ХБП [13–15]. В нашем исследовании сывороточные и мочевые уровни IL-6, MCP-1, ВЭФР и ФНО- $\alpha$  в группах с ожирением с МАЖБП были выше, чем в группе ожирения без МАЖБП. В группе с МАЖБП получена связь цитокинов крови и мочи с индексом НОМА, резистином, мочевой кислотой, цистатином С и  $\beta_2$ -макроглобулином, тогда как в группе ожирения без МАЖБП данных ассоциаций не выявлено. Таким образом, можно говорить, что ожирение в сочетании с МАЖБП способствует дисфункции эндотелия и активации субклинического

воспаления, оказывая повреждающее влияние на клубочковый и канальцевый аппарат почек.

## Выводы

1. Резистин может быть рассмотрен в качестве неблагоприятного маркера кардио-метаболических нарушений у лиц с МАЖБП.

2. Установленная в ходе исследования ассоциация маркеров субклинического воспаления и дисфункции эндотелия с маркерами ранней ренальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста с МАЖБП позволяет расширить представления о кардио-рено-метаболическом континууме.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А.* Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века. *Consilium Medicum* 2022; 24 (5): 325–332. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201532 / *Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A.* Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century: A review. *Consilium Medicum* 2022; 24 (5): 325–332. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201532 (in Russian).

2. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016, 64 (6): 1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004

3. *Jager K.J., Kovesdy C., Langham R., Rosenberg M., Jha V., Zoccali C.* A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019 Nov; 96 (5): 1048–1050. DOI: 10.1016/j.kint.2019.07.012. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31582227.



4. Musso G., Cassader M., Cobney S. et al. Emerging Liver-Kidney Interactions in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Trends Mol Med* 2015; 21: 645–662.
5. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Ермоленко А.А., Горбачева Е.Е., Сабанов А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени – новый фактор риска развития хронической болезни почек. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2018; 2 (66): 125–130. DOI: 10.19163/1994-9480-2018-2(66)-125-130 / *Statsenko M.E., Turkina S.V., Ermolenko A.A., Gorbacheva E.E., Sabanov A.V.* Non-alcoholic fatty liver disease – a new risk factor for the development of chronic kidney disease. *Journal of Volgograd State Medical University* 2018; 2 (66): 125–130. DOI: 10.19163/1994-9480-2018-2(66)-125-130 (in Russian).
6. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Поражение почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и стеатозом печени. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2016; 15 (1): 26–30. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-1-26-30 / *Drapkina O.M., Zyatnikov E.V.* The involvement of kidneys in chronic heart failure patients with liver steatosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2016; 15 (1): 26–30. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-1-26-30 (in Russian).
7. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение лежит в основе метаболического синдрома. Ожирение и обмен веществ 2021; 18 (2): 142–149. DOI: 10.14341/omet12707 / *Verbovoy A.F., Verbovaya N.I., Dolgikh Yu.A.* Obesity is the basis of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism* 2021; 18 (2): 142–149. DOI: 10.14341/omet12707 (in Russian).
8. Janke J., Engeli S., Gorzelniak K. et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes. Res.* 2002; 10: 1–5.
9. Tripathi D., Kant S., Pandey S., Ebtsham N.Z. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS J.* 2020 Aug; 287 (15): 3141–3149. DOI: 10.1111/febs.15322. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32255270
10. Park S., Kim J.W., Kim J.H. Differential Roles of Angiogenesis in the Induction of Fibrogenesis and the Resolution of Fibrosis in Liver. *Biol Pharm Bull.* 2015; 38 (7): 980–985.
11. Гуляева И.Л., Булатова И.А., Пестренкин Л.Д. Роль васкулоэндотелиального фактора роста в патогенезе стеатоза печени и дислипидемии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2020; 64 (4): 31–36. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.31-36 / *Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Pestrenin L.D.* Role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of hepatic steatosis and dyslipidemia. *Pathological physiology and experimental therapy* 2020; 64 (4): 31–36. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.04.31-36 (in Russian).
12. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А., Реджапова Н.А., Райимжанов З.Р., Счастливенко А.И. Исследование эндотелиального фактора роста сосудов, маркеров воспаления и жесткости сосудов при ХБП. *Клиническая нефрология* 2020; 2: 41–51. DOI: 10.18565/nephrology.2020.2.43-51 / *Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Yusupov F.A., Redzhapova N.A., Rayimzhanov Z.R., Schastlivenko A.I.* Study of endothelial vascular growth factor, markers of inflammation and vascular stiffness in chronic kidney disease. *Clinical nephrology* 2020; 2: 41–51. DOI: 10.18565/nephrology.2020.2.43-51 (in Russian).
13. Chen J., Bundy J.D., Hamm L.L., Hsu C.Y., Lash J., Miller E.R. 3rd, Thomas G., Coben D.L., Weir M.R., Raj D.S., Chen H.Y., Xie D., Rao P., Wright J.T. Jr, Rahman M., He J. Inflammation and Apparent Treatment-Resistant Hypertension in Patients With Chronic Kidney Disease. *Hypertension.* 2019; 73 (4): 785–793. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12358. PMID: 30776971; PMCID: PMC6416070
14. Satirapoj B., Dispan R., Radinabamed P., Kitiyakara C., Satirapoj B., Dispan R., Radinabamed P., Kitiyakara C. Urinary epidermal growth factor, monocyte chemoattractant

protein 1 or their ratio as predictors for rapid loss of renal function in type 2 diabetic patients with diabetic kidney disease. *BMC Nephrol* 2018; 19 (1): 246.

15. *Thakur V., Chattopadhyay M.* Early Urinary Markers for Diabetic and Other Kidney Diseases. *Curr Drug Targets*. 2018; 19 (7): 825–831. DOI: 10.2174/1389450119666180319124639. PMID: 29552988.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 17.05.2024

Одобрена: 30.05.2024

Принята к публикации: 31.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Эрбес, П.Э. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени как фактор риска ранней ренальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста / П.Э. Эрбес, С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 33–41. DOI: 10.17816/pmj41333-41

Please cite this article in English as: Erbes P.E., Shulkina S.G., Smirnova E.N. Metabolic fatty liver disease as a risk factor for early renal dysfunction in women of reproductive age. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 33-41. DOI: 10.17816/pmj41333-41

Научная статья

УДК 616.98: 578.834.1-092.12-078.33

DOI: 10.17816/pmj41342-50

## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И РАЗНЫМ УРОВНЕМ МИОСТАТИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ**

***A.P. Akhmadzyanova\*, Ya.B. Khovaeva, D.Yu. Sosnin, A.V. Sobolev, E.I. Voronova***

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация*

## **PREVALENCE OF MAIN RISK FACTORS AND CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND DIFFERENT SERUM MYOSTATIN LEVELS**

***A.R. Akhmadzyanova\*, Ya.B. Khovaeva, D.Yu. Sosnin, A.V. Sobolev, E.I. Voronova***

*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

---

**Цель.** Изучить распространенность основных факторов риска и значения провоспалительных цитокинов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в зависимости от определяемого уровня сывороточного миостатина.

**Материалы и методы.** Обследовано 120 пациентов с ОКС с подъемом (ОКСпST) и без подъема сегмента ST (ОКСбпST), госпитализированных в отделение кардиологии на базе регионального сосудистого

---

© Akhmadzyanova A.P., Khovaeva Ya.B., Sosnin D.Yu., Sobolev A.V., Voronova E.I., 2024

тел. +7 996 324 96 07

e-mail: linka949@mail.ru

[Akhmadzyanova A.P. (\*contact person) – ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0009-0004-0857-1833; Khovaeva Ya.B. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0003-1186-3867; Sosnin D.Yu. – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-1232-8826; Sobolev A.V. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0009-0007-8496-0162; Voronova E.I. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-4156-9610].

© Akhmadzyanova A.R., Khovaeva Ya.B., Sosnin D.Yu., Sobolev A.V., Voronova E.I., 2024

tel. +7 996 324 96 07

e-mail: linka949@mail.ru

[Akhmadzyanova A.R. (\*contact person) – Assistant of the Department of Internal Diseases and Family Medicine, ORCID: 0009-0004-0857-1833; Khovaeva Ya.B. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Internal Diseases and Family Medicine, ORCID: 0000-0003-1186-3867; Sosnin D.Yu. – DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID: 0000-0002-1232-8826; Sobolev A.V. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine, ORCID: 0009-0007-8496-0162; Voronova E.I. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine, ORCID: 0000-0002-4156-9610].

центра. У 86 пациентов из госпитализированных был определен уровень сывороточного миостатина и провоспалительных цитокинов на 5-е сутки развития острого коронарного синдрома.

**Результаты.** Пациентов разделили на две подгруппы в зависимости от определяемого уровня сывороточного миостатина: группу 1 – с более низким уровнем миостатина, группу 2 – с более высоким уровнем миостатина. Группу 1 (уровень сывороточного миостатина от 0,038 до 0,084 нг/мл) составили 23 пациента (из них 16 мужчин). Группу 2 (уровень сывороточного миостатина от 0,137 до 0,630 нг/мл) – 21 пациент (из них 14 мужчин). Были оценены основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: наследственная отягощенность по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний, курение, дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа.

Определены уровни провоспалительных цитокинов. Уровни фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина 18 (IL-18) были достоверно выше у пациентов с более высоким уровнем миостатина. По данным корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между концентрацией миостатина сыворотки и уровнем ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,0016$ ).

**Выводы.** В исследовании не выявлено различий по распространенности факторов риска у пациентов с ОКС и разным уровнем миостатина, за исключением курения, частота которого была выше в группе с более высоким уровнем миостатина. Зафиксирована большая активность провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и IL-18 у пациентов с более высокими уровнями миостатина, а также достоверная корреляция между уровнем миостатина и ФНО- $\alpha$ .

**Ключевые слова.** Миостатин, провоспалительные цитокины, острый коронарный синдром.

**Objective.** To study the prevalence of the main risk factors and the value of proinflammatory cytokines in patients with acute coronary syndrome (ACS) depending on the determined level of serum myostatin.

**Materials and methods.** 120 patients with ST elevation ACS (STE-ACS) and non-ST-segment elevation ACS (NSTE-ACS), hospitalized in the cardiology department of the regional vascular center were examined. In 86 patients, the level of serum myostatin and proinflammatory cytokines was determined on the 5th day of the development of acute coronary syndrome.

**Results.** Patients were divided into two subgroups depending on the level of serum myostatin which was determined: group 1 – with a lower level of myostatin, group 2 – with a higher level of myostatin. Group 1 (serum myostatin level from 0.038 to 0.084 ng/ml) consisted of 23 patients (16 males). Group 2 (serum myostatin level from 0.137 to 0.630 ng/ml) contained 21 patients (14 males). The main risk factors for cardiovascular diseases such as family history of early development of cardiovascular diseases, smoking, dyslipidemia, obesity, arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus were assessed.

The levels of pro-inflammatory cytokines were determined. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 18 (IL-18) levels were significantly higher in patients with higher myostatin levels. Correlation analysis revealed a relationship between serum myostatin concentration and TNF-alpha level ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,0016$ ).

**Conclusions.** No differences in the prevalence of risk factors in patients with ACS and different myostatin levels, except for smoking were revealed in the study, the frequency of smoking was higher in the group with higher myostatin levels. Greater activity of pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-18 was revealed in patients with higher levels of myostatin, as well as a significant correlation between the level of myostatin and TNF-alpha.

**Keywords.** Myostatin, proinflammatory cytokines, acute coronary syndrome.

## ВВЕДЕНИЕ

Миостатин (фактор дифференцировки роста 8) – член суперсемейства трансформирующего фактора роста- $\beta$ , основной мишенью которого являются миоциты. Он секретируется в основном скелетными мышцами, хотя

небольшое количество миостатина вырабатывается также миокардом и жировой тканью [1]. Миостатин ингибирует развитие скелетных мышц и регулирует в них пролиферацию фибробластов, т.е. свойства внеклеточного матрикса [2], а также влияет на структуру и функцию сухожилий [3]. Роль миостатина в

воздействии на сердечную мышцу или миофибробласты при ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркте миокарда (ИМ) менее ясна. Недавние исследования на трансгенных животных показали, что длительная сверхэкспрессия миостатина в сердце мышей снижает фракцию выброса (ФВ) и ударный объем, повышает конечный систолический и диастолический объемы, индуцирует развитие фиброза и снижение массы сердца, тогда как удаление миостатина имеет противоположный эффект – приводит к гипертрофии миокарда [1]. В экспериментах на мышях Sarina Lim и соавт. выявили существенные различия в исходах между группами мышей с нулевым миостатином и мышей дикого типа после ИМ. В группе с нулевым уровнем миостатина наблюдалось лучшее восстановление ФВ, меньшее отложение коллагена в миокарде и более низкая смертность. Исследователи предположили, что низкий уровень миостатина связан с лучшей функцией сердца после инфаркта миокарда, возможно, за счет ограничения степени фиброза [4].

Имеются единичные работы, касающиеся концентрации миостатина в сыворотке после инфаркта миокарда у людей. В исследовании Oliveira et al. [5] было включено 102 пациента с ИМ и показано снижение концентрации миостатина, по сравнению с таковой у здоровых. Смертность среди пациентов с более низкой концентрацией миостатина в сыворотке была выше, чем среди пациентов с менее сниженными уровнями.

Таким образом, имеются достаточно противоречивые данные по направлению изменения концентрации миостатина в постинфарктный период в эксперименте и в клинических наблюдениях. Очевидно, что необходимы дополнительные исследования для изучения взаимосвязи между уровнем миостатина и течением заболевания у пациентов с острым коронарным синдромом.

*Цель исследования* – изучить распространенность основных факторов риска и

значения провоспалительных цитокинов у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от определяемого уровня сывороточного миостатина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 120 пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом и без подъема сегмента ST, госпитализированных в отделение кардиологии на базе регионального сосудистого центра городской клинической больницы имени С.Н. Гринберга (РСЦ ГКБ им. С.Н. Гринберга) в период с 2019 по 2021 г.

Критериями включения в исследование являлись: диагноз острого коронарного синдрома согласно клиническим рекомендациям Минздрава России и рекомендациям Европейского общества кардиологов<sup>1</sup>; возраст 30–90 лет; добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями невключения были некоронарогенные заболевания сердца, злокачественные новообразования, болезни почек и печени с нарушением их функции, болезни крови, острые инфекционные заболевания, наличие сердечной недостаточности IIБ–III

---

<sup>1</sup> Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 9-63. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-3-9-63; Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 103–158. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158; Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы». Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. М. 2020; Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы». Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. М. 2020.

стадии и III–IV функционального класса до госпитализации в стационар.

Обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России, рекомендациями Европейского общества кардиологов<sup>2</sup>, действовавшими на момент проведения исследования.

У всех пациентов проведен сбор клинико-anamnestических данных; физикальный осмотр с измерением артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), роста и веса с расчетом индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) с расчетом соотношения ОТ/ОБ.

Стандартное лабораторное исследование включало общий анализ крови; определение в динамике биохимических маркеров кардиоцитолита (высокочувствительного сердечного тропонина I, МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ)); уровней мочевины, креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (рСКФ); аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина, глюкозы, липидного спектра крови (общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды

очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) с расчетом коэффициента атерогенности (КА) и холестерина не-ЛПВП).

У 86 пациентов был определен уровень сывороточного миостатина и провоспалительных цитокинов на 5-е сутки развития острого коронарного синдрома.

Забор крови для исследования проводили из локтевой вены натощак, в утренние часы. Венозная кровь, полученная без антикоагулянтов в вакуумные пробирки с гелем, отстаивалась в течение 30 мин при комнатной температуре до образования сгустка. Затем пробирки центрифугировались в течение 10 мин при 1500 об./с. Отделенная сыворотка переносилась в чистые «эппендорфы», замораживалась и хранилась при температуре -30 °С.

Концентрацию миостатина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов ELISA Kit for Myostatin (MSTN), США, catalog No: СЕВ653Ну.

Также методом иммуноферментного анализа определяли интерлейкин 6 (IL-6) с использованием набора реактивов «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (А-8768) компании ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) (серия 42), интерлейкин 18 (IL-18) с использованием набора реактивов «Интерлейкин-18-ИФА-БЕСТ» (А-8770) компании ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) (серия 28), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) с использованием набора реактивов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (А-8756) компании ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) (серия 65).

Инструментальные диагностические исследования включали электрокардиографию (ЭКГ); холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ); эхокардиографию (ЭхоЭКГ); рентгенографию легких; селективную коронароангиографию (КАГ).

Электрокардиографическое исследование (Nihon Kohden Cardiofax C ECG-2150, Япония) проводилось в 12 стандартных отведениях при поступлении пациентов в ста-

<sup>2</sup> Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 9-63. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-3-9-63; Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 103-158. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158; Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы». Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. М. 2020; Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы». Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. М. 2020.

ционер, а затем – ежедневно. Для выявления нарушений ритма и проводимости, наличия и продолжительности эпизодов ишемии миокарда проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ (Astrocard Holtersystem-2f, АО МЕДИТЕК, Россия).

Селективная коронарная ангиография (КАГ) проводилась специалистами отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения РСЦ ГКБ им. С.Н. Гринберга по стандартным методикам с использованием радиального доступа.

Всем пациентам с ОКСпСТ осуществлялась экстренная КАГ с последующей реперфузией инфаркт-связанной артерии. Решение о необходимости и экстренности проведения КАГ с возможным чрескожным коронарным вмешательством пациентам с ОКСбпСТ принимали после проведения стратификации риска по шкале GRACE<sup>3</sup>.

Пациенты получали терапию в соответствии с клиническими рекомендациями<sup>3</sup>: двойная антиагрегантная терапия, антикоагулянтная терапия (низкомолекулярные гепарины), бета-блокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина II, статины.

<sup>3</sup> Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. Российский кардиологический журнал 2016, 3 (131): 9-63. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-3-9-63; Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 103-158. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158; Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы». Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. М. 2020; Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы». Российское кардиологическое общество при участии ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. М. 2020.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., USA). Для определения нормальности распределения признаков применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Для описания количественных признаков были использованы медиана (*Me*) и квартили ( $Q_1, Q_3$ ). При оценке статистической достоверности различий (*p*) в независимых выборках для количественных признаков применялся *U*-критерий Манна – Уитни (*U*). Оценка достоверности различий для качественных признаков проведена с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции (*r*). Корреляция считалась статистически достоверной при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характер распределения показателей миостатина у больных отличался от нормального (рисунок). Медиана распределения равнялась 0,1131 нг/мл, межквартильный размах (25–75 %) составил 0,0835–0,134 нг/мл. Для изучения особенностей пациентов, имеющих разный уровень миостатина сыворотки, для анализа взято две подгруппы: 1-я включала больных с низким уровнем миостатина (1-й квартиль), 2-я – с высоким (4-й квартиль).

Группу 1 (уровень сывороточного миостатина от 0,038 до 0,084 нг/мл) составили 23 пациента (из них 16 мужчин). Группу 2 (уровень сывороточного миостатина от 0,137 до 0,630 нг/мл) – 21 пациент (из них 14 мужчин). Средний возраст в группе 1 составил 68 [58; 72] лет, в группе 2 – 60 [51; 69] лет. Статистически значимых различий между группами по половому составу и возрасту не было. Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

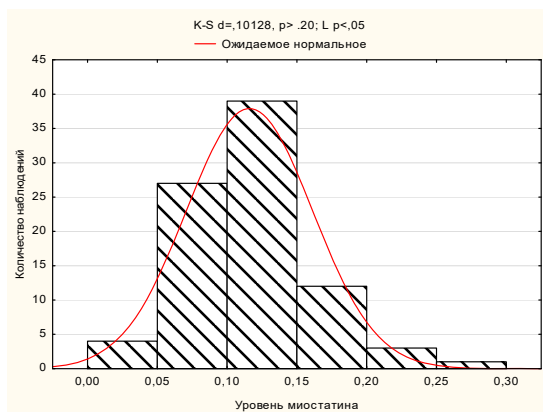


Рис. Гистограмма распределения значений миостатина у пациентов с ОКС

Как видно из представленной табл. 1, частота встречаемости основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (кроме курения), сопутствующих за-

болеваний, а также анамнез по ИБС не отличались в группах. Курильщики чаще встречались в группе с более высоким уровнем миостатина ( $p = 0,011$ ). Индекс курящего человека не отличался и составил во 2-й группе 25,0 [14,0; 39,0] против 27,0 [19,5; 28,5] пачка\*лет в группе 1 соответственно ( $p = 0,876$ ). Группы были сопоставимы по структуре окончательного клинического диагноза – у 11 пациентов в каждой из групп диагностирован инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия – у 12 человек в группе 1 и у 10 – в группе 2 ( $p = 0,788$ ).

В табл. 2 представлены значения изучаемых провоспалительных цитокинов. Уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-18 были достоверно выше у пациентов 2-й группы. Величины ИЛ-6 не отличались.

Таблица 1

### Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1, $n = 23$	Группа 2, $n = 21$	$p$
Пол (муж/жен), %	69,6/30,4	66,7/33,3	0,899
Возраст, лет	68 [58; 72]	60 [51; 69]	0,693
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7 [24,8; 31,2]	29,1 [26,1; 32,5]	0,148
Окружность талии (ОТ), см	92 [86; 96]	95 [89; 103]	0,111
Окружность бедер (ОБ), см	96 [90; 100]	103 [99; 106]	0,001
ОТ/ОБ, усл. ед.	0,96 [0,90; 0,98]	0,96 [0,87; 1,02]	0,925
ЧСС, уд./мин	74 [70; 74]	74 [68; 78]	0,239
САД, мм рт. ст.	130 [120; 140]	140 [130; 160]	0,205
ДАД, мм рт. ст.	80 [70; 90]	90 [80; 90]	0,307
Наследственная отягощенность по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний, абс./%	5/21,7	5/23,8	0,871
Курение, абс./%	3/13	10/47,6	0,011
Дислипидемия, абс./%	21/91,3	20/95,2	0,243
Ожирение, абс./%	8/34,8	6/28,6	0,637
АГ, абс./%	19/82,6	20/95,2	0,196
СД 2-го типа, абс./%	6/26,1	8/36,4	0,626
ИБС в анамнезе, абс./%	14/60,9	16/76,2	0,550
ПИКС в анамнезе, абс./%	5/21,7	10/47,6	0,182

Примечание: САД – систолическое артериальное давление. ДАД – диастолическое артериальное давление. АГ – артериальная гипертензия. СД – сахарный диабет.



**Уровень интерлейкинов сыворотки у пациентов с разным уровнем миостатина сыворотки ( $Me [Q_1; Q_3]$ )**

Показатель	Группа 1, $n = 23$	Группа 2, $n = 21$	$p$
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	1,5 [1,1; 2,7]	3 [2,6; 3,4]	0,012
IL-18, пг/мл	175,4 [133,9; 264,2]	259,9 [187,9; 300,4]	0,043
IL-6, пг/мл	5,3 [1,6; 9,5]	3,6 [3,3; 7,3]	0,991

По данным корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между концентрацией миостатина сыворотки и уровнем ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,34; p = 0,0016$ ).

В последние десятилетия получено много новых данных о различных миокинах, их местном и системном действии [6]. В частности, было показано, что миостатин подавляет рост мышечной ткани за счет уменьшения пролиферации, дифференцировки миоцитов и синтеза белка [7; 8].

J. Dong и соавт. в эксперименте продемонстрировали усиление деления фибробластов под влиянием миостатина, результатом чего может быть фиброз мышечной ткани [9]. В сердечной мышце этот процесс может влиять на ремоделирование отделов сердца при ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. В экспериментах на животных показано, что при патологии сердца уровень продукции миостатина в кардиальной тканикратно возрастает [10]. При ИМ транскрипция миостатина увеличивается в кардиомиоцитах, находящихся вокруг поврежденной зоны [11], повышение концентрации сохраняется у животных после 8 недель с момента ИМ [12]. В клинических исследованиях было обнаружено, что уровень миостатина увеличен в образцах миокарда левого желудочка пациентов, страдающих от ишемической или дилатационной кардиомиопатий [13].

Основным источником миостатина в системном кровотоке является скелетная

мускулатура, однако при патологии сердца кардиальный миостатин также вносит вклад в этот показатель. Это было показано в эксперименте на мышцах [14].

Можно предположить, что большая продукция миостатина у пациентов с острым коронарным синдромом может приводить к более выраженным процессам фиброза в миокарде, к системным нарушениям липидного обмена и атерогенезу, а также саркопении [6].

В данном исследовании выявлена большая активность провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и IL-18 у пациентов с более высокими уровнями миостатина, а также достоверная корреляция между уровнем миостатина и ФНО- $\alpha$ . Можно предположить, что повышенный уровень миостатина ассоциируется с метаболическим дисбалансом и системной воспалительной реакцией с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов [4; 15]. Наши данные подтверждаются результатами экспериментальной работы, где показано, что фактор некроза опухоли альфа увеличивает экспрессию миостатина [12].

#### ОГРАНИЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование ограничено объемом выборки пациентов, для дальнейших исследований в этом направлении требуется большая выборка.

## ВЫВОДЫ

В исследовании не выявлено различий по распространенности основных факторов риска у пациентов с острым коронарным синдромом и разным уровнем миостатина, за исключением курения, частота которого была выше в группе с более высоким уровнем миостатина. Выявлена большая активность провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и IL-18 у пациентов с более высокими уровнями миостатина, а также прямая связь между уровнем миостатина и ФНО- $\alpha$ .

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Knapp M., Supruniuk E., Górski J. Myostatin and the Heart. *Biomolecules*. 2023 Dec 12; 13 (12): 1777. DOI: 10.3390/biom13121777. PMID: 38136649; PMCID: PMC10741510.
2. Mendias C.L., Gumucio J.P., Bakburin K.I. et al. Physiological loading of tendons induces scleraxis expression in epitenon fibroblasts. *J. Orthop. Res.* 2012; 30 (4): 606.
3. Kjaer M., Langberg H., Heinemeier K. et al. From mechanical loading to collagen synthesis, structural changes and function in human tendon. *Scand. J. Med. Sci. Sport.* 2009; 19 (4): 500.
4. Sarina Lim, Chris D. McMahon, Kenneth G. Matthews, Gerard P. Devlin, Marianne S. Elston, John V. Conaglen, Absence of Myostatin Improves Cardiac Function Following Myocardial Infarction, Heart, Lung and Circulation, 2018; 27 (6): 693–701. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.05.138.
5. Oliveira P.G.S., Schwed J.F., Cbiuso-Minicucci F., Duarte S.R.S., Nascimento L.M., Dorna M.S., Costa N.A., Okoshi K., Okoshi M.P., Azevedo P.S. et al. Association Between Serum Myostatin Levels, Hospital Mortality, and Muscle Mass and Strength Following ST-Elevation Myocardial Infarction. *Heart Lung Circ.* 2022; 31: 365–371.
6. Головской Б.В., Берг М.Д., Булатова И.А. и др. Мышечная система в поддержании здоровья и профилактике хронических неинфекционных заболеваний. *Пермский медицинский журнал* 2021; 38 (1): 72–86. DOI: 10.17816/pmj38172-86. EDN TPOYTR / Golovskoj B.V., Berg M.D., Bulatova I.A. The muscular system in maintaining health and preventing chronic non-infectious diseases. *Perm Medical Journal* 2021; 38 (1): 72–86. DOI: 10.17816/pmj38172-86. EDN TPOYTR (in Russian).
7. Ríos R., Carneiro I., Arce V.M., Devesa J. Myostatin is an inhibitor of myogenic differentiation. *Am J Physiol Physiol.* 2002; 282 (5): C993-C999. DOI: 10.1152/ajpcell.00372.2001.
8. Taylor W.E., Bhasin S., Artaza J. et al. Myostatin inhibits cell proliferation and protein synthesis in C 2 C 12 muscle cells. *Am J Physiol Metab.* 2001; 280 (2): E221-E228. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.2.E221.
9. Dong J., Dong Y., Chen Z., Mitch W.E., Zhang L. The pathway to muscle fibrosis depends on myostatin stimulating the differentiation of fibro/adipogenic progenitor cells in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017; 91 (1): 119–128. DOI: 10.1016/j.kint.2016.07.029.
10. Shyu K.G., Lu M.J., Wang B.W. et al. Myostatin expression in ventricular myocardium in a rat model of volumeoverload heart failure. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36 (10): 713.
11. Sharma M., Kambadur R., Matthews K.G. et al. Myostatin, a transforming growth factor- $\beta$  superfamily member, is expressed in heart muscle and is upregulated in cardiomyocytes after infarct. *J. Cell. Physiol.* 1999; 180 (1): 1.
12. Lenk K., Schur R., Linke A. et al. Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11 (4): 342.
13. George I., Bish L.T., Kamalakkannan G. et al. Myostatin activation in patients with

advanced heart failure and after mechanical unloading. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12 (5): 444.

14. *Breitbart A., Auger-Messier M., Molkenkin J.D., Heineke J.* Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011; 300 (6): H1973.

15. *Ilich J.Z., Kelly O.J., Inglis J.E. et al.* Interrelationship among muscle, fat, and bone: Connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels. *Ageing Res Rev.* 2014; 15: 51–60. DOI: 10.1016/j.arr.2014.02.007 PMID: 24632496.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:**

Ахмадзянова А.Р. – сбор материалов, обработка данных, написание статьи.

Ховаева Я.Б. – обработка данных, написание и редактирование статьи.

Соболев А.В. – обработка данных.

Воронова Е.И. – написание статьи.

Соснин Д.Ю. – проведение лабораторных исследований.

Поступила: 25.03.2024

Одобрена: 05.04.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Распространенность основных факторов риска и цитокиновый профиль у пациентов с острым коронарным синдромом и разным уровнем миостатина сыворотки крови / А.Р. Ахмадзянова, Я.Б. Ховаева, Д.Ю. Соснин, А.В. Соболев, Е.И. Воронова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 42–50. DOI: 10.17816/pmj41342-50

Please cite this article in English as: Akhmadzyanova A.R., Khovaeva Ya.B., Sosnin D.Yu., Sobolev A.V., Voronova E.I. Prevalence of main risk factors and cytokine profile in patients with acute coronary syndrome and different serum myostatin levels. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 42-50. DOI: 10.17816/pmj41342-50

# ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

---

Научный обзор

УДК 616.831.29-008.64-02[616.98: 578.834.1]-06

DOI: 10.17816/pmj41351-59

## ПОСТКОВИДНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**А.П. Иванова\***, **М.А. Кузнецова**, **Е.И. Виноградов**, **Ю.В. Каракулова**, **Н.В. Селянина**

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,  
Российская Федерация*

## POST-COVID-19 COGNITIVE IMPAIRMENTS (LITERATURE REVIEW)

**A.P. Ivanova\***, **M.A. Kuznetsova**, **E.I. Vinogradov**, **Yu.V. Karakulova**, **N.V. Selyanina**

*E.A. Vagner Perm State Medical University*

---

Изучены последние данные литературы о постковидных когнитивных нарушениях. Post-COVID-19 condition (PCC) – это состояние, которое возникает у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе через 3 месяца после начала COVID-19 с симптомами, длящимися не менее 2 месяцев и не объясняющимися никакими иными заболеваниями. PCC поражает от 17 до 28 % пациентов и включает в себя широкий спектр клинических проявлений, в том числе когнитивную дисфункцию. Когнитивные дисфункции могут проявляться в виде широкого спектра симптомов, включая ухудшение памяти, дефицит внимания, исполнительную дисфункцию и снижение скорости обработки информации. Факторы риска развития PCC, с когнитивными нарушениями или без них, включают пожилой возраст, ранее суще-

---

© Иванова А.П., Кузнецова М.А., Виноградов Е.И., Каракулова Ю.В., Селянина Н.В., 2024

тел. +7 912 587 04 88

e-mail: nastunyas@mail.ru

[Иванова А.П. (\*контактное лицо) – аспирант кафедры неврологии и медицинской генетики, ORCID: 0009-0004-7549-1331; Кузнецова М.А. – аспирант кафедры неврологии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-4499-0005; Виноградов Е.И. – аспирант кафедры неврологии и медицинской генетики, ORCID: 0009-0008-0566-3010; Каракулова Ю.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-7536-2060; Селянина Н.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-2317-7808].

© Ivanova A.P., Kuznetsova M.A., Vinogradov E.I., Karakulova Yu.V., Selyanina N.V., 2024

tel. +7 912 587 04 88

e-mail: nastunyas@mail.ru

[Ivanova A.P. (\*contact person) – Postgraduate Student of the Department of Neurology and Medical Genetics, ORCID: 0009-0004-7549-1331; Kuznetsova M.A. – Postgraduate Student of the Department of Neurology and Medical Genetics, ORCID: 0000-0002-4499-0005; Vinogradov E.I. – Postgraduate Student of the Department of Neurology and Medical Genetics, ORCID: 0009-0008-0566-3010; Karakulova Yu.V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Neurology and Medical Genetics, ORCID: 0000-0002-7536-2060; Selyanina N.V. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, ORCID: 0000-0002-2317-7808].

ствовавшие заболевания и тяжесть острого заболевания. Лежащие в основе механизмы остаются неясными, но предполагаемые факторы включают нейровоспаление, гипоксию, повреждение сосудов и латентную реактивацию вируса, не исключая возможности прямой вирусной инвазии в центральную нервную систему.

Анализ ретроспективных когортных исследований привел к выводу, что риск когнитивного дефицита, слабоумия, психотических расстройств и судорог оставался повышенным даже через 2 года после заражения SARS-CoV-2. Интересно также то, что не наблюдалось различий в рисках неврологических и психиатрических исходов между инфекциями, вызванными вариантами «Омикрон» (B.1.1.529) или «Дельта» (B.1.617.2). Последние исследования подводят к выводу, что когнитивный дефицит после заражения SARS-CoV-2 сохранялся через два года после заражения и был наибольшим у лиц с более тяжелой инфекцией SARS-CoV-2, а также показывают, что COVID-19 может избирательно нарушать функцию интероцептивной сети мозга, оставляя нетронутой экстероцептивную обработку мозга.

**Ключевые слова.** COVID-19, post-COVID-19 condition, когнитивные нарушения.

Post-COVID-19 condition (PCC) is a condition that occurs in patients with a history of SARS-CoV-2 infection 3 months after the onset of COVID-19 with symptoms that last at least 2 months and are not explained by any other diseases. PCC affects from 17 % to 28 % of patients and includes a wide range of clinical manifestations, including cognitive dysfunction. Cognitive dysfunctions can be manifested by a wide range of symptoms, such as memory impairment, attention deficit, executive dysfunction, and reduced information processing speed. Risk factors for developing PCC, with or without cognitive impairment, include late adulthood, pre-existing medical conditions, and severity of acute illness. The underlying mechanisms remain unclear, but suspected factors include neuroinflammation, hypoxia, vascular damage and latent reactivation of the virus, this does not exclude the possibility of direct viral central nervous system invasion. The analysis of retrospective cohort studies showed that the risk of cognitive deficits, dementia, psychotic disorders and seizures remained elevated even 2 years after the infection of SARS-CoV-2. It is interesting to note that there were no differences in the risks of neurological and psychiatric outcomes between infections caused by Omicron (B.1.1.529) or Delta (B.1.617.2) variants. Recent researches show that cognitive deficits after infection of SARS-CoV-2 persist for two years after the infection and were the greatest in individuals with more severe SARS-CoV-2 infection [2]. COVID-19 can impair the function of the interoceptive network of the brain selectively, while exteroceptive brain processing remains undamaged [3].

**Keywords.** Post-COVID-19 condition, cognitive impairment, post-COVID disorders.

## ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция привела к долгосрочным последствиям в виде нарушений когнитивных функций у работоспособного населения, так как вакцинация от SARS-CoV-2 не явилась полностью надежной защитой от состояния после COVID-19 (post-COVID-19 condition, PCC). Сегодня все еще недостаточно данных о том, что вызывает когнитивную дисфункцию у пациентов с PCC, и еще меньше известно о наиболее эффективных мерах реабилитации [1; 2]. Были проанализированы последние зарубежные данные о когнитивных нарушениях, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, и их

распространенности среди населения через поисковую систему PubMed®. Главными критериями отбора статей были: их новизна (2022–2023 гг.). В поиск были введены следующие запросы: cognitive dysfunction in post-COVID-19; the effects of COVID-19 on cognitive; persistent symptoms after COVID-19; post-COVID syndrome; main symptoms of long-COVID.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), PCC – это состояние, которое возникает у пациентов с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, длящимися не менее 2 месяцев и не объяс-

няющимися никакими иными заболеваниями (World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Geneva, Switzerland). PCC включает в себя широкий спектр клинических проявлений, затрагивающих различные системы органов. У большинства людей, страдающих PCC, симптомы постепенно проходят с течением времени, но у некоторых они сохраняются в течение многих месяцев и даже лет после заражения SARS-CoV-2 и оказывают значительное влияние на качество жизни [1].

Длительная когнитивная дисфункция является одним из наиболее распространенных нарушений при PCC, поражающих от 17 до 28 % людей более чем через 12 недель после заражения и сохраняющихся в некоторых случаях в течение нескольких лет [3]. Когнитивные дисфункции могут проявляться в виде широкого спектра симптомов, включая ухудшение памяти, дефицит внимания, исполнительную дисфункцию и снижение скорости обработки информации. Факторы риска развития PCC, с когнитивными нарушениями или без них, включают пожилой возраст, ранее существовавшие заболевания и тяжесть острого заболевания. Лежащие в основе механизмы остаются неясными, но предполагаемые факторы включают нейровоспаление, гипоксию, повреждение сосудов и латентную реактивацию вируса, не исключая возможности прямой вирусной инвазии в центральную нервную систему [1].

Наиболее частые симптомы при PCC – это усталость, проблемы с памятью, снижение концентрации и нарушение внимания. Крупные метаанализы F. Seban et al. и Q. Nan et al. резюмируют, что общая доля лиц с когнитивными нарушениями составляет 19–22 %. Когнитивным нарушениям сопутствуют также нарушения сна, тревога и депрессия [3; 4].

В исследовании Rija Aziz et al. пациенты сообщили, что наиболее распространенными из симптомов PCC были усталость (89 %), забывчивость или «туман в мозгу» (89 %) и трудности с концентрацией внимания (77 %). Оценка MoCA (Montreal Cognitive Assessment) показала, что у 46 % была легкая когнитивная дисфункция. А в исследовании Jedsada Khieukhajeee распространенность когнитивных нарушений после COVID-19, определяемая баллом MoCA ниже 25 баллов, составила 61,76 % [5; 6]. Тестирование здоровья пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией, по PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) в исследовании Rija Aziz et al. показало, что у 42 % была депрессия от умеренной до тяжелой степени. У 38 % переболевших COVID-19 была выявлена тревога также от умеренной до тяжелой степени по оценке теста GAD-7 (General Anxiety Disorder-7). Тяжесть симптомов была одинаковой в зависимости от пола, возраста и начальной тяжести заболевания. Пациенты с PCC, обратившиеся в академическую клинику после COVID-19, испытывали многочисленные мультисистемные симптомы и функциональные нарушения, независимо от первоначальной тяжести заболевания COVID-19 [5].

Mihaela-Camelia Vasile et al. [7] оценили нервно-психические расстройства, связанные с COVID-19, в проспективном исследовании с помощью опросников «Краткая шкала оценки психического состояния» (Mini-Mental State Examination, MMSE) и MoCA, которые применялись у госпитализированных пациентов с COVID-19, перенесших умеренные и тяжелые формы заболевания. Тесты проводились при выписке и были повторно оценены через 6 и 12 месяцев. Исходная когнитивная дисфункция была выявлена у 12,4 % пациентов по тесту MMSE и у 19,7 % по шкале MoCA. Общая когнитивная дисфункция при COVID-19

нормализовалась через 6 месяцев, но некоторые симптомы оказались достаточно серьезными, такие как нарушение концентрации внимания, кратковременной памяти и навыки выполнения задач. Мужской пол и степень гипоксии, ассоциированные с тяжестью инфекции COVID-19, были связаны с когнитивной дисфункцией в исследуемой группе [7].

Анализ ретроспективных когортных исследований привел M. Taquet et al. к выводу, что риск когнитивного дефицита, слабости, психотических расстройств и судорог оставался повышенным даже через 2 года после заражения SARS-CoV-2 [8]. Интересно также то, что не наблюдалось различий в рисках неврологических и психиатрических исходов между инфекциями, вызванными вариантами «Омикрон» (B.1.1.529) или «Дельта» (B.1.617.2) [1]. Учитывая, что функции внимания определяют фундаментальную основу когнитивных процессов, они имеют решающее значение для управления нашей повседневной жизнью. Нарушение функций внимания, даже в случаях легких изменений, напрямую влияет на производительность как в повседневных задачах, так и в профессиональной деятельности.

Усталость является характерным симптомом как при остром COVID-19, так и при РСС. Показатели распространенности усталости после COVID варьируются от 32 до 46 % в различных исследованиях, а в метаанализе однолетнего наблюдения – от 18 до 39 %. При неврологических состояниях снижение внимания, замедление скорости обработки информации и утомляемость были связаны с ощущением усталости, но также показали значительную корреляцию с депрессией и нарушениями сна [5].

Недавний метаанализ, проведенный Tsampasian et al., показал, что женский пол, возраст, высокий ИМТ и курение были связаны с повышенным риском развития сим-

птомов РСС. Обнаружено, что наличие сопутствующих заболеваний и предшествующая госпитализация, включая поступление в отделение интенсивной терапии, связаны с еще более высоким риском развития РСС. Маркеры системного воспаления связаны с сохраняющейся усталостью и когнитивными симптомами с выраженными функциональными нарушениями. Большинство авторов указывают на значительную долю (40–80 %) госпитализированных пациентов, испытывающих последствия после COVID в виде нервно-психических симптомов. В соответствии с этим вакцинация против SARS-CoV-2, которая для большинства людей снижает риск тяжелого течения COVID-19, по-видимому, снижает риск развития РСС после заражения [1].

Обсуждаются такие патофизиологические механизмы, объясняющие сохранение симптомов после заражения вирусом SARS-CoV-2 как прямое повреждение мозга во время острой инфекции SARS-CoV-2, низкий уровень персистенции вирусных антигенов к SARS-CoV-2 в ЦНС, реактивацию латентных вирусов герпеса, эпигенетический ответ, центральную и периферическую гипоксию, продолжающееся системное воспаление, нейровоспаление и аутоиммунный ответ, микрососудистое воспаление и микротромбоз, метаболизм глюкозы в головном мозге [1].

Исследование, проведенное Nathan J. Cheetham et al., показало, что когнитивный дефицит после заражения SARS-CoV-2 был выявлен почти через два года после заражения и был наибольшим у лиц с более длительной продолжительностью симптомов, сохраняющимися симптомами и / или более тяжелой инфекцией. Однако у лиц, сообщивших о полном выздоровлении от COVID-19, такого дефицита обнаружено не было [2].

Результаты Siri-Maria Kamp et al. показывают, что COVID-19 может избирательно

нарушать функцию интероцептивной сети мозга, оставляя нетронутой экстероцептивную обработку. Дисфункциональная интероцептивная обработка может быть связана с дефицитом внимания/концентрации и с плохими показателями психического здоровья, например, депрессией и тревогой [9].

В исследовании, проведенном С. Gouraud et al., пациенты со стойкими симптомами после COVID-19 проходили многоплановое обследование, чтобы описать эти симптомы, представить медицинские заключения (диагнозы и рекомендации) и оценить удовлетворенность лечением. Среди 286 пациентов (средний возраст: 44 года; 70 % женщин) наиболее частыми симптомами были усталость (86 %), одышка (65 %), боль в суставах/мышцах (61 %) и когнитивная дисфункция (58 %), со средней продолжительностью 429 дней. Реабилитация физической активностью была рекомендована 91 % пациентов. Медиана удовлетворенности пациентов программой реабилитации составила 8 из 10. Большинство пациентов, посещавших эту программу, имели длительные симптомы и серьезное ухудшение качества жизни, получили диагноз функционального соматического расстройства и сообщили о высоком уровне удовлетворенности программой [10].

В ходе исследования М. Jayasekera et al. было обследовано 153 пациента, проходивших лечение от COVID-инфекции в University Hospital, Kotelawala Defence University of Sri Lanka в июле 2021 г. У 92 человек (60,2 %) было тяжелое заболевание, у 43 (28,1 %) – средней степени тяжести и у 18 (11,7 %) – легкой степени тяжести. Средний возраст составил 57,2 ( $\pm 16,3$ ) г., из них 83 (54,2 %) были мужчинами. Когнитивные нарушения были обнаружены у 26 человек (13 женщин, 13 мужчин). Авторами не выявлено никакой разницы по полу и возрасту, не получено взаимосвязи с усталостью.

За 3 месяца состояние нормализовалось. По данным этой публикации, пациенты, у которых были диагностированы когнитивные нарушения, испытывали трудности с концентрацией внимания, памятью, восприятием речи и исполнительными функциями. Однако авторы сделали вывод, что нельзя судить о когнитивных нарушениях, не имея четких доказательств преморбидного интеллекта обследованных [11]. Тяжесть заболевания и возраст старше 60 лет были факторами риска развития постковидного синдрома. Вакцинация по результатам исследования уменьшила постковидные симптомы. Качество жизни и когнитивные нарушения улучшились через 12 недель. Это может указывать на то, что для выявления истинной деменции у пациентов после COVID-19 требуется не менее 12 недель [11; 12].

РСС также может вызывать серьезную обеспокоенность в педиатрической популяции, даже у пациентов, не нуждающихся в госпитализации. D. Buonsenso et al. [13] сообщили о сохранении симптомов через 120 дней после заражения COVID-19 более чем у половины детей, у 42,6 % из которых эти расстройства ограничивали повседневную активность. Особенно часто наблюдались утомляемость, боли в мышцах и суставах, головная боль, бессонница, затрудненное дыхание и учащенное сердцебиение. Когнитивные расстройства были зарегистрированы у 34,3 % пациентов, переболевших COVID-19 [14]. Авторы подчеркивают необходимость наблюдения за детьми в течение нескольких месяцев после госпитализации для сохранения их психического здоровья. По мнению авторов, включение психологической оценки в диагностику детей с постковидным синдромом является практической необходимостью. В мае 2023 г. проведено итальянское проспективное когортное исследование, целью которого являлось вы-



явление факторов риска постковидного синдрома у детей, и авторы отметили следующие факторы: возраст старше 10 лет, сопутствующие заболевания, острая фаза НКВИ в отделении реанимации/интенсивной терапии, мультисистемный воспалительный синдром, диагностированный незадолго синдромом Кавасаки [15].

В педиатрической когорте когнитивные нарушения в рамках постковидного синдрома ассоциированы с астеническим синдромом. Среди частых проявлений когнитивных нарушений у детей в постковидном периоде отмечают: снижение концентрации внимания, зрительного гнозиса, нарушение зрительно-пространственного восприятия, динамического и кинестетического праксиса, снижение мышления. Опираясь на концепцию А.Р. Лурии, можно предположить, что когнитивный профиль и характер неврологических жалоб детей основной группы свидетельствуют, что в тему нарушений вовлечены височно-теменно-затылочная, медиобазальная лобно-височная области мозга, лимбико-ретикулярный комплекс [16]. Это обуславливает необходимость алгоритма диагностики и разработки коррекционно-образовательных программ для детей с постковидными когнитивными нарушениями. По данным К.С. Коротаевой с соавт., при обследовании детей с последствиями COVID-19 наиболее чувствительными гематологическими индексами были степень энтропии лейкоформулы по А.В. Горелову, указывающая на нарушение динамического постоянства лейкоцитарной формулы, индексы соотношения нейтрофилов и моноцитов, соотношения лимфоцитов и моноцитов, показывающие наличие вирусной инфекции [17].

Исследование М. Fotuhi et al., посвященное патогенетическим механизмам нейркогнитивного дефицита, вызванного COVID-19 у взрослых, делит формирование

неврологических изменений на три варианта: 1) цитокиновый шторм, но мозг не затронут; 2) цитокиновый шторм вызывает воспаление кровеносных сосудов; 3) цитокиновый шторм повреждает гематоэнцефалический барьер. В первом случае когнитивных нарушений, по-видимому, не наблюдается. Тем не менее возникающие симптомы COVID-19 включают тошноту, рвоту, боль в горле, лихорадку, аносмию и агевзию, причем последние два указывают на повреждение периферической нервной системы. При втором варианте развиваются неврологические нарушения, приводящие к частичной гемиплегии, афазии, затуманиванию мозга, боли, нечеткому зрению и атаксии. Рабочая память, дефицит внимания и мозжечковая дисфункция – это симптомы когнитивных нарушений в этот период. На этом этапе симптомы COVID-19 включают усталость, боли в теле или дискомфорт, головную боль, бессонницу, депрессию и / или тревожность. В случае третьего, наиболее тяжелого варианта заболевания у пациента развиваются энцефалит, кома, судороги и делирий. При выживании у пациента существенно страдают двигательные функции, внимание, память, речь и исполнительное функционирование. Проявления COVID-19 включают дискомфорт в груди, спутанность сознания, одышку или затрудненное дыхание, а также изменения кровяного давления и частоты сердечных сокращений [18].

Burak Yulug и другие авторы считают, что SARS-CoV-2 может представлять собой фактор риска развития болезни Альцгеймера. Ученые сравнили 17 пациентов с COVID-19 с 20 пациентами из контрольной группы и оценили влияние COVID-19 на общую когнитивную работоспособность, объем гиппокампа и его связи. Они показали, что у пациентов с COVID-19 наблюдалось значительно худшее когнитивное функционирование и

увеличенные связи гиппокампа, что подтверждается сильной корреляцией между связями гиппокампа и когнитивными показателями. Эти данные об увеличении количества связей гиппокампа при отсутствии наблюдаемых морфологических изменений гиппокампа даже в легких случаях инфекции COVID-19 могут свидетельствовать о структурном компенсаторном механизме стимуляции дополнительных нейронных ресурсов для борьбы с когнитивной дисфункцией, как было показано на продольных стадиях дегенеративных когнитивных расстройств [19].

Систематический обзор и метаанализ 20 исследований Zoe Marjénberg et al. на тему рисков длительного проявления основных симптомов COVID-19 после заражения SARS-CoV-2 выявили, что заражение SARS-CoV-2 сопряжено со значительно более высоким риском проблем с памятью и трудностью с концентрацией. Однако авторы подчеркивают, что эти риски, вероятно, будут постоянно меняться по мере того, как вакцины, повторные заражения и новые варианты изменяют глобальный иммунитет [20].

### Выводы

Длительная когнитивная дисфункция является распространенным нарушением, поражающим детей и взрослых с РСС. Факторы риска развития РСС в целом включают женский пол, возраст, ранее существовавшие заболевания и тяжесть острого заболевания, в детской практике – мультисистемный воспалительный синдром, синдром Кавасаки накануне. Предполагаемые механизмы, способствующие развитию РСС и когнитивных нарушений, включают нейровоспаление, гипоксию, повреждение сосудов, латентную вирусную реактивацию и прямую вирусную

инвазию в центральную нервную систему. Лечение когнитивной дисфункции, которая сохраняется более полугода после острого периода инфекции, при РСС требует многоаспектного подхода, включающего нейропсихологическое обследование и индивидуальную реабилитацию, а также систематического скрининга для ранней диагностики прогрессирующих патологий головного мозга. Дальнейшие исследования на данную тему необходимы для проведения научно обоснованных вмешательств, специфичных для когнитивных нарушений, связанных с COVID-19.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Möller M., Borg K., Janson C. et al. Cognitive dysfunction in post-COVID-19 condition: Mechanisms, management, and rehabilitation. *J Intern Med.* 2023; 27. DOI: 10.1111/joim.13720.
2. Cheetham N.J., Penfold R., Giunchiglia V. et al. The effects of COVID-19 on cognitive performance in a community-based cohort: a COVID symptom study biobank prospective cohort study. *E Clinical Medicine.* 2023; 62: 102086. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102086.
3. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022; 101: 93–135. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
4. Han Q., Zheng B., Daines L., Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens.* 2022; 11 (2): 269. DOI: 10.3390/pathogens11020269.
5. Aziz R., Siles N., Kelley M. et al. Clinical characteristics of Long COVID patients present-

ing to a dedicated academic post-COVID-19 clinic in Central Texas. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 21971. DOI: 10.1038/s41598-023-48502-w.

6. *Khieukhajee J., Rojana-Udomsart A., Srisarakorn P. et al.* Cognitive Impairment and Risk Factors in Post-COVID-19 Hospitalized Patients. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2023; 13 (1): 18–27. DOI: 10.1159/000531743.

7. *Vasile M.C., Vasile C.I., Arbune A.A. et al.* Cognitive Dysfunction in Hospitalized Patient with Moderate-to-Severe COVID-19: A 1-Year Prospective Observational Study. *J Multidiscip Healthc.* 2023; 16: 3367–3378. DOI: 10.2147/JMDH.S432969.

8. *Taquet M., Sillett R., Zhu L. et al.* Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry.* 2022; 9 (10): 815–827. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7.

9. *Kamp S.M., Buntić N., Amtmann J. et al.* Reduced concentration performance and heartbeat-evoked potential in individuals with a history of a SARS-CoV-2 infection. *Neurosci Lett.* 2023; 814: 137466. DOI: 10.1016/j.neulet.2023.137466.

10. *Gouraud C., Thoreux P., Ouazana-Vedrine C. et al.* Patients with persistent symptoms after COVID-19 attending a multidisciplinary evaluation: Characteristics, medical conclusions, and satisfaction. *J Psychosom Res.* 2023; 174: 111475. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2023.111475.

11. *Jayasekera M.M.P.T., De Silva N.L., Edirisinghe E.M.D.T. et al.* A prospective cohort study on post COVID syndrome from a tertiary care centre in Sri Lanka. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 15569. DOI: 10.1038/s41598-023-42350-4.

12. *Kozik V., Reuken P., Utech I. et al.* Characterization of neurocognitive deficits in patients with post-COVID-19 syndrome: persistence, patients' complaints, and clinical predictors. *Front Psychol.* 2023; 14: 1233144. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1233144.

13. *Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., Sinatti D., Ricchiuto A., Carfi A., Valentini P.* Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr.* 2021; 110 (7): 2208–2211. DOI: 10.1111/apa.15870. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33835507; PMCID: PMC8251440.

14. *Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J., Deus J., Krupinski J.* Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health.* 2020; 9: 100163. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100163. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33111132; PMCID: PMC7581383.

15. *Morello R., Mariani F., Mastrantoni L., De Rose C., Zampino G., Munblit D., Sigfrid L., Valentini P., Buonsenso D.* Risk factors for post-COVID-19 condition (Long Covid) in children: a prospective cohort study. *E Clinical Medicine.* 2023

16. *Troitskaya L.A., Plotnikova I.A., Avakyan G.G., Erokhina V.A., Badalyan O.L., Muraveva A.V., Zelentsova V.L., Khodko O.K., Safarova S.T., Shirokova E.I., Rusina E.A., Sanina N.P., Terentev K.V., Rachin A.P.* Neuropsychological evaluation of cognitive disorders in children after COVID-19. *Eur J Transl Myol.* 2022; 32 (3): 10685. DOI: 10.4081/ejtm.2022.10685. PMID: 35838578; PMCID: PMC9580531.

17. *Коротаева К.С., Фурман Е.Г., Сумливая О.Н.* Интегральные показатели лейкоцитарной формулы у детей с коронавирусной инфекцией COVID-19. *Пермский медицинский журнал* 2022; 39 (1): 27–34 / *Korotaeva K.S., Furman E.G., Sumlivaya O.N.* Integral'nye pokazateli lejkocitarnoj formuly u detej s koronavirusnoj infekciej COVID-19. *Permskij medicinskij zbornal* 2022; 39 (1): 27–34 (in Russian).

18. *Sbariff S., Uwibema O., Mizero J. et al.* Long-term cognitive dysfunction after the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Ann Med Surg (Lond).* 2023; 85 (11): 5504–5510. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001265.

19. *Yulug B., Ayyıldız B., Ayyıldız S. et al.* Infection with COVID-19 is no longer a public emergency: But what about degenerative dementia? *J Med Virol.* 2023; 95 (9): e29072. DOI: 10.1002/jmv.29072.

20. *Marjenberg Z., Leng S., Tascini C. et al.* Risk of long COVID main symptoms after SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 15332. DOI: 10.1038/s41598-023-42321-9.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 21.01.2024

Одобрена: 22.02.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Постковидные когнитивные нарушения (обзор литературы) / А.П. Иванова, М.А. Кузнецова, Е.И. Виноградов, Ю.В. Каракулова, Н.В. Селянина // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 51–59. DOI: 10.17816/pmj41351-59

Please cite this article in English as: Ivanova A.P., Kuznetsova M.A., Vinogradov E.I., Karakulova Yu.V., Selyanina N.V. Post-COVID-19 cognitive impairments (literature review). *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 51-59. DOI: 10.17816/pmj41351-59

Научный обзор

УДК 616

DOI: 10.17816/pmj41360-76

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

**С.А. Осипов<sup>1</sup>, М.А. Алиев<sup>1</sup>, Н.А. Дарибаева<sup>2</sup>, А.А. Муртазин<sup>2\*</sup>, Ф.Л. Агаева<sup>3</sup>,  
А.А. Хайруллина<sup>2</sup>, К.С. Шалганова<sup>2</sup>, А.А. Филиппова<sup>2</sup>, В.В. Иксанова<sup>2</sup>,  
М.А. Жиденко<sup>4</sup>, Я.С. Салатов<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова,

<sup>2</sup>Баширский государственный медицинский университет, г. Уфа,

<sup>3</sup>Самарский государственный медицинский университет,

<sup>4</sup>Российский университет медицины, г. Москва,

<sup>5</sup>Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Российская Федерация

## **THE EFFECTIVENESS OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN PEDIATRIC PRACTICE**

**S.A. Osipov<sup>1</sup>, M.A. Aliev<sup>1</sup>, N.A. Daribaeva<sup>2</sup>, A.A. Murtazin<sup>2\*</sup>, F.L. Agaeva<sup>3</sup>,  
A.A. Khairullina<sup>2</sup>, K.S. Shalganova<sup>2</sup>, A.A. Filippova<sup>2</sup>, V.V. Iksanova<sup>2</sup>,  
M.A. Zhidenko<sup>4</sup>, Ya.S. Salatov<sup>5</sup>**

---

© Осипов С.А., Алиев М.А., Дарибаева Н.А., Муртазин А.А., Агаева Ф.Л., Хайруллина А.А., Шалганова К.С.,  
Филиппова А.А., Иксанова В.В., Жиденко М.А., Салатов Я.С., 2024

тел. +7 996 404 86 94

e-mail: olofb@list.ru

[Осипов С.А. – аспирант, ORCID: 0009-0005-6516-3446; Алиев М.А. – студент; ORCID: 0009-0003-9088-8321;  
Дарибаева Н.А. – студентка; ORCID: 0009-0009-1979-2208; Муртазин А.А. (\*контактное лицо) – ассистент;  
ORCID: 0009-0009-1979-2208; ORCID: 0009-0001-4491-9495; Агаева Ф.Л. – студентка; ORCID: 0009-0000-7001-  
553X; Хайруллина А.А. – студентка; ORCID: 0009-0001-0631-9851; Шалганова К.С. – студентка; ORCID:  
0009-0008-0900-8697; Филиппова А.А. – студентка; ORCID: 0009-0005-4075-5664; Иксанова В.В. – студентка;  
ORCID: 0009-0004-5867-649X; Жиденко М.А. – студентка; ORCID: 0000-0002-9330-2117; Салатов Я.С. – студент;  
ORCID: 0000-0003-1100-1394].

© Osipov S.A., Aliev M.A., Daribaeva N.A., Murtazin A.A., Agaeva F.L., Khairullina A.A., Shalganova K.S., Filippova A.A.,  
Iksanova V.V., Zhidenko M.A., Salatov Ya.S., 2024

tel. +7 996 404 86 94

e-mail: olofb@list.ru

[Osipov S.A. – Postgraduate, ORCID: 0009-0005-6516-3446; Aliev M.A. – Student, ORCID: 0009-0003-9088-8321;  
Daribaeva N.A. – Student, ORCID: 0009-0009-1979-2208; Murtazin A.A. (\*contact person) – Assistant, ORCID: 0009-0001-  
4491-9495; Agaeva F.L. – Student, ORCID: 0009-0000-7001-553X; Khairullina A.A. – Student, ORCID: 0009-0001-0631-9851;  
Shalganova K.S. – Student, ORCID: 0009-0008-0900-8697; Filippova A.A. – Student, ORCID: 0009-0005-4075-5664;  
Iksanova V.V. – Student, ORCID: 0009-0004-5867-649X; Zhidenko M.A. – Student, ORCID: 0000-0002-9330-2117; Salatov Ya.S. –  
Student, ORCID: 0000-0003-1100-1394].

<sup>1</sup>*I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University,*

<sup>2</sup>*Bashkir State Medical University, Ufa,*

<sup>3</sup>*Samara State Medical University,*

<sup>4</sup>*Russian University of Medicine, Moscow,*

<sup>5</sup>*Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation*

Осуществлен анализ литературных данных, посвященных использованию фотодинамической терапии (ФДТ) при различных заболеваниях в педиатрической популяции. ФДТ – относительно молодой, но быстро развивающийся метод лечения. В настоящее время ФДТ активно применяется в стоматологии, дерматологии, онкологии и других областях медицины. В литературе описаны случаи успешного лечения опухолей головы и шеи, головного мозга, легких, поджелудочной железы, толстой кишки, молочной железы, простаты, мочевого пузыря, шейки матки и кожи с использованием ФДТ. Кроме того, неоднократно доказывалась эффективность использования ФДТ в терапии бактериальных и грибковых инфекций. На сегодняшний день имеется большое количество исследований, посвященных применению ФДТ при различных заболеваниях у взрослых, однако данные по детям ограничены. Авторами был проведен поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Google Scholar и ELibrary. Поиск проводился по следующим ключевым словам: PDT, photodynamic therapy, pediatric, children, dermatology, dentistry, pulmonology, ophthalmology, oncology, «ФДТ», «фотодинамическая терапия», «педиатрия», «дети», «дерматология», «стоматология», «пульмонология», «офтальмология», «онкология». Поиск проводился во временном интервале с момента основания соответствующей базы данных по август 2023 г.

ФДТ является инновационным методом лечения новообразований и бактериальных инфекций. Основываясь на имеющихся данных, можно утверждать, что ФДТ позволяет сократить количество хирургических вмешательств и добиться наилучших результатов лечения. Все исследования и клинические случаи использования ФДТ в терапии различных заболеваний у детей, представленные в настоящем обзоре, продемонстрировали, что результаты лечения были лучше, чем при проведении стандартной терапии. Однако необходимо учитывать наличие определенных ограничений, включая трудности с подбором фотосенсибилизатора и его пути введения. На сегодняшний день ФДТ активно изучается в педиатрической популяции, однако остается много пробелов, которые требуют проведения дополнительных масштабных исследований.

**Ключевые слова.** Фотодинамическая терапия, ФДТ, дерматология, педиатрия, дети, онкология, офтальмология, стоматология.

Photodynamic therapy (PDT) is a relatively young but rapidly developing method of treatment. Currently, PDT is widely used in dentistry, dermatology, oncology and other fields of medicine. Cases of successful treatment of tumors of the head and neck, brain, lungs, pancreas, colon, breast, prostate, bladder, cervix and skin using PDT are described in literature. In addition, the effectiveness of PDT in the treatment of bacterial and fungal infections has been repeatedly proved. To date, there are a large number of studies on the use of PDT in various diseases in adults, but few data on this subject in children. The authors have been searching for publications in the electronic databases PubMed, Google Scholar and eLibrary by the following keywords: "PDT", "photodynamic therapy", "pediatrics", "children", "dermatology", "dentistry", "pulmonology", "ophthalmology", "oncology". The search was conducted from the moment of the foundation of the corresponding database to August 2023. PDT is an innovative method of treating neoplasms and bacterial infections. On the basis of the data obtained while conducting the study, it can be confirmed that applying PDT allows to reduce the number of surgical interventions and achieve the best treatment results. All the studies and clinical cases with the use of PDT in the treatment of various diseases in children, which are presented in this review, demonstrated that the treatment results were better than those with standard therapy. However, certain limitations must be taken into account, these include difficulties in selecting a photosensitizer and its route of administration. At present PDT is being actively studied in the pediatric population, but there are still many gaps that require additional large-scale studies.

**Keywords.** Photodynamic therapy, PDT, dermatology, pediatrics, children, oncology; ophthalmology, dentistry.

## ВВЕДЕНИЕ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – относительно молодой, но быстро развивающийся метод лечения [1]. В настоящее время ФДТ активно применяется в стоматологии, дерматологии, онкологии и других областях медицины [2; 3]. В литературе описаны случаи успешного лечения опухолей головы и шеи, головного мозга, легких, поджелудочной железы, толстой кишки, молочной железы, простаты, мочевого пузыря, шейки матки и кожи с использованием ФДТ [4–6]. Кроме того, неоднократно доказывалась эффективность использования ФДТ в терапии бактериальных и грибковых инфекций [7]. На сегодняшний день имеется большое количество исследований, посвященных применению ФДТ при различных заболеваниях у взрослых, однако данные по детям ограничены. Таким образом, целью настоящего исследования является анализ литературных данных, посвященных использованию ФДТ при различных заболеваниях в педиатрической популяции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авторами проведен поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Google Scholar и ELibrary. Поиск проводился по следующим ключевым словам: PDT, photodynamic therapy, pediatric, children, dermatology, dentistry, pulmonology, ophthalmology, oncology, «ФДТ», «фотодинамическая терапия», «педиатрия», «дети», «дерматология», «стоматология», «пульмонология», «офтальмология», «онкология». Поиск проводился во временном интервале с момента основания соответствующей базы данных по август 2023 г. Авторы независимо друг от друга провели анализ заголовков и аннотаций статей, после чего извлекался полный текст релевантных исследований.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФДТ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Механизм ФДТ основан на окислении биомолекул под воздействием света соответствующей длины волны за счет предварительного введения в облучаемое место так называемого фотосенсибилизатора. Фотосенсибилизатор – это фармакологический препарат, способный избирательно накапливаться в патологически измененных тканях. При локальном освещении обработанной фотосенситизатором области лазерным излучением определенной длины волны возникает так называемый фотосенситизационный эффект. Этот процесс может протекать по двум механизмам [8; 9].

Тип I – световая энергия передается от возбужденных молекул к биомолекулам посредством переноса электронов/водорода при непосредственном контакте, где она накапливается и вызывает специфические повреждения биомолекул.

Тип II – световая энергия передается молекулярному кислороду, который затем производит синглетный кислород, который чрезвычайно реактивен и может повреждать как клеточные белки, так и ДНК [8].

В дополнение к прямому цитотоксическому эффекту, приводящему к апоптозу клеток, существуют и другие механизмы разрушения, такие как закупорка кровеносных сосудов и высвобождение лимфы и цитокинов [9]. Степень повреждения и механизм действия зависят от типа используемого фотосенсибилизатора, а также от типа клеток, на которые осуществляется воздействие, концентрации самого фотосенсибилизатора и длины волны используемого света. На сегодняшний день эффективность ФДТ доказана и внедрена в клиническую практику при лечении поверхностных поражений [5; 11]. Однако в случае более глубоких очагов поражений возникают определенные

трудности, связанные с размещением фотосенсибилизатора и ограниченной проникающей способности световой волны. Благодаря стремительному развитию технологий волоконно-оптические эндоскопы позволяют проникать в труднодоступные места и непосредственно подавать свет с требуемой длиной волны [12; 13]. Сами фотосенсибилизаторы также постоянно модифицируются путем добавления различных органоспецифичных носителей. Это позволяет доставлять фотосенсибилизатор в орган-мишень после внутривенного введения. В то же время он оказывает протективное действие на другие органы в случае потенциального патологического воздействия ФДТ на здоровые ткани [14; 15]. Также предпринимались попытки введения фотосенсибилизаторов, связывающихся с рецепторами на поверхности раковых клеток, например эстроген, прогестерон или EGFR [16; 17].

Применение ФДТ позволяет пациентам избежать сложных хирургических процедур. Кроме того, ФДТ недавно начала использоваться в стоматологии, в частности в эндодонтии, для получения антимикробного эффекта [18].

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФДТ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОЖИ У ДЕТЕЙ**

Возникновение рака кожи в детском возрасте является редким явлением. Тем не менее некоторые генетические синдромы, такие как синдром Горлина или пигментная ксеродермия, могут предрасполагать к развитию опухолей кожи с детства.

Синдром базально-клеточного невуса (СБКН), также известный как синдром Горлина, инициируется мутациями в гене PTCH1 и имеет аутосомно-доминантный тип наследования. СБКН проявляется множественными базально-клеточными карциномами (БКК) в сочетании со стоматологическими,

костными, офтальмологическими, неврологическими дефектами. С. Girard и соавт. использовали ФДТ для лечения синдрома Горлина у детей. Авторы показали, что эффективность ФДТ с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA) для поверхностных поражений колеблется от 78 до 100 %. Исследователи не сообщили о каких-либо признаках токсичности [19]. A.R. Oseroff и соавт. провели несколько сеансов 10%-ной ALA – ФДТ у детей с использованием лазера для областей с меньшим диаметром (от 2 до 7 см) и лампы для областей с большим диаметром (до 16 см в диаметре). Каждому пациенту требовалось от четырех до семи сеансов. Пациенты сообщали об отсутствии возникновения новых БКК в местах воздействия ФДТ на протяжении 6 лет наблюдения [20]. Результаты терапии 33 пациентов с СБКН в возрастном диапазоне 9–79 лет описали J. Loncaster и соавт. [21]. Авторы использовали ALA – ФДТ и MAL (метиламинолевулиновая кислота) – ФДТ, получив различные результаты в зависимости от толщины поражений. Авторы провели ультразвуковое исследование для оценки толщины поражения и использовали местную ФДТ для лечения только поверхностных поражений (толщиной менее 2 мм). Для достижения более глубоких очагов вводили системный фотосенсибилизатор. Через 12 месяцев показатели местного контроля составили 73,0 % для поражений < 1 мм, 40,8 % для поражений размером от 1 до 2 мм и 59,3 % для поражений > 2 мм [21]. Пациенты с синдромом Горлина очень восприимчивы к повреждению ДНК в результате таких методов лечения, как ионизирующее излучение. Однако A.R. Oseroff и соавт. не обнаружили никаких доказательств того, что ALA – ФДТ индуцирует или способствует развитию БКК у педиатрических пациентов [20]. Важно отметить, что из-за различной пигментации БКК может снижаться эффективная доза облучения. Пред-



варительное удаление пигментированных БКК может помочь справиться с этой проблемой. В группе взрослых пациентов A.G. Salvio и соавт. выполнили удаление 30 пигментированных БКК перед проведением MAL – ФДТ и получили полный ответ на терапию в 100 % случаев при отсутствии рецидивов через 24 месяца наблюдения [22]. Пригодность данного метода также должна быть исследована в педиатрической популяции.

Имеется сообщение о 12-летнем мальчике с болезнью Боуэна, который проходил терапию с применением MAL – ФДТ. После двух сеансов ФДТ, которые проводились с перерывами в течение 3 недель, очаг был полностью удален. Через девять месяцев после процедуры рецидивов не наблюдалось [23].

М. Ху и соавт. провели исследование, включавшее 12 детей с остроконечными кондиломами. Детям проводилась ФДТ-терапия с использованием фотосенсибилизатора 5-ALA. В качестве источника света применялся красный свет с длиной волны 635 нм в течение 20 мин. После использования ФДТ наблюдались положительные изменения. Кроме того, рецидива заболевания не наблюдалось. Авторы показали, что ФДТ высокоэффективна при перианальных и интраанальных поражениях с минимальными побочными эффектами [24].

Плоские бородавки (ПБ) – это поверхностное вирусное заболевание кожи, которое чрезвычайно часто встречается в детском возрасте. F. Vorgia и соавт. оценивали эффективность традиционной ФДТ (С-ФДТ), по сравнению с ФДТ при дневном свете (DL-ФДТ), с использованием 10 % ALA. Авторы включили в исследование 30 пациентов в возрасте до 18 лет с ПБ на лице. Пациенты были разделены равномерно на две группы: 1-я группа – получала С-ФДТ; 2-я группа – DL-ФДТ. Терапевтическое воздействие осуществлялось трижды с интервалом в месяц.

Результаты лечения оценивались на 4, 8, 12-й и 24-й неделях. Авторы выделили следующие критерии эффективности проводимой терапии: отличный (уменьшение общего количества ПБ на 75–100 %); очень хороший (уменьшение на 74–50 %); хороший (уменьшение на 49–25 %); слабый (уменьшение менее чем на 25 % или отсутствие ответа). По результатам исследования было выявлено, что DL-ФДТ в комбинации с 5-ALA является более безопасным и эффективным методом. Пациенты отмечали лучшую переносимость, а также отсутствие болевых ощущений [25]. В другом исследовании эти же авторы описали клинический случай 8-летней девочки, получавшей ФДТ, при ПБ на веках, носу и щеках. В качестве фотосенсибилизатора местно наносили t5-ALA, а источником света был солнечный свет. Метод применялся дважды, с интервалом в один месяц между процедурами. Через шесть недель после последнего сеанса терапии рубцы полностью исчезли без рецидива [26].

Также эффективность ФДТ была показана в описании клинического случая 6-летней девочки, у которой в течение года в анамнезе были множественные бородавки на стопе. Физикальный осмотр выявил подногтевую папиллому и многочисленные гиперкератотические бляшки на тыльной поверхности левой стопы. Криотерапия, проведенная 3 месяцами ранее, была неэффективной; поэтому был применен метод ФДТ. Через 6 недель повреждения были удалены без каких-либо побочных эффектов. ФДТ может быть альтернативным методом лечения бородавок, особенно у пациентов, не восприимчивых к рутинному лечению. Регрессии ПБ способствуют два основных механизма: 1) генерация цитотоксических радикалов, которые разрушают кератиноциты посредством апоптоза; 2) стимуляция специфических иммунных реакций, высвобождающих различные цитокины (интер-

лейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-2 и фактор некроза опухоли альфа). В этом исследовании ПБ были удалены всего после двух сеансов [27; 28].

A. Ding и соавт. проводили ФДТ с использованием 5-ALA в качестве фотосенсибилизатора шести пациентам с диагнозом плоскоклеточной карциномы, локализующейся на лице. Результаты исследования показали полное удаление очагов в течение месяца проводимой терапии [29]. Таким образом, можно предположить, что ALA – ФДТ обладает высокой эффективностью, особенно в случаях, когда другая терапия не показывает результатов [29]. M. Chen и соавт. показали эффективность ФДТ на примере 9-летней девочки с папиллярными поражениями в области вульвы. Уже через час после проведения ФДТ клетки новообразований начинали фрагментироваться с выраженным поражением органелл, а через 4 ч авторы отметили некроз клеток. Папиллярное поражение полностью исчезло через неделю проведения ФДТ. Электронная микроскопия показала, что ФДТ в основном повреждает акантоциты и койлоциты в инфицированной вирусом ткани [30].

Пламенеющий невус («винное пятно») – врожденный постоянный порок развития, который встречается у 0,1–2 % новорожденных. Проявляется в виде одно- или двустороннего пятна неправильной формы, четко очерченного, ярко-розового или фиолетового цвета [31]. Предпринимались неоднократные попытки использования ФДТ в лечении пламенеющего невуса у детей. T. Chun-Hua и соавт. провели ретроспективное исследование путем оценки 439 историй болезни детей с пламенеющим невусом, терапия которых проводилась с использованием ФДТ [32]. В качестве фотосенсибилизатора применяли монометилловый эфир гематопорфирина, а источником света был зеленый лазер с длиной волны 532 нм, который применялся приблизительно в течение 20–25 мин. Ре-

зультаты исследования показали, что 95 % пациентов демонстрировали эффективный ответ на проводимую терапию. Переходящие побочные эффекты в виде отека, пурпуры и пигментации нивелировались без дополнительного лечения и только у 2 % пациентов оставались рубцы. Y. Huang и соавт. провели похожее исследование, включавшее 212 пациентов со средним возрастом  $13,01 \pm 12,67$  г. [33]. Авторы установили, что пациенты, получившие более трех сеансов ФДТ, демонстрировали лучший ответ, по сравнению с теми, кто получил менее трех сеансов ( $p = 0,003$ ). В целом ФДТ с гемопорфирином является эффективным методом лечения пламенеющего невуса у детей [31–36], однако имеются сообщения о невозможности полного удаления очагов поражения, расположенных более глубоко или имеющих больший диаметр в результате ограниченно-го проникновения света в кожу [37].

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФДТ В ДЕТСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ**

Область применения ФДТ в стоматологии крайне широка и включает лечение острого и хронического гингивита, альвеолита, периимплантита. Кроме того, ФДТ начала активно применяться в эндодонтии с целью антибактериальной обработки отпрепарированных кариозных полостей и корневых каналов зубов [38].

A. Alsaif и соавт. показали снижение общего количества бактерий примерно на 95 % при воздействии ФДТ на биопленку полости рта. Авторы пришли к выводу, что ФДТ способствует повышению клинической эффективности за счет сокращения общего времени лечения заболеваний полости рта [39]. M. Bargrigan и соавт. показали, что антибактериальная ФДТ удаляет планктонные бактерии, зубной налет и биопленку полости рта [40]. E.P. Rosa и соавт. оценили эффектив-

ность антибактериальной ФДТ у пациентов с брекетами. Авторы включили в исследование 34 пациента обоего пола с гингивитом, которые носили брекететы более 12 месяцев. В качестве фотосенсибилизатора использовался метиленовый синий, красный лазерный диод с длиной волны 660 нм применялся в качестве источника света. ФДТ привела к значительному удалению биопленки, что, в свою очередь, уменьшало степень повреждения тканей [41]. Другими авторами также было подтверждено, что антибактериальная ФДТ, на этот раз с использованием хлорина, оказывает выраженное бактерицидное действие на биопленки, что делает ее эффективным методом лечения острых и рецидивирующих заболеваний полости рта [42]. Л.П. Кисельникова и Г.И. Кузнецова привели результаты лечения 81 ребенка подросткового возраста с хроническим гингивитом, которых разделили на две группы: 1-я – лечение с применением фотоактивируемой дезинфекции; 2-я – стандартная терапия. У пациентов 1-й группы наблюдалось более выраженное снижение индексов РМА и СРІ, по сравнению с пациентами 2-й группы [43]. С.В. Окамото и соавт. оценили эффективность ФДТ в устранении микроорганизмов изнутри корневых каналов зуба. В качестве фотосенсибилизатора использовался метиленовый синий, а источником света был лазер с длиной волны 660 нм. Результатом эксперимента стало полное (со 100%-ной эффективностью) удаление бактерий в корневых каналах [44]. Аналогичные результаты в отношении антибактериальной обработки корневых каналов получили К.Г. Караков и соавт. [45].

S.L. Pinheiro и соавт. оценили эффективность ФДТ-терапии у детей с некрозом пульпы молочных зубов путем количественного определения живых бактерий. ФДТ проводили с помощью диода после введения толуидинового синего в качестве фотосенсибили-

затора. В результате наблюдалось сокращение численности микроорганизмов с эффективностью 98,37 %. В исследовании был сделан вывод, что ФДТ является терапией, способствующей уменьшению популяции микроорганизмов в молочных зубах с некрозом пульпы [46].

N.K.S. Mslіk и O.H. Alkadhi оценили эффективность ФДТ-терапии против кандидоза полости рта у детей с гингивитом. Средний возраст пациентов составил 16 лет. Результаты исследования показали статистически значимое снижение количества кандид в полости рта [47].

V.C. Ribeiro da Silva и соавт. исследовали эффективность ФДТ в терапии стоматита у детей [48]. В исследование было включено 29 пациентов в возрасте от 10 месяцев до 18 лет, которые были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали ФДТ с использованием 0,01 % метиленового синего в качестве фотосенсибилизатора и красного лазера (660 нм) в качестве источника света; пациенты второй группы получали низкоуровневую лазерную терапию. В обеих группах пациенты отмечали значительное снижение болевых ощущений.

Одной из основных задач в педиатрической стоматологии является сохранение молочных зубов с пульпитом, вызванным кариесом или травматическим воздействием. De Sant'Anna представила клинический случай посттравматического пульпита, развившегося у 5-летнего мальчика с сахарным диабетом I типа [49]. Автор успешно применила ФДТ для обеззараживания корневых каналов, используя метиленовый синий (50 мкг/мл) в качестве фотосенсибилизатора. Преимущества ФДТ заключались в сокращении времени процедуры, что крайне важно при работе с детьми. А.С. Da Mota и соавт. также оценивали эффективность ФДТ в лечении пульпита молочных зубов [50]. В исследование были включены дети в воз-

растном диапазоне 3–6 лет с пульпитом. Авторы разделили пациентов на две группы: 1-я – экспериментальная (ФДТ); 2-я – контроль (стандартная терапия). Метиленовый синий в концентрации 0,005 % использовали в качестве фотосенсибилизатора. Источником света служил лазер (660 нм), обладающий энергией 4 Дж и средней мощностью 100 мВт, воздействие осуществляли в течение 40 с. По результатам исследования авторы пришли к выводу, что антибактериальная ФДТ обладает высокой эффективностью в отношении микроорганизмов, не вызывает резистентности, а также является комфортным методом для пациентов, так как не дает болевых ощущений.

R. Fekrazad и соавт. оценивали эффективность антибактериальной ФДТ у детей с тяжелым течением кариеса [51]. Исследовательская группа состояла из 22 детей с тяжелым кариесом в возрасте 3–6 лет. Ротовую полость обрабатывали толуидиновым синим в течение 1 мин и облучали светодиодом в течение 150 с. Образцы слюны у каждого пролеченного ребенка были собраны в три этапа: перед обследованием, через 1 ч после процедуры и через 7 дней после процедуры. На каждом этапе авторы определяли количество *Streptococcus mutans*. После эксперимента авторы пришли к выводу, что количество *Streptococcus mutans* в слюне значительно уменьшилось через 1 ч, однако через 7 дней после лечения их количество вернулось к исходным значениям. Аналогичные выводы были представлены L.V.G.L. Alves и соавт., которые подтвердили эффективность ФДТ против кариесогенных микроорганизмов после селективного удаления кариеса без повреждения композитных материалов зубов [52]. A. Potarchuk и соавт. провели исследование с участием 35 детей с кариесом в возрасте 12–15 лет, которым проводили ФДТ. Антибактериальный эффект оценивался с использованием полимеразной цепной

реакции. Авторы установили статистически значимое снижение таких микроорганизмов, как *Enterococcus faecalis*, *Veilonella* и *Candida albicans*. После эксперимента было установлено, что ФДТ при лечении кариеса дентина является высокоэффективным и патогенетически доказанным методом, обеспечивающим значительное сокращение факультативных и облигатных видов кариозных микроорганизмов [53]. L.T. Carvalho и соавт. описали эффективность антибактериальной ФДТ у 9-летнего пациента с глубоким кариесом первого моляра правой нижней челюсти. Через шесть месяцев после лечения не было обнаружено никаких следов кариеса, что подтвердило эффективность используемой методики [54]. ФДТ характеризуется высоким уровнем комфорта для педиатрических пациентов, так как обладает низким уровнем шума и вибрации, а также безболезненностью.

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФДТ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ РЕСПИРАТОРНОМ ПАПИЛЛОМАТОЗЕ**

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) является одной из сложнейших проблем среди доброкачественных опухолей верхних и нижних дыхательных путей. Диссеминация опухолевого процесса и поражение легочной ткани не только создают вероятность малигнизации, но и усложняют выбор тактики лечения и во многом ограничивают хирургические возможности, обуславливая необходимость мультидисциплинарного подхода [55]. Для РРП характерно рецидивирующее течение, а также чрезвычайно быстрый рост новообразований, что может создавать угрозу для жизни. В большинстве случаев для терапии РРП требуется проведение сложных хирургических вмешательств. В качестве адьювантного лечения РРП возможно использо-

вать ФДТ. Например, A. Lieder и соавт. установили, что ФДТ как самостоятельная терапия, так и в сочетании с хирургическим лечением приносит терапевтические преимущества у детей и взрослых с РПП [56]. Другим примером использования ФДТ при РПП является клиническое исследование, проведенное M.J. Shikowitz и соавт. [57], в которое были включены 23 пациента (детей и взрослых) с диагнозом РПП. В качестве фотосенсибилизатора использовался гидроксифенил хлорин. Авторы продемонстрировали, что ФДТ способствовала улучшению иммунного ответа и прогноза заболевания.

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФДТ В ДЕТСКОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

Хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) – патологический механизм, который является общим для многих глазных заболеваний. Он включает в себя разрастание мелких сосудов, берущих начало из капилляров сосудистой оболочки, которые через мембрану Бруха проникают в пространство под пигментным эпителием сетчатки, а также в клетки пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторы. Новообразованные сосуды обладают повышенной ломкостью, а также имеют извитое строение. В случае повреждения этих сосудов кровь скапливается в субретинальном пространстве, вызывая геморрагическую отслойку сетчатки, что в итоге приводит к образованию дисковидного фиброзного сосудистого рубца [58]. S. Ozdek и соавт. применяли ФДТ с целью лечения ХНВ у четырех детей, клиническая эффективность оценивалась с помощью флуоресцеиновой ангиографии и оптической когерентной томографии [59]. Все пациенты хорошо реагировали на ФДТ. Эффективность улучшения остроты зрения составила 80%. Повышение или стабилизация остроты зрения сохранялись в среднем в течение 25 ме-

сяцев наблюдения. Целью исследования A. Lipski и соавт. было определение терапевтического потенциала ФДТ с использованием вертепорфина у пациентов с ХНВ [60]. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность и переносимость ФДТ в группе пациентов с нарушением зрения. D. Süsskind и соавт. оценили эффективность ФДТ при лечении экссудативной ограниченной гемангиомы хориоидеи [61]. По результатам исследования авторы отметили улучшение остроты зрения у всех пациентов. В свою очередь, средняя толщина сетчатки была уменьшена. Доказано, что ФДТ является эффективной и безопасной процедурой при лечении экссудативной гемангиомы хориоидеи. Похожие результаты представили С. Yıldırım и соавт. в описании клинического случая 10-летней девочки с ХНВ, которая потеряла зрение на правый глаз. Авторы применяли ФДТ с вертепорфином. Улучшение остроты зрения до 80 % и рассасывание субретинальной жидкости наблюдалось уже через четыре месяца терапии [62]. Спустя один год наблюдения рецидивов заболевания не отмечалось. В свою очередь, в исследовании F. Giansanti и соавт., которое включало пять пациентов в возрасте 7–15 лет, проходивших лечение с помощью ФДТ, инфильтрация уменьшилась, и в пигментном эпителии сетчатки произошли атрофические изменения. Острота зрения была стабильной [63].

Синдром Штурге – Вебера – энцефалотригеминальный ангиоматоз, относящийся к наследственным нейрокожным синдромам (факоматозам). Поражения глаз встречаются в 30–70 % случаев и представлены нарушением формирования стенки капилляров конъюнктивы эписклеры и радужной оболочки, глаукомой, увеличением размеров роговицы, гемангиомой хориоидеи [64]. R. Nugent и соавт. описали клинический случай 6-летней девочки с синдромом Штурге –

Вебера, которую лечили с использованием ФДТ. В результате примененной терапии экссудат полностью рассосался в течение 3 месяцев после лечения [65]. M. Mauguet-Faÿsse и соавт. оценивали эффективность и безопасность ФДТ в комбинации с вертепорфином у детей и молодых людей с субфовеальной неоваскуляризацией хориоидеи [66]. В результате ФДТ повысилась острота зрения, сформировался сосудистый анастомоз и не наблюдалось никаких серьезных побочных эффектов. M.E. Farah и соавт. оценивали роль ФДТ с использованием вертепорфина в лечении субфовеальной неоваскуляризации хориоидеи при синдроме Фогта – Коянаги – Харады. Был проанализирован случай 9-летнего пациента, у которого полная регрессия поражения наблюдалась в течение одной недели после начала лечения [67].

#### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФДТ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ У ДЕТЕЙ**

Опухоли головного мозга, встречающиеся в педиатрической популяции, имеют значимые отличия от таковой у взрослых, что выражается главным образом в их локализации и гистопатологии. Подбор терапевтической тактики должен быть тщательно продуман, поскольку не все формы лечения, применяемые у взрослых пациентов, могут быть использованы у детей. На сегодняшний день имеются данные о применении ФДТ при детских онкологических заболеваниях как *in vitro*, так и *in vivo*. M. Schwake и соавт. оценивали противоопухолевую активность ФДТ *in vitro* на четырех различных клеточных линиях опухолей головного мозга, возникающих в детском возрасте. Авторы использовали диод с длиной волны 635 нм, время воздействия составляло 250 с. В качестве фотосенсибилизаторов использовались 5-ALA и протопорфирин. Результаты иссле-

дования показали уничтожение всех злокачественных клеток в исследуемых линиях [68]. M.H. Schmidt и соавт. проводили исследование с участием 20 пациентов с рецидивирующими злокачественными опухолями головного мозга, которые проходили лечение с использованием ФДТ [69]. В качестве фотосенсибилизатора использовался порфирин, в то время как источником света был светоизлучающий диод. У всех пролеченных пациентов наблюдалась стабилизация роста опухоли, которая оценивалась с помощью МРТ. P.J Lou и соавт. проанализировали интерстициальную ФДТ (введение препарата непосредственно в ткани). Клинические испытания подтвердили гипотезу о том, что интерстициальная ФДТ обеспечивает облегчение болевого синдрома при терминальных стадиях распространенного рака головы и шеи. Это вариант лечения, который стоит добавить к тем, что доступны при комплексных синдромах рака головы и шеи [70].

ФДТ является крайне перспективным методом для адьювантного лечения онкологических заболеваний. Одним из основных преимуществ ФДТ является низкое количество побочных эффектов, что особенно важно в терапии детей. ФДТ все чаще применяется у детей во всем мире с удовлетворительными результатами. Расширяющиеся исследования по применению ФДТ при опухолевых заболеваниях у детей дают возможность разработать эффективный метод адьювантной терапии и составляют основу для снижения необходимости хирургических вмешательств. Кроме того, ФДТ открывает перспективы увеличения выживаемости онкологических больных.

#### **ТРУДНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФДТ У ДЕТЕЙ**

Несмотря на неоспоримые преимущества, описанные нами выше, ФДТ может иметь определенные ограничения при применении

у детей. Одним из ограничений является выбор наименее токсичного фотосенсибилизатора, а также правильное титрование его дозы для каждого конкретного случая. Ввиду необходимости введения фотосенсибилизатора перед воздействием источника света пациент может давать разную реакцию на относительно длительный период ожидания, который может варьироваться от нескольких минут до нескольких дней. При глубоко расположенных поражениях фотосенсибилизатор вводят внутривенно, что может быть затруднительно, особенно у детей.

### ВЫВОДЫ

ФДТ является инновационным методом лечения новообразований и бактериальных инфекций. Основываясь на имеющихся данных, можно утверждать, что ФДТ позволяет сократить количество хирургических вмешательств и добиться наилучших результатов лечения. Все исследования и клинические случаи использования ФДТ в терапии различных заболеваний у детей, представленные в настоящем обзоре, продемонстрировали, что результаты лечения были лучше, чем при проведении стандартной терапии. Однако необходимо учитывать наличие определенных ограничений, включая трудности с подбором фотосенсибилизатора и его пути введения. На сегодняшний день ФДТ активно изучается в педиатрической популяции, однако остается много пробелов, которые требуют проведения дополнительных масштабных исследований.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК /

#### REFERENCES

1. Daniell M.D., Hill J.S. A history of photodynamic therapy. *Aust N Z J Surg.* 1991; 61 (5): 340–348. DOI: 10.1111/j.1445-2197.1991.tb00230.x.
2. Acedo P., Stockert J.C., Cañete M., Villanueva A. Two combined photosensitizers: a goal for more effective photodynamic therapy of cancer. *Cell Death Dis.* 2014; 5 (3): 1122. DOI: 10.1038/cddis.2014.77.
3. Dos Santos A.F., Terra L.F., Wailemann R.A., Oliveira T.C., Gomes V.M., Mineiro M.F., Meotti F.C., Bruni-Cardoso A., Baptista M.S., Labriola L. Methylene blue photodynamic therapy induces selective and massive cell death in human breast cancer cells. *BMC Cancer.* 2017; 17 (1): 194. DOI: 10.1186/s12885-017-3179-7.
4. Bozzini G., Colin P., Betrouni N., Nevoux P., Ouzzane A., Puech P., Villers A., Mordon S. Photodynamic therapy in urology: what can we do now and where are we heading? *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2012; 9 (3): 261–273. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2012.01.005.
5. Civantos F.J., Karakullukcu B., Biel M., Silver C.E., Rinaldo A., Saba N.F., Takes R.P., Vander Poorten V., Ferlito A. A Review of Photodynamic Therapy for Neoplasms of the Head and Neck. *Adv Ther.* 2018; 35 (3): 324–340. DOI: 10.1007/s12325-018-0659-3.
6. Коршунова О.В., Плехова Н.Г. Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2020; (4): 15–19. DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-15-19 / Korshunova O.V., Plekbova N.G. Photodynamic therapy in oncology: present and future. *Pacific Medical Journal* 2020; (4): 15–19. DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-15-19 (in Russian).
7. Kolarikova M., Hosikova B., Dilenko H., Barton-Tomankova K., Valkova L., Bajgar R., Malina L., Kolarova H. Photodynamic therapy: Innovative approaches for antibacterial and anti-cancer treatments. *Med Res Rev.* 2023; 43 (4): 717–774. DOI: 10.1002/med.21935
8. Батаев С.М., Циленко К.С., Осипов А.Н., Решетников А.В., Батаев А.С., Соусова С.П. Основы фотодинамической терапии, клиническая практика и перспективы

применения в детской хирургии. Обзор литературы. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2023; 12 (4): 461–472. DOI: 10.17816/psaic936 / Bataev S.M., Cilenko K.S., Osipov A.N., Resbetnikov A.V., Bataev A.S., Sosnova S.P. Fundamentals of photodynamic therapy, clinical practice and prospects of application in pediatric surgery. Literature review. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery. Anesthesiology and Resuscitation* 2023; 12 (4): 461–472. DOI: 10.17816/psaic936 (in Russian).

9. Церковский Д.А., Протопопович Е.Л., Ступак Д.С. Основные аспекты применения фотосенсибилизирующих агентов в фотодинамической терапии. Онкологический журнал. 2019; 13 (2): 79–99 / Tserkovskiy D.A., Prokopovich E.L., Stupak D.S. The main aspects of the use of photosensitizing agents in photodynamic therapy. *Oncological Journal* 2019; 13 (2), 79–99 (in Russian).

10. Kwiatkowski S., Knap B., Przystupski D., Saczko J., Kędzierska E., Knap-Czop K., Kotlińska J., Michel O., Kotowski K., Kulbacka J. Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother.* 2018; 106: 1098–1107. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.049.

11. Meulemans J., Delaere P., Vander Poorten V. Photodynamic therapy in head and neck cancer: indications, outcomes, and future prospects. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 27 (2): 136–141. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000521.

12. Mallidi S., Anbil S., Bulin A.L., Obaid G., Ichikawa M., Hasan T. Beyond the barriers of light penetration: strategies, perspectives and possibilities for photodynamic therapy. *Theranostics.* 2016; 6 (13): 2458–2487. DOI: 10.7150/thno.16183.

13. Pogue B.W., Elliott J.T., Kanick S.C., Davis S.C., Samkoe K.S., Maytin E.V., Pereira S.P., Hasan T. Revisiting photodynamic therapy dosimetry: reductionist & surrogate approaches to

facilitate clinical success. *Phys Med Biol.* 2016; 61 (7): 57–89. DOI: 10.1088/0031-9155/61/7/R57.

14. Сажнев Д.И., Андреев А.А., Остроушко А.П. Фотодинамическая терапия в хирургической практике. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2019; 12: 2: 141–146. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-2-141-146 / Sazhnev D.I., Andreev A.A., Ostroushko A.P. Photodynamic therapy in surgical practice. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery* 2019; 12: 2: 141–146. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-2-141-146 (in Russian).

15. Hodgkinson N., Kruger C.A., Abrahamse H. Targeted photodynamic therapy as potential treatment modality for the eradication of colon cancer and colon cancer stem cells. *Tumour Biol.* 2017; 39 (10): 1010428317734691. DOI: 10.1177/1010428317734691.

16. Zhao X., Li M., Sun W., Fan J., Du J., Peng X. An estrogen receptor targeted ruthenium complex as a two-photon photodynamic therapy agent for breast cancer cells. *Chem Commun.* 2018; 54: 7038–7041. DOI: 10.1039/C8CC03786H.

17. Stuchinskaya T., Moreno M., Cook M.J., Edwards D.R., Russell D.A. Targeted photodynamic therapy of breast cancer cells using antibody-phthalocyanine-gold nanoparticle conjugates. *Photochem Photobiol Sci.* 2011; 10 (5): 822–831. DOI: 10.1039/c1pp05014a.

18. Abrahamse H., Hamblin M.R. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem J.* 2016; 473 (4): 347–364. DOI: 10.1042/BJ20150942.

19. Girard C., Debu A., Bessis D., Blatière V., Dereure O., Guillot B. Treatment of Gorlin syndrome (nevroid basal cell carcinoma syndrome) with methylaminolevulinate photodynamic therapy in seven patients, including two children: interest of tumescent anesthesia for pain control in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27 (2): 171–175. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04538.x.



20. Oseroff A.R., Shieh S., Frawley N.P., Cheney R., Blumenson L.E., Pivnick E.K., Bellnier D.A. Treatment of diffuse basal cell carcinomas and basaloid follicular hamartomas in nevoid basal cell carcinoma syndrome by wide-area 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol.* 2005; 141 (1): 60–67. DOI: 10.1001/archderm.141.1.60.
21. Loncaster J., Swindell R., Slevin F., Sheridan L., Allan D., Allan E. Efficacy of photodynamic therapy as a treatment for Gorlin syndrome-related basal cell carcinomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2009; 21 (6): 502–508. DOI: 10.1016/j.clon.2009.03.004.
22. Salvio A.G., Requena M.B., Stringasci M.D., Bagnato V.S. Photodynamic therapy as a treatment option for multiple pigmented basal cell carcinoma: Long-term follow-up results. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021; 33: 102154. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.102154.
23. Hyun D.J., Seo S.R., Kim D.H., Yoon M.S., Lee H.J. Periungual Bowen's Disease in a 12-Year-Old Boy Treated with Photodynamic Therapy. *Pediatr Dermatol.* 2016; 33 (2): 82–83. DOI: 10.1111/pde.12753.
24. Xu M., Lin N., Li J., Jiang L., Zeng K. Photodynamic therapy as an alternative therapeutic option for pediatric condyloma acuminata: A case series. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018; 24: 179–181. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.09.010
25. Borgia F., Giuffrida R., Coppola M., Cannavò S.P. Successful photodynamic therapy in a pediatric patient with difficult warts. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (3): 13391. DOI: 10.1111/dth.13391.
26. Borgia F., Coppola M., Giuffrida R., Cannavò S.P. Excellent cosmetic result of daylight photodynamic therapy for facial flat warts in a child. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019; 26: 27–28. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.02.021.
27. Borgia F., Giuffrida R., Coppola M., Cannavò S.P. Successful photodynamic therapy in a pediatric patient with difficult warts. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (3): e13391. DOI: 10.1111/dth.13391.
28. Chun-Hua T., Li-Qiang G., Hua W., Jian Z., Si-Li N., Li L., Yi W., Can L., Xiao-Yan L., Guang-Hui W. Efficacy and safety of hemoporphin photodynamic therapy for port-wine stains in paediatric patients: A retrospective study of 439 cases at a single centre. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021; 36: 102568. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2021.102568.
29. Ding A., Li C., Zhang J. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of verruca plana: Report of 6 cases. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021; 35: 102438. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2021.102438.
30. Chen M., Xie J., Han J. Photodynamic therapy of condyloma acuminatum in a child. *Pediatr Dermatol.* 2010; 27 (5): 542–544. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2010.01279.x.
31. Бельшиева Т.С., Моисеенко Е. Лазерная терапия сосудистых образований кожи у детей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011; (3): 37–47 / Belysheva T.S., Moiseenko E. Laser therapy of vascular skin formations in children. *Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors* 2011; (3): 37–47 (in Russian).
32. Chun-Hua T., Li-Qiang G., Hua W., Jian Z., Si-Li N., Li L., Yi W., Can L., Xiao-Yan L., Guang-Hui W. Efficacy and safety of hemoporphin photodynamic therapy for port-wine stains in paediatric patients: A retrospective study of 439 cases at a single centre. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021; 36: 102568. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2021.102568.
33. Huang Y., Yang J., Sun L., Zhang L., Bi M. Efficacy of influential factors in hemoporphin-mediated photodynamic therapy for facial port-wine stains. *J Dermatol.* 2021; 48 (11): 1700–1708. DOI: 10.1111/1346-8138.16094.
34. Wang S., Lee L.Y., Liu S.X. Photodynamic therapy for port-wine stains in extremities: Report of 4 cases. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020; 30: 101781. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101781.

35. Xiao Q., Li Q., Yuan K.H., Cheng B. Photodynamic therapy of port-wine stains: long-term efficacy and complication in Chinese patients. *J Dermatol.* 2011; 38 (12): 1146–1152. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01292.x.
36. Cai H., Yang Q.Q., Ma C., Zou D.X., Wang Y.X., Sun P., Ju A.Q., Fang F., Gong S., Liu W. Photodynamic therapy in the treatment of xeroderma pigmentosum: A case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020; 30: 101761. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101761.
37. Li Y., Wang X., Liu Y., Tao J. Dermoscopy predicts outcome in hemoporphin-mediated photodynamic therapy of port-wine stains: A prospective observational study. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (6): 1765–1767. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.063.
38. Мишутина О.Л., Волченкова Г.В., Ковалева Н.С., Васильцова О.А., Фахрадова В.А. Фотодинамическая терапия в стоматологии (обзор литературы). *Смоленский медицинский альманах* 2019; (3): 102–111 / *Misbutina O.L., Volchenkova G.V., Kovaleva N.S., Vasil'cova O.A., Fabradova V.A.* Photodynamic therapy in dentistry (literature review). *Smolensk Medical Almanac* 2019; (3): 102–111 (in Russian).
39. Alsaiif A., Tabmassebi J.F., Wood S.R. Treatment of dental plaque biofilms using photodynamic therapy: a randomised controlled study. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2021; 22 (5): 791–800. DOI: 10.1007/s40368-021-00637-y.
40. Bargrizan M., Fekrazad R., Goudarzi N., Goudarzi N. Effects of antibacterial photodynamic therapy on salivary mutans streptococci in 5- to 6-year-olds with severe early childhood caries. *Lasers Med Sci.* 2019; 34 (3): 433–440. DOI: 10.1007/s10103-018-2650-2652.
41. Rosa E.P., Murakami-Malaquias-Silva F., Schalch T.O., Teixeira D.B., Horliana R.F., Tortamano A., Tortamano I.P., Buscariolo I.A., Longo P.L., Negreiros R.M., Bussadori S.K., Motta L.J., Horliana A.C.R.T. Efficacy of photodynamic therapy and periodontal treatment in patients with gingivitis and fixed orthodontic appliances: Protocol of randomized, controlled, double-blind study. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (14): 19429. DOI: 10.1097/MD.00000000000019429.
42. Luke-Marshall N.R., Hansen L.A., Shafirstein G., Campagnari A.A. Antimicrobial Photodynamic Therapy with Chlorin e6 Is Bactericidal against Biofilms of the Primary Human Otopathogens. *mSphere.* 2020; 5 (4): e00492-20. DOI: 10.1128/mSphere.00492-20.
43. Кисельникова Л.П., Күзнецова Г.И. Применение фотодинамической терапии при лечении гингивита в детском возрасте. *Клиническая стоматология* 2016; 2 (78): 4–8 / *Kiselnikova L.P., Kuznetsova G.I.* Application of photodynamic therapy in the treatment of gingivitis in childhood. *Clinical dentistry* 2016; 2 (78): 4–8 (in Russian).
44. Okamoto C.B., Motta L.J., Prates R.A., da Mota A.C.C., Gonçalves M.L.L., Horliana A.C.R.T., Mesquita Ferrari R.A., Fernandes K.P.S., Bussadori S.K. Antimicrobial Photodynamic Therapy as a Co-adjutant in Endodontic Treatment of Deciduous Teeth: Case Series. *Photochem Photobiol.* 2018; 94 (4): 760–764. DOI: 10.1111/php.12902.
45. Караков К.Г., Хачатурян Э.Э., Узденов М.Б., Узденнова Л.Х., Хачатурян А.Э., Еременко А.В., Уснунц Ю.К. Современный взгляд на антибактериальную обработку корневого канала с помощью лазерной фотодинамической терапии. *Проблемы стоматологии* 2019; 15 (1): 23–27. DOI: 10.18481/2077-7566-2018-15-1-23-27 / *Karakov K.G., Hachaturyan E.E., Uzdenov M.B., Uzdenova L.H., Hachaturyan A.E., Eremenko A.V., Usnunc YU.K.* A modern look at the antibacterial treatment of the root canal using laser photodynamic therapy. *Problemy stomatologii* 2019; 15 (1): 23–27. DOI: 10.18481/2077-7566-2018-15-1-23-27 (in Russian).
46. Pinheiro S.L., Schenka A.A., Neto A.A., de Souza C.P., Rodriguez H.M., Ribeiro M.C. Photodynamic therapy in endodontic treatment

of deciduous teeth. *Lasers Med Sci.* 2009; 24 (4): 521–526. DOI: 10.1007/s10103-008-0562-2.

47. *Malik N.K.A., Alkadbi O.H.* Effectiveness of mechanical debridement with and without antimicrobial photodynamic therapy against oral yeasts in children with gingivitis undergoing fixed orthodontic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020; 31: 101768. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101768.

48. *Ribeiro da Silva V.C., da Motta Silveira F.M., Barbosa Monteiro M.G., da Cruz M.M.D., Caldas Júnior A.F., Pina Godoy G.* Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018; 21: 115–120. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.11.010.

49. *de Sant'Anna G.* Photodynamic therapy for the endodontic treatment of a traumatic primary tooth in a diabetic pediatric patient. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2014; 8 (1): 56–60. DOI: 10.5681/joddd.2014.010.

50. *da Mota A.C., Gonçalves M.L., Bortolotto C., Olivani S.R., Salgueiro M., Godoy C., Altavista O.M., Pinto M.M., Horliana A.C., Motta L.J., Bussadori S.K.* Evaluation of the effectiveness of photodynamic therapy for the endodontic treatment of primary teeth: study protocol for a randomized controlled clinical trial. *Trials.* 2015; 16: 551. DOI: 10.1186/s13063-015-1086-2.

51. *Fekrazad R., Seraj B., Chiniforush N., Rokouei M., Mousavi N., Gbadimi S.* Effect of antimicrobial photodynamic therapy on the counts of salivary *Streptococcus mutans* in children with severe early childhood caries. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017; 18: 319–322. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.03.007.

52. *Alves L.V.G.L., Curylofo-Zotti F.A., Borsatto M.C., Salvador S.L.S., Valério R.A., Souza-Gabriel A.E., Corona S.A.M.* Influence of antimicrobial photodynamic therapy in carious lesion. Randomized split-mouth clinical trial in primary molars. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019; 26: 124–130. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.02.018.

53. *Potapchuk A.M., Almasbi V.M., Lomnitsky I.Y., Rusyn V.V., Hegedush V.* The use of photodynamic therapy in the treatment of dental caries in children of contaminated areas of the ecosystem of the upper tusa region. *Wiad Lek.* 2020; 73 (3): 483–488.

54. *Carvalho L.T., Belém F.V., Gonçalves L.M., Bussadori S.K., Paschoal M.A.B.* Chemo-mechanical and photodynamic approach in A deep dental cavity: A case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020; 32: 101954. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101954.

55. *Рябова М.А., Молодцова В.П., Портнов Г.В., Акопов А.Л.* Рецидивирующий респираторный папилломатоз с вовлечением легких и малигнизацией. *Пульмонология* 2022; 32 (2): 261–269. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-261-269 / *Ryabova M.A., Molodcova V.P., Portnov G.B., Akopov A.L.* Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement and malignancy. *Pulmonology* 2022; 32 (2): 261–269. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-261-269 (in Russian).

56. *Lieder A., Khan M.K., Lippert B.M.* Photodynamic therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (6): CD009810. DOI: 10.1002/14651858.CD009810.pub2.

57. *Shikowitz M.J., Abramson A.L., Steinberg B.M., DeVoti J., Bonagura V.R., Mullooly V., Nouri M., Ronn A.M., Inglis A., McClay J., Freeman K.* Clinical trial of photodynamic therapy with meso-tetra (hydroxyphenyl) chlorin for respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 131 (2): 99–105. DOI: 10.1001/archotol.131.2.99.

58. *Иойлева Е.Э., Белянина С.И.* Лечение хориоидальной неоваскуляризации, ассоциированной с друзами диска зрительного нерва. *Российская детская офтальмология* 2022; 3: 51–57 / *Ioyleva E.E., Belyanina S.I.* Treatment of choroidal neovascularization associated with optic disc druses. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya* 2022; 3: 51–57 (in Russian).

59. Ozdek S., Ozmen M.C., Tufan H.A., Gurelik G., Hasanreisoglu B. Photodynamic therapy for best disease complicated by choroidal neovascularization in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012; 49 (4): 216–21. DOI: 10.3928/01913913-20111004-01.
60. Lipski A., Bornfeld N., Jurklics B. Photodynamic therapy with verteporfin in paediatric and young adult patients: long-term treatment results of choroidal neovascularizations. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92 (5): 655–660. DOI: 10.1136/bjo.2007.134429.
61. Süsskind D., Inboffen W., Gelisken F., Völker M. Photodynamic therapy with double duration for circumscribed choroidal haemangioma: functional and anatomical results based on initial parameters. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 46 (5): 495–501. DOI: 10.1111/ceo.13096.
62. Yıldırım C., Çetin E.N., Yayla K., Avunduk A.M., Yaylalı V. Photodynamic therapy for unilateral idiopathic peripapillary choroidal neovascularization in a child. *Int Ophthalmol*. 2011; 31 (4): 333–335. DOI: 10.1007/s10792-011-9442-z.
63. Giansanti F., Virgili G., Varano M., Tedeschi M., Rapizzi E., Giacomelli G., Menchini U. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization in pediatric patients. *Retina*. 2005; 25 (5): 590–696. DOI: 10.1097/00006982-200507000-00009.
64. Ольшанская А.С., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Козина Е.В., Чешейко Е.Ю., Ильенков С.С., Цуприкова М.Е. Поражение органа зрения при синдроме Штурге-Вебера. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019; (2): 196–203 / *Olshanskaya A.S., Shnajder N.A., Dmitrenko D.V., Kozina E.V., Cheshejko E.YU., Penkov S.S., Cuprikova M.E.* Damage to the organ of vision in Sturge-Weber syndrome. *Zabajkalskij medicinskij vestnik* 2019; (2): 196–203 (in Russian).
65. Nugent R., Lee L., Kwan A. Photodynamic therapy for diffuse choroidal hemangioma in a child with Sturge-Weber syndrome. *J AAPOS*. 2015; 19 (2): 181–183. DOI: 10.1016/j.jaapos.2014.10.032.
66. Mauget-Fajssse M., Mimoun G., Ruiz-Moreno J.M., Quaranta-El Maftoubi M., De Laey J.J., Postelmans L., Soubrane G., Defauchy M., Leys A. Verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina*. 2006; 26 (4): 396–403. DOI: 10.1097/01.iae.0000238552.76412.ae.
67. Farah M.E., Costa R.A., Muccioli C., Guia T.A., Belfort R.Jr. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134 (1): 137–139. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01456-3.
68. Schwake M., Nemes A., Dondrop J., Schroeteler J., Schipmann S., Senner V., Stummer W., Ewelt C. In-Vitro Use of 5-ALA for Photodynamic Therapy in Pediatric Brain Tumors. *Neurosurgery*. 2018; 83 (6): 1328–1337. DOI: 10.1093/neuros/nyy054.
69. Schmidt M.H., Meyer G.A., Reichert K.W., Cheng J., Krouwer H.G., Ozker K., Whelan H.T. Evaluation of photodynamic therapy near functional brain tissue in patients with recurrent brain tumors. *J Neurooncol*. 2004; 67 (1–2): 201–207. DOI: 10.1023/b:neon.0000021804.50002.85.
70. Lou P.J., Jäger H.R., Jones L., Theodosy T., Bown S.G., Hopper C. Interstitial photodynamic therapy as salvage treatment for recurrent head and neck cancer. *Br J Cancer*. 2004; 91 (3): 441–446. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601993.
71. Yu W., Zhu J., Wang Y., Wang J., Fang W., Xia K., Shao J., Wu M., Liu B., Liang C., Ye C., Tao H. A review and outlook in the treatment of osteosarcoma and other deep tumors with photodynamic therapy: from basic to deep. *Oncotarget*. 2017; 8 (24): 39833–39848. DOI: 10.18632/oncotarget.
72. Маркичев Н.А., Елисеенко В.И., Алексеев Ю.В., Армичев А.А. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с применением фотосенсибилизатора хлоринового ряда. *Лазерная медицина* 2005;

9 (1): 16–19 / Markichev N.A., Eliseenko V.I., Alekseev YU.V., Armichev A.A. Photodynamic therapy of basal cell skin cancer with the use of a photosensitizer of the chlorin series. *Laser medicine* 2005; 9 (1): 16–19 (in Russian).

73. Esposito S., Garziano M., Rainone V., Trabattoni D., Biasin M., Senatore L., Marchisio P., Rossi M., Principi N., Clerici M. Immunomodulatory activity of pidotimod administered with standard antibiotic therapy in children hospitalized for community-acquired pneumonia. *J Transl Med*. 2015; 13: 288. DOI: 10.1186/s12967-015-0649-z.

74. Nicolò M., Desideri L.F., Vagge A., Traverso C.E. Current Pharmacological Treatment Options for Central Serous Chorioretinopathy: A Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020; 13 (10): 264. DOI: 10.3390/ph13100264.

75. Seitz G., Fuchs J., Schaefer J.F., Warmann S.W. Molecular imaging and photodynamic therapy in hepatoblastoma. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012; 4 (1): 487–492. DOI: 10.2741/e394.

76. Stefini A., Salzer S., Reich G., Horn H., Winkelmann K., Bents H., Rutz U., Frost U., von Boetticher A., Rubl U., Specht N., Kronmüller K.T. Cognitive-Behavioral and Psychodynamic Therapy in Female Adolescents With Bulimia Nervosa: A Randomized Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 56 (4): 329–335. DOI: 10.1016/j.jaac.2017.01.019.

**Финансирование.** Работа выполнена по инициативе авторов, без привлечения финансирования.

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

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Эффективность фотодинамической терапии в педиатрической практике / С.А. Осипов, М.А. Алиев, Н.А. Дарибаева, А.А. Муртазин, Ф.Л. Агаева, А.А. Хайруллина, К.С. Шалганова, А.А. Филиппова, В.В. Иксанова, М.А. Жиденко, Я.С. Салатов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 60–76. DOI: 10.17816/pmj41360-76

Please cite this article in English as: Osipov S.A., Aliev M.A., Daribaeva N.A., Murtazin A.A., Agaeva F.L., Khairullina A.A., Shalганova K.S., Filippova A.A., Iksanova V.V., Zhidenko M.A., Salatov Ya.S. The effectiveness of photodynamic therapy in pediatric practice. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 60-76. DOI: 10.17816/pmj41360-76

### Вклад авторов:

Осипов С.А. – разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов.

Алиев М.А. – разработка дизайна исследования, написание статьи.

Нуркаева А.С. – анализ данных, написание статьи.

Дарибаева Н.А. – получение данных, редактирование статьи.

Муртазин А.А. – написание статьи, анализ литературы.

Агаева Ф.Л. – интерпретация результатов, написание статьи.

Хайруллина А.А. – получение и анализ данных, редактирование статьи.

Шалганова К.С. – интерпретация результатов, редактирование статьи.

Филиппова А.А. – анализ данных, редактирование статьи.

Иксанова В.В. – получение данных, редактирование статьи.

Жиденко М.А. – получение данных, редактирование статьи.

Салатов Я.С. – получение данных, редактирование статьи.

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи, одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающей надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой ее части.

Поступила: 24.01.2024

Одобрена: 26.03.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Научный обзор  
УДК 616.36-003.826  
DOI: 10.17816/pmj41377-85

## НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

**Т.П. Шевлюкова<sup>1</sup>, И.А. Булатова<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup>Тюменский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация

## NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND PREGNANCY

**T.P. Shevlyukova<sup>1</sup>, I.A. Bulatova<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University,

<sup>2</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

В обзоре рассмотрены вопросы эпидемиологии, факторов риска, патогенетических механизмов неалкогольной жировой болезни печени при беременности. Описано влияние стеатоза печени и ожирения на течение и исход беременности, перинатальное состояние матери и плода. При беременности происходят колебания гормонального спектра, увеличение массы тела, что может влиять на развитие и прогрессирование стеатоза печени.

Женщинам репродуктивного возраста с метаболическим синдромом, ожирением до планируемой беременности требуется тщательное обследование и при необходимости оптимизация метаболического здоровья. Беременным женщинам с патологией печени показан динамический контроль и профилактика прогрессирования заболевания и ассоциированных с ним акушерских осложнений.

**Ключевые слова.** Печень, беременность, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение.

The issues of epidemiology, risk factors, and pathogenetic mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease during pregnancy are considered in the review. The impact of liver steatosis and obesity on the course and outcome of pregnancy, the perinatal state of the mother and fetus are described. Fluctuations in the hormonal spectrum, an increase in body weight, which can affect the development and progression of liver steatosis, occur during pregnancy. Women of reproductive age with metabolic syndrome, obesity require a thorough

© Шевлюкова Т.П., Булатова И.А., 2024

тел. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Шевлюкова Т.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института материнства и детства; Булатова И.А. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики].

© Shevlyukova T.P., Bulatova I.A., 2024

tel. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Shevlyukova T.P. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0002-7019-6630; Bulatova I.A. (\*contact person) – DSc (Medicine), Professor of the Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Department of Normal Physiology, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>].

examination and, if it is necessary, optimization of metabolic health before planning pregnancy. Pregnant women with liver pathology need dynamic control and prevention of disease progression and associated obstetric complications.

**Keywords.** Liver, pregnancy, non-alcoholic fatty liver disease, obesity.

## ВВЕДЕНИЕ

Жировая дистрофия печени довольно распространена при беременности и возникает при двух совершенно разных состояниях: неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и острой жировой дистрофии печени во время беременности. Распространенность НАЖБП увеличивается с каждым годом и регистрируется у 10–20 % женщин фертильного возраста [1; 2], 10–15 % беременных женщин [3], что связано с пандемией ожирения и увеличением возраста беременных женщин, особенно в западных странах. Ожидается, что в ближайшие годы число беременных женщин с ожирением печени увеличится [4]. При беременности происходят колебания гормонального спектра, увеличение массы тела, что может влиять на развитие и прогрессирование стеатоза печени [5]. Также обсуждаются вопросы диагностики и принципов коррекции НАЖБП у беременных, особенностей ведения беременности, родов и послеродового периода у этих женщин.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА НАЖБП ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

В последнее время отмечается рост акушерской и перинатальной патологии, обусловленной гепатоцеллюлярной недостаточностью. Патология гепатобилиарной системы встречается у женщин в 4,7 раза чаще, чем у мужчин, что ведёт к увеличению числа беременных с заболеваниями печени [6; 7]. Патология печени регистрируется у 3–5 % беременных и характеризуется многообразием этиологических форм, которые

делятся на две основные группы: поражения печени, вызванные самой беременностью (при неукротимой рвоте беременных, внутрипеченочный холестаза беременных, острая жировая дистрофия печени беременных, поражения печени при преэклампсии, эклампсии и HELLP-синдром), и заболевания печени, не обусловленные непосредственно беременностью (острые заболевания, развившиеся во время беременности, и хронические заболевания, которые предшествовали беременности, в том числе НАЖБП) [8; 9]. За последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению распространенности НАЖБП среди женщин [10], а также более резкий рост смертности, по сравнению с мужчинами [11].

НАЖБП ассоциировано с увеличением распространенности в популяции факторов риска, таких как метаболический синдром (МС), ожирение, сахарный диабет и дислипидемии [5]. У женщин МС развивается в 2,4 раза чаще, чем у мужчин [12], у женщин детородного возраста МС регистрируется в 7,6–15,7 % [13; 14], рост распространенности МС среди беременных женщин, по некоторым данным, за период с 1988 по 2015 г. составил с 3 до 42 % [15].

В последнее время проблема ожирения и избыточной массы тела, согласно данным ВОЗ, носит характер пандемии мировых масштабов. Ожидается, что к 2025 г. число страдающих ожирением в мире составит примерно 300 млн человек. Ожирение оказывает повреждающий эффект на каждый аспект репродуктивного здоровья, а во время беременности может иметь огромные последствия и повышает риск акушерских патологий, таких как гестационная гипертен-

зия, преэклампсия, гестационный диабет и преждевременные роды [16–18]. У одной из 5 женщин репродуктивного возраста ожирение имеет высокую социоэкономическую стоимость из-за повышенного риска материнских и неонатальных осложнений [19]. Установлено, что у беременных с ожирением гестационный сахарный диабет встречается достоверно чаще, независимо от типа жирового отложения. Висцеральный тип распределения жировой ткани ассоциируется с увеличением риска гестационного сахарного диабета у женщин с нормальной и избыточной массой тела [20; 21].

Дислипидемия регистрируется у 40–50 % населения и часто протекает бессимптомно [22]. Беременность изменяет липидные показатели уже с 12-й недели, вызывает физиологическую гиперлипидемию, которая может влиять на исход беременности [23]. По данным исследований, у всех беременных с ожирением в третьем триместре регистрируется дислипидемия с преобладанием атерогенной фракции липопротеидов и гипертриглицеридемия, у 12 % – гиперферментемия, у 52 % по данным УЗИ были выявлены признаки, характерные для стеатоза печени. При этом преждевременные и запоздалые роды достоверно чаще встречались в группе женщин с ожирением в сравнении с беременными с нормальным ИМТ [24]. Беременность изменяет липидные показатели с 12-й недели аменореи и вызывает физиологическую гиперлипидемию. Липидный профиль пациенток может влиять на акушерский исход. Существует повышенный риск гестационного диабета (33 %), преэклампсии (25 %) и гестационного холестаза [25–27].

Особенности МС затрудняют проведение ретроспективных исследований для определения вклада каждого метаболического фактора риска в развитие НАЖБП во время беременности. Необходимы проспек-

тивные исследования для выяснения связи между НАЖБП и специфическими для беременности признаками, а также оценки фактического влияния НАЖБП на исходы беременности [2].

### **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ НАЖБП И БЕРЕМЕННОСТЬ**

Патогенез НАЖБП на сегодняшний день рассматривается как сложный многофакторный процесс комбинации дисфункции жировой ткани с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, инсулинорезистентностью, активации липолиза, дислипидемии, нарушений печеночного клиренса липидов, окислительного стресса, митохондриальной и эндотелиальной дисфункцией, нарушений кишечной микробиоты [2; 14; 28–33].

Данных о том, что беременность может провоцировать развитие НАЖБП, на сегодняшний день нет, но доказано, что в патогенезе стеатоза печени при беременности имеют значение дисбаланс эстрогенов, увеличение веса и инсулинорезистентность (ИР) вследствие самой беременности, а также как результат ожирения до и во время беременности. Уровни лептина и инсулина прямо коррелируют со сроком гестации [2; 34]. Установлено, что в основе ИР у беременных с ожирением лежат провоспалительные процессы, так как висцеральная жировая ткань синтезирует провоспалительные цитокины, что приводит к развитию системного воспаления, изменению эндокринной и иммунной функций [35–37].

Есть данные, что выработка провоспалительных цитокинов у беременных женщин с ожирением может увеличиваться в жировой ткани, крови, плаценте и слизистых, в том числе кишечника, в котором регистрируется рост числа условно-патогенных микроорганизмов. Кишечная мик-



робиота участвует в метаболизме всего организма, влияя на энергетический баланс, метаболизм глюкозы и низкокодифференцированное воспаление, связанное с ожирением и соединенными с ним метаболическими нарушениями [38]. Количество микроорганизмов увеличивается с первого по третий триместр беременности. Высокие концентрации бактериоидов связаны с чрезмерным увеличением веса во время беременности [39].

Описаны механизмы патогенеза инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии, тромбофилии, на фоне хронической воспалительной реакции у беременных с ожирением [37]. Установлено, что во время беременности может наступить клиническая манифестация ранее бессимптомно протекающей НАЖБП [27].

### **Влияние НАЖБП на течение и исход беременности**

Ожирение и НАЖБП могут оказывать влияние на течение беременности, родовой и послеродовой периоды. Регистрируются такие осложнения, как прерывание беременности, преэклампсия, преждевременные роды, кровотечения, присоединение инфекций и повышается риск врожденных аномалий и смерти плода [14; 41–44].

Крупный метаанализ с участием пациенток фертильного возраста показал ассоциацию стеатоза печени с риском развития, невынашивания беременности, преэклампсии и эклампсии, гестационной гипертензии и сахарного диабета, преждевременных родов, кровотечения в послеродовом периоде [45–48]. Есть данные, что НАЖБП взаимосвязана с увеличением риска дефицита массы плода при рождении и более частым выполнением операции кесарева сечения. При

этом риск развития преэклампсии и гестационного диабета является повышенным у беременных при НАЖБП даже в отсутствии ожирения или избыточной массы тела [48]. Также наблюдается рост случаев быстрого развития цирроза печени в исходе НАЖБП [49] и более высокий риск развития этой патологии у младенцев, рожденных от матерей с НАЖБП [50; 51].

Патофизиологические механизмы влияния НАЖБП на перинатальное состояние матери и плода до конца не ясны. Есть мнение, что ИР, ассоциированная с НАЖБП, активирует симпатoadреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновые системы, приводит к дисфункции эндотелия, что может способствовать развитию гипертензии [52]. Развитие преэклампсии при НАЖБП и ожирении связывают с дисбалансом гормонов жировой ткани [53–55].

### **Выводы**

Структурно-функциональные изменения печени оказывают влияние на течение беременности и требуют своевременной адекватной коррекции. Женщинам фертильного возраста с МС и ожирением до планируемой беременности требуется тщательное обследование и при необходимости оптимизация метаболического здоровья.

Беременным женщинам с НАЖБП показан динамический контроль и профилактика прогрессирования заболевания и ассоциированных с ним акушерских осложнений. В комплекс профилактических мероприятий следует включать рекомендации по предотвращению избыточной прибавки веса во время беременности (диета и физические нагрузки), а также гепатотропные средства по показаниям. Надлежащее консультирование и наблюдение за пациентками со стеатозом печени или с риском его развития во время беременности могут

иметь значительные преимущества для здоровья матери и ребенка.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73–84.
2. *Hershtan M., Mei R., Kushner T.* Implications of nonalcoholic fatty liver disease on pregnancy and maternal and child outcomes. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2019; 15: 221–228.
3. *Yki-Jarvinen H.* Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 901–10.
4. *Azzaroli F., Mazzella G., Marchesini G. et al.* Fatty liver in pregnancy: a narrative review of two distinct conditions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 14 (2): 127–135.
5. *Ливзан М.А., Сыровенко М.И., Кролевец Т.С.* Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2023; 7 (5): 310–317. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9 / *Livzan M.A., Syrovenko M.I., Krolevets T.S.* Non-alcoholic fatty liver disease and women's health. breast cancer. *Medical Review* 2023; 7 (5): 310–317. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9 (in Russian).
6. *Новрузова Д.Р., Соснова Е.А.* Особенности состояния гепатобилиарной системы при физиологическом течении беременности и на фоне приема лекарственных препаратов. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева* 2018; 2 (5): 60–64. DOI: 10.18821/2313-8726-2018-5-2-60-64 / *Novruzova D.R., Sosnova E.A.* Features of the state of the hepatobiliary system during the physiological course of pregnancy and against the background of taking medications. *V.F. Snegirev Archive of Obstetrics and Gynecology* 2018; 2 (5): 60–64. DOI: 10.18821/2313-8726-2018-5-2-60-64 (in Russian).
7. *Allen A.M., Kim W.R., Larson J.J. et al.* The epidemiology of liver diseases unique to pregnancy in a US Community: a population-based study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14 (2): 287–94.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.08.022.
8. *Григоренко Е.И., Максимова Е.В., Кляритская И.Л.* Заболевания печени у беременных. *КТЖ* 2020; 2: 21–31 / *Grigorenko E.I., Maksimova E.V., Klaritskaya I.L.* Liver diseases in pregnant women. *KTZ* 2020; 2: 21–31 (in Russian).
9. *Пальгова Л.К., Мозговая Е.В., Жесткова Н.В. и соавт.* Болезни печени и беременность. Анализ актуальных клинических рекомендаций и собственный опыт. Часть первая. Болезни печени, связанные с беременностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018; 151 (3): 105–114 / *Palgova L.K., Mozgovaya E.V., Zbestkova N.V. et al.* Liver disease and pregnancy. Analysis of current clinical recommendations and own experience. Part one. Liver diseases associated with pregnancy. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2018; 151 (3): 105–114 (in Russian).
10. *Arshad T., Golabi P., Paik J. et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the female population. *Hepatology Commun.* 2019; 3 (1): 74–83. DOI: 10.1002/hep4.1285
11. *Paik J.M., Henry L., De Avila L. et al.* Mortality related to nonalcoholic fatty liver disease is increasing in the United States. *Hepatology Commun.* 2019; 3 (11): 1459–1471. DOI: 10.1002/hep4.1419
12. *Lee C., Tsenkova V.K., Boylan J.M. et al.* Gender differences in the pathways from childhood disadvantage to metabolic syndrome in adulthood: An examination of health lifestyles. *SSM Popul Health.* 2018; 4: 216–224.
13. *Szostak-Węgierek D., Waśkiewicz A., Piotrowski W. et al.* Metabolic syndrome and its

components in Polish women of childbearing age: a nationwide study [published correction appears in *BMC Public Health*. 2017; 18 (1): 15.

14. *Иванюк Е.С., Саликова С.П., Иванюк Г.Ю.* Метаболический синдром и беременность. Есть ли гастроэнтерологический след? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020; 183 (11): 74–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-74-79 / *Ivanyuk E.S., Salikova S.P., Ivanyuk G.Y.* Metabolic syndrome and pregnancy. Is there a gastroenterological trace? *Experimental and clinical gastroenterology* 2020; 183 (11): 74–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-74-79 (in Russian).

15. *Tavares H.P., Arantes M.A., Tavares S.B. et al.* Metabolic Syndrome and Pregnancy, Its Prevalence, Obstetrical and Newborns Complications. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015; 5 (11) 618–625.

16. *Poston L., Harthoorn L.F., van der Beek E.M.* Obesity in pregnancy: implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement. *Pediatr Res* 2011; 69 (2): 175–180.

17. *Hamsir F., As'ad S., Tabir A.M. et al.* Macro- and micronutrient of junk food and preeclampsia on pregnant women. *Open Access Maced J Med Sci* 2022; 10: 1–6.

18. *Gete D.G., Waller M., Mishra G.D.* Effects of maternal diets on preterm birth and low birth weight: a systematic review. *Br J Nutr* 2020; 123 (4): 446–461. DOI: 10.1017/S0007114519002897

19. *Jarvie E., Hauguel-de-Mouzon S., Nelson S.M. et al.* Lipotoxicity in obese pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clin. Sci. (Lond)*. 2010; 119 (3): 123–9. DOI: 10.1042/CS20090640

20. *Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П.* Значение висцерального ожирения в увеличении риска гестационного сахарного диабета у женщин в зависимости от индекса массы тела. Универси-

тетская медицина Урала 2018; 4 (15): 44–45 / *Chabanova N.B., Vasilkova T.N., Shevlyukova T.P.* The importance of visceral obesity in increasing the risk of gestational diabetes mellitus in women depending on body mass index. *Ural University Medicine* 2018; 4 (15): 44–45 (in Russian).

21. *Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Полякова В.А., Шевлюкова Т.П.* Оценка характера жировоголожения в динамике гестационного процесса по данным ультразвукового исследования. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2018; 1 (8): 129–136 / *Chabanova N.B., Vasilkova T.N., Polyakova V.A., Shevlyukova T.P.* Assessment of the nature of fat deposition in the dynamics of the gestational process according to ultrasound data. *Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics* 2018; 1 (8): 129–136 (in Russian).

22. *Haslam D.E., Peloso G.M., Herman M.A. et al.* Beverage consumption and longitudinal changes in lipoprotein concentrations and incident dyslipidemia in US adults: the Framingham heart study. *JAMA* 2020; 9 (5): e014083

23. *Jin W.-Y., Lin S.-L., Hou R.-L., Chen X.-Y., Han T., Jin Y. et al.* Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16 (1): 60.

24. *Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д.* Распространенность неалкогольной жирной болезни печени у беременных с ожирением. Акушерство. Гинекология. Репродукция 2012; 4 (6): 18–21 / *Makarov I.O., Borovkova E.I., Kazakov R.D.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in obese pregnant women. *Obstetrics. Gynecology. Reproduction* 2012; 4 (6): 18–21 (in Russian).

25. *El Jamaly H., Eslick G.D., Weltman M.* Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic fatty liver disease and the association with pregnancy outcomes. *Clin Mol Hepatol* 2022; 28 (1): 52–66.

26. *Cordivani J., Clotilde L., Michel B. et al.* Non-alcoholic steatohepatitis in pregnancy: a case report. *Bull Natl Res* 2023; 136. DOI: 10.1186/s42269-023-01110-0
27. *Sarkar M., Grab J., Dodge J.L. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *J Hepatol* 2020; 73 (3): 516–522.
28. Булатова И.А., Щёктова А.П., Карлышева К.Н. и соавт. Лептин, провоспалительные цитокины и функциональные печеночные тесты при метаболическом синдроме в сочетании с жировым поражением печени. *Пермский медицинский журнал* 2014; 2 (31): 86–91 / *Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Karlysheva K.N. et al.* Leptin, proinflammatory cytokines and functional liver tests in metabolic syndrome in combination with fatty liver disease. *Perm Medical Journal* 2014; 2 (31): 86–91 (in Russian).
29. Щёктова А.П., Кривцов А.В., Булатова И.А., Загородских Е.Б. Эндотелиальная дисфункция и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) при хронических заболеваниях печени. *Современные проблемы науки и образования* 2012; 2: 109 / *Shchekotova A.P., Krivtsov A.V., Bulatova I.A., Zagorodskikh E.B.* Endothelial dysfunction and polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene in chronic liver diseases. *Modern problems of science and education* 2012; 2: 109 (in Russian).
30. Щёктова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В. Клинико-диагностические проблемы фиброза/цирроза печени. *Пермский медицинский журнал* 2018; 5 (35): 98–107 / *Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Paducheva S.V.* Clinical and diagnostic problems of liver fibrosis/cirrhosis. *Perm Medical Journal* 2018; 5 (35): 98–107 (in Russian).
31. Булатова И.А., Щёктова А.П., Суздальцева К.Н. и соавт. Супероксиддисмутаза глутатионредуктаза при хроническом гепатите С и неалкогольной жировой болезни печени. *Фундаментальные исследования* 2014; 7: 455–459 / *Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Suzdaltseva K.N. et al.* Superoxide dismutase glutathione reductase in chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *Fundamental research* 2014; 7: 455–459 (in Russian).
32. Щёктова А.П., Булатова И.А. Роль васкулоэндотелиального фактора роста и его гена в патогенезе гепатобилиарной патологии. *Пермский медицинский журнал* 2020; 4 (37): 36–45 / *Shchekotova A.P., Bulatova I.A.* The role of vascular endothelial growth factor and its gene in the pathogenesis of hepatobiliary pathology. *Perm Medical Journal* 2020; 4 (37): 36–45 (in Russian).
33. Булатова И.А., Мифтахова А.М., Гуляева И.Л. Выраженность воспалительного синдрома и эндотелиальной дисфункции при стеатозе и фиброзе печени. *Пермский медицинский журнал* 2021; 4 (38): 54–62 / *Bulatova I.A., Miftakhova A.M., Gulyaeva I.L.* The severity of inflammatory syndrome and endothelial dysfunction in steatosis and liver fibrosis. *Perm Medical Journal* 2021; 4 (38): 54–62 (in Russian).
34. *Estes C., Razavi H., Loomba R. et al.* Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018; 67 (1): 123–133. DOI: 10.1002/hep.29466
35. *Salem S.Y., Kessous R., Pariente G. et al.* Obesity in pregnancy: whats next? Long-term cardiovascular morbidity in a follow-up period of more than a decade. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210 (1.): 45–68.
36. Тарасенко К.В., Мамонтова Т.В., Веснина Л.Э. Взаимосвязи инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с маркерами системного воспаления у беременных женщин с ожирением различной степени. *Охрана материнства и детства* 2014; 2: 48–51 / *Tarasenko K.V., Mamontova T.V., Vesnina L.E.* Interrelations of insulin resistance and hyperin-

sulinemia with markers of systemic inflammation in pregnant women with obesity of varying degrees. *Protection of motherhood and childhood* 2014; 2: 48–51 (in Russian).

37. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., и соавт. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология* 2017; 10: 12–8. DOI: 10.18565/aig.2017.10.12-18 / *Chabanova N.B., Mataev S.I., Vasilkova T.N., et al.* The role of systemic inflammation in the development of pregnancy complications in obese women. *Akusberstvo i ginekologiya* 2017; 10: 12–8. DOI: 10.18565/aig.2017.10.12-18 (in Russian).

38. Cani P.D., Osto M., Geurts L. et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut microbes*. 2012; 3: 279–288.

39. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K. et al. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 88: 894–899.

40. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н. и др. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология* 2017; 10: 12–18 / *Chabanova N.B., Mataev S.I., Vasilkova T.N. et al.* The role of systemic inflammation in the development of pregnancy complications in obese women. *Obstetrics and gynecology* 2017; 10: 12–18 (in Russian).

41. Santangeli L., Sattar N., Huda S.S. Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29 (3): 438–448.

42. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Winhofer-Stöckl Y. et al. Gestations diabetes (GDM) (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. 2019; 131 (1): 91–102.

43. Grieger J.A., Bianco-Miotto T., Grzeskowiak L.E. et al. Metabolic syndrome in preg-

nancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women. *PLoS Med*. 2018; 15 (12): e1002710.

44. Храмылев А.В. Метаболический синдром и беременность. Ожирение и метаболизм 2014; 2: 3–7 / *Kbromylev A.V.* Metabolic syndrome and pregnancy. *Obesity and metabolism* 2014; 2: 3–7 (in Russian).

45. De Souza L.R., Berger H., Retnakaran R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in early pregnancy predicts dysglycemia in mid-pregnancy: prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111: 665–670. DOI: 10.1038/ajg.2016.43

46. Koralegedara I.S., Warnasekara J.N., Dayaratne K.G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a significant predictor of gestational diabetes mellitus (GDM) and early pregnancy miscarriages—prospective study in Rajarata Pregnancy Cohort (RaPCo). *BMJ Open Gastroenterol* 2022; 9: e000831

47. Lee S.M., Kwak S.H., Koo J.N., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2019; 62 (2): 238–248.

48. Hagström H., Höjjer J., Ludvigsson J.F. et al. Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2016; 36 (2): 268–274.

49. Sarkar M., Djerboua M., Flemming J.A. NAFLD Cirrhosis Is Rising Among Childbearing Women and Is the Most Common Cause of Cirrhosis in Pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20 (2): e315–e318. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.022.

50. Sarkar M., Brady C.W., Fleckenstein J. et al. Reproductive Health and Liver Disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 73 (1): 318–365. DOI: 10.1002/hep.31559.

51. Shulman G.I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1131–1141. DOI: 10.1056/NEJMra1011035

52. Zhou M.-S., Schulman I.H., Zeng Q. Link between the renin– angiotensin system and insulin resistance: implications for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2012; 17 (5): 330–341

53. Park M.J., Lee D.H., Joo B.S. *et al.* Leptin, leptin receptors and hypoxia-induced factor-1 $\alpha$  expression in the placental bed of patients with and without preeclampsia during pregnancy. *Mol Med Rep.* 2018; 17 (4): 5292–5299.

54. Pérez-Pérez A., Toro A., Vilariño-García T. *et al.* Leptin action in normal and pathological pregnancies. *J Cell Mol Med.* 2018; 22 (2): 716–727.

55. Thagaard I.N., Hedley P.L., Holm J.C. *et al.* Leptin and Adiponectin as markers for preeclampsia in obese pregnant women, a cohort study. *Pregnancy Hypertens* 2019; 15: 78–83.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 16.10.2023

Одобрена: 01.03.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Шевлюкова, Т.П. Неалкогольная жировая болезнь печени и беременность / Т.П. Шевлюкова, И.А. Булатова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 77–85. DOI: 10.17816/pmj41377-85

Please cite this article in English as: Shevlyukova T.P., Bulatova I.A. Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 77-85. DOI: 10.17816/pmj41377-85

Научный обзор  
УДК 616.8-009.2  
DOI: 10.17816/pmj41386-97

## **ЦЕРВИКАЛЬНЫЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТОНИИ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ**

**Л.Р. Ахмадеева\***, **Д.И. Халилов**, **Н.Б. Ахмеров**, **М.И. Казиханова**,  
**А.Ф. Насибуллина**, **Э.М. Багиров**

*Башкирский государственный медицинский университет,  
г. Уфа, Российская Федерация*

## **CERVICAL MUSCULAR DYSTONIA. MODERN APPROACHES TO TREATMENT**

**L.R. Akhmadeeva\***, **D.I. Khalilov**, **N.B. Akhmerov**, **M.I. Kazikhanova**,  
**A.F. Nasibullina**, **E.M. Bagirov**

*Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation*

---

Цервикальная дистония – заболевание нервной системы, характеризующееся насильственными дискоординированными, патологическими позами головы и шеи. Поражая преимущественно трудоспособное население, заболевание приводит к социально-бытовой дезадаптации, что является актуальной проблемой. На сегодняшний день существует несколько подходов к лечению дистонии – консервативная фармакотерапия, ботулинотерапия и нейрохирургические вмешательства, такие как глубинная стимуляция головного мозга, радиочастотная абляция, фокусированный ультразвук, гамма-нож. Среди используемых подходов следует выделить наиболее эффективные тенденции, подходящие к условиям современного лечения дистоний.

Осуществлен анализ имеющейся литературы по исследуемой тематике из открытых статистических и информационных баз данных Web of Science, PUBMED, Movement Disorders Society; International Association of Parkinsonism and Related Disorders. Посредством компаративистского подхода отмечены пре-

---

© Ахмадеева Л.Р., Халилов Д.И., Ахмеров Н.Б., Казиханова М.И., Насибуллина А.Ф., Багиров Э.М., 2024  
тел. +7 919 155 43 17  
e-mail: Leila\_ufa@mail.ru

[Ахмадеева Л.Р. – профессор кафедры неврологии, доктор медицинских наук, профессор, ORCID: 0000-0002-1177-6424; Халилов Д.И. – студент V курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0000-2946-7710; Ахмеров Н.Б. – студент V курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0009-1176-6371; Казиханова М.И. – студентка V курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0004-2119-8228; Насибуллина А.Ф. – студентка V курса педиатрического факультета, ORCID: 0009-0006-2339-5182; Багиров Э.М. – студент III курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0002-2103-5635].

© Akhmadeeva L.R., Khalilov D.I., Akhmerov N.B., Kazikhanova M.I., Nasibullina A.F., Bagirov E.M., 2024  
tel. +7 919 155 43 17  
e-mail: Leila\_ufa@mail.ru

[Akhmadeeva L.R. (\*contact person) – DSc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Neurology, ORCID: 0000-0002-1177-6424; Khalilov D.I. – 5th-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0000-2946-7710; Akhmerov N.B. – 5th-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0009-1176-6371; Kazikhanova M.I. – 5th-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0004-2119-8228; Nasibullina A.F. – 5th-year Student of the Pediatric Faculty, ORCID: 0009-0006-2339-5182; Bagirov E.M. – 3rd-year Student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0002-2103-5635].

имущества и недостатки современных подходов и вмешательств, используемых при лечении цервикальных дистоний. Среди современных методов лечения цервикальных дистоний существует значительное количество подходов, совершенствующих методы помощи таким пациентам. Приведенный обзор позволил обобщить опыт их применения. Так же мы отметили существенный рост возможностей стереотаксических методик, используемых при лечении цервикальной дистонии.

**Ключевые слова.** Цервикальная мышечная дистония, фокусированный ультразвук, глубинная стимуляция мозга, радиочастотная абляция, гамма-нож, ботулинотерапия.

Cervical dystonia is a disease of the nervous system characterized by forcible dis-coordinated abnormal postures of the head and neck. There are several approaches to the treatment of dystonia: conservative drug treatment, botulinum therapy and neurosurgery. The latter includes deep brain stimulation, radiofrequency ablation, focused ultrasound, gamma knife. Literature data on this problem from open statistical and information databases such as Web of Science, PUBMED, Movement Disorders Society; International Association of Parkinsonism and Related Disorders were analyzed. Through a comparative approach, the advantages and disadvantages of modern approaches and interventions used in the treatment of cervical dystonia are noted. Among the modern methods of treating cervical dystonia, there are a large number of approaches that improve the methods of managing such patients. This review allowed us to summarize the experience of their application. A significant growth of abilities of stereotactic techniques used in the treatment of cervical dystonia was also noted.

**Keywords.** Cervical muscular dystonia, focused ultrasound, deep brain stimulation, radiofrequency ablation, gamma-knife, botulinum therapy.

## ВВЕДЕНИЕ

Цервикальная дистония (ЦД) – это распространенный неврологический синдром, который характеризуется непроизвольными сокращениями мышц шеи, приводящих к насильственным дискоординированным, скручивающим и повторяющимся движениям с неестественной патологической установкой позы головы и шеи, составляя до 50 % всех случаев фокальных дистоний (по данным Mark S. LeDoux, S. Fahn [1]). Распространенность ее в популяции составляет до 30–60 случаев на 100 000 населения [2]. Истинные патогенетические механизмы заболевания до сих пор не выяснены. Ряд авторов отводят роль аномалиям процессов торможения, сенсомоторной интеграции, нейронной пластичности и нарушениям работы кальциевых каналов [3].

Клинически цервикальная дистония классифицируется согласно рекомендациям EFNS-MDS по шкале спастической кривошеи Западного Торонто (TWISTRs) в за-

висимости от наличия экзогенного или наследственно-дегенеративного генеза на соответственно приобретенную и идиопатическую формы (последние связаны с мутациями в локусах генов семейства DYT) [4]. Среди моторных проявлений выделяются позные и акционные паттерны, включающие дистоническую установку головы и шеи (тортиколлис, латероколлис, антероколлис, ретроколлис, антерокапут, ретрокапут, латерокапут, тортикапут), дистонический тремор (обычно акционный тремор, не купирующийся в «нулевой точке»). Среди немоторных симптомов статистически значимо выделялись тревожно-депрессивные расстройства (48–53 % пациентов, больше среди женщин), болевой синдром в мышцах (97,5 % пациентов) [5; 6]. Также некоторые авторы выделяют диссомнию, когнитивные и эмоциональные нарушения, подчеркивая их первичную имплементированность в патогенез дистонии [7]. Патогномоничны специфические корригирующие жесты и движения



(в том числе при их представлении) как результат включения в патогенез сенсорного компонента [8; 9].

Лечение дистонии изначально состояло из физиотерапевтической и лекарственной терапии, включая центральные холинолитики, миорелаксанты, препараты бензодиазепинового ряда и леводопы. Прием пероральных препаратов обычно малоэффективен и сопровождается выраженными побочными явлениями, поэтому на сегодняшний день золотым стандартом лечения являются инъекции хемоденервирующих ботулотоксинов типа А (БТА), классическими примерами которых являются аботулотоксин, инкоботулотоксин и онаботулотоксин. Использование препаратов БТА показало значимое снижение баллов TWISTRIS в среднем от  $-12,9$  до  $-3,2$ , (соответственно на 4-й неделе и в конце цикла) с периодичностью инъекций в 3–4 месяца [10; 11]. Также описано их использование в лечении спастичности, депрессии, головных болей и других состояний [12; 13]. По данным Кохрейновского обзора ( $n = 1144$ ), при применении ботулотоксинов доказанное улучшение к исходному уровню TWISTRIS (в среднем  $43,5$ ) составляет от  $18,4$  до  $56\%$  (соответственно к 4-й неделе и к концу применения). При этом резюмируется, что частота неудовлетворительных результатов во многом зависит от анатомической верификации мышц, пораженных дистоническим паттерном, стартовой дозы препарата, уровнем комплаенса, наличием или отсутствием титра нейтрализующих антител.

Среди современных возможных путей, позволяющих улучшить результаты ботулинотерапии можно отметить использование комбинативного синергизма двух методов – ЭМГ-ассистирования и УЗИ-навигации (так называемый метод «двойного контроля»), так как до  $37\%$  неудачных случаев лечения зависит от неточной верификации целевых

мышц [14]. Методика позволяет значительно снизить частоту травматизации сосудисто-нервных пучков и повысить частоту точных инъекций, что достоверно повышает эффективность терапии [15; 16]. При этом установлено, что комбинация двух методов эффективнее каждой, взятой отдельно [17]. Также декларирован опыт проведения ботулинотерапии с помощью данных 18F-ФДГ- ПЭТ/КТ-навигации ( $n = 78$ ) с положительным ответом у  $50\%$  больных, редукцией симптоматики, оцененной с использованием шкалы TWISTRIS более чем на  $30\%$  (на  $15,0$  баллов соответственно). Достоинства ПЭТ-навигации дали возможность предсказывать ответ на терапию путем оценки степени гиперметаболизма в мышцах и визуализировать глубокие мышцы шеи [18]. «Функциональная изотопная навигация» открыла перспективы выполнения таргетного оперативного вмешательства по селективной денервации с миотомией в случае дистонии, рефрактерной к ботулинотерапии [19]. Согласно двойным рандомизированным исследованиям ( $n = 122$ ), использование  $Tc^{99m}$ -сестамиби ОФЭКТ также позволило идентифицировать пораженные мышцы с чувствительностью и специфичностью  $93,2$  и  $88,5\%$  соответственно. Доказано, что в отдаленном периоде визуализация позволила улучшить результативность с оценкой по шкале TWISTRIS до  $-4,86$  ( $95\%$  ДИ от  $-9,40$  до  $-0,32$ ;  $P = 0,036$ ) у пациентов, по сравнению с группой, где ботулотерапия проводилась классическим способом. Первый документированный опыт КТ-ассистирования с улучшением долгосрочных результатов лечения был приведен именно российскими авторами [20]. Проблему отсутствия у  $20\%$  больных выраженного эффекта W. Poewe et al. объясняют неодинаковой эффективностью различных дозировок (на примере плацебо), подтверждая лучшие результаты высоких стартовых

доз в начале терапии, однако стоит помнить о прецедентах общих реакций [21; 22]. Помимо этого, предлагаются методы комбинирования терапии препаратами БТА с венлафаксином, корригирующие в большей мере болевой синдром, комплаенс и показывающие положительную динамику лечения [23]. О.Р. Орловой и соавт. отмечено, что, помимо локального синаптотропного действия ботулотоксина, редукция немоторной симптоматики, в частности болевого синдрома, связана с дополнительными центральными афферентными механизмами, опосредованными ретроградным аксональным транспортом, обуславливающим влияние на сенсомоторный патогенетический компонент на сегментарном и надсегментарном уровне, что подтверждается с данными З.А. Заляловой и соавт. [7; 24]. Применение венлафаксина, по-видимому, усиливает данные эффекты на определенном уровне, однако стоит иметь в виду случай индуцирования им дистонических симптомов [25]. Известно, что от 39 до 83 % пациентов в течении цикла лечения испытывают снижение действия БТА и возврат симптомов в среднем на сроке 10,5 недели (при цикле в 12 недель), что ведет к снижению удовлетворенности результатами, низкому комплаенсу и, как следствие, отказу от продолжения терапии [26]. Так с течением времени теряется контроль за тяжестью заболевания, усугубляющего свою форму. Опубликовались работы с небольшим числом наблюдений о разной длительности эффекта разных форм препаратов БТА, что важно для подбора времени проведения последующей инъекции [27]. Ряд исследований отмечает, что субъективное улучшение качества жизни пациентов могут увеличить дополнительные инъекции в нижнюю косую мышцу [28]. Следует учитывать, что такая немоторная симптоматика, как хронический болевой синдром и тревожно-де-

прессивные расстройства (усугубляемые приемом алкоголя), часто сопутствующие ЦД, существенно влияют на субъективное восприятие эффективности ботулинотерапии, например пессимистично оценивая ее результаты [4; 29].

Несмотря на эффективность ботулинотерапии и значительный опыт её применения, у части пациентов стойкий контроль симптоматики заболевания не достигается либо развивается индивидуальная рефрактерность [30]. К тому же лечение не лишено значительных недостатков. К ним относятся необходимость периодических инъекций (каждые 3–4 месяца), неодинаковая эффективность при различных формах ЦД, например, при антероколлизе, ретроколлизе, шифте. До 46,5 % пациентов отказываются от терапии ввиду развития мышечной слабости, дисфагии, сухости во рту и головной боли [31]. Это приводит к рассмотрению нейрохирургических вмешательств в тактике ведения пациентов с ЦД.

Первые хирургические операции, датируемые XIX в., обычно включали заднюю ризотомию по Foerster, одно- или двустороннюю перерезку двигательных или чувствительных корешков или декомпрессию добавочного нерва [32]. Они использовались лишь ограниченно в связи с такими известными осложнениями, как высокая летальность, и наряду с этим, низкой эффективностью. Опыты W. Hess и R. Hassler, использовавших функциональную паллиотомию в области H1-поля Фореля и таламотомию в проекции вентрооральных, вентроинтермедиальных ядер и внутреннего ядра бледного шара (GPi), открыли эру стереотаксических вмешательств при дистониях [33].

### **DEEP BRAIN STIMULATION (DBS)**

Это глубокая стимуляция мозга – широко распространенное в настоящее время ин-

вазивное имплантационное вмешательство для высокочастотной хронической стимуляции при фокальных, сегментарных, цервикальных и генерализованных дистониях. Оно подразумевает наличие подкожного стимулятора, устанавливаемого на переднюю грудную стенку, воздействуя на интересующую мишень путем ингибирующей стимуляции, а также посредством воздействия на A1-аденозиновые рецепторы, десинхронизируя патологическую импульсацию ядер, при этом позволяя осуществлять коррекцию подаваемых частот и частично управлять симптоматикой заболевания. Также посредством нейромодулятивного эффекта происходит локальное изменение метаболизма, что осуществляет терапевтическое воздействие за счет влияния на процессы нейропластичности. Основной мишенью для цервикальной дистонии является паллидоталамический тракт (ПТТ), вентроинтермедиальное ядро (Vim) (при дистоническом треморе) и вентрооральное (Vo).

В ретроспективных исследованиях, проведенных в 2012 г., описан анализ положительных ответов после процедуры DBS-GPi по поводу первичной идиопатической сегментарной дистонии через 6 месяцев, 3 и 5 лет соответственно у 83; 94 и 81 % взрослых пациентов ( $n = 40$ ) с редукцией симптоматики согласно шкале оценки Берка – Фан – Марсдена (Burke – Fahn – Marsden Dystonia Rating Scale, BFMDRS или BFM) на 54,5; 49,4 % [34]. Упомянутый анализ также включал материалы французского многоцентрового исследования (Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie, SPIDY) ( $n = 31$ ). Они включали соответствующий ответ после операции 67 и 60 % за сравнимые 3 и 5 лет наблюдения и регресс симптомов дистонии на 44,8 % в первые 6 месяцев и на 67,0 % к концу срока долгосрочного наблюдения. По тем же шкалам другие авторы получали улучшение результатов

лечения, оцененные по количественным шкалам на 69 и 79 % соответственно [35].

В работах, сравнивающих результаты подвергшихся DBS-вмешательству ( $n = 102$ ) пациентов, приводилось улучшение, оцениваемое как минимум на 20 % от исходной по двигательной части шкалы оценки кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS) [36]. В совокупности с показателями выраженности болевого синдрома и относительным уменьшением выраженности ЦД по данным других подшкал и проведенным сравнительным доказательством эффективности с DBS-имитацией результаты позволяют приводить данное исследование как клинически успешное. Сообщаемые авторами осложнения от двусторонней имплантации включают уже меньшую долю затронутых пациентов от общего количества (36 %), но, помимо прочего, дополняются послеоперационным инсультом и гемипарезом. При сравнительном анализе результатов 24 неконформных работ ( $n = 532$ ) с пациентами соотносимого возраста и длительностью наблюдения можно сделать вывод об эффективности вмешательства, так как уменьшение медианы по шкале BFMDRS на 58,6 % отмечено через 6 месяцев (с наибольшим эффектом в 51,8 % у оперированных с первично генерализованными и фокальными цервикальными формами) и 65,2 % – через 3 года соответственно (40 и 70 % аналогично для шкалы TWSTRS) [37]. В осложнениях, перечисленных в приведенных работах, присутствовали как корригируемые (перелом электродов, технические неисправности), так и другие осложнения в виде кровотечения, тем не менее необходимо учитывать сравнительно меньшую долю дизартрии и дисфагии при экстраполяции их частот на спектр осложнений паллидотомий. Как и в предыдущих работах, указывалось на необходимость тща-

тельного подбора пациентов, так как имеется сильная связь между молодым возрастом, дебютом и тяжестью состояния по анализируемым шкалам. В последних аналитических обзорах по цервикальным дистониям выделяются статьи, сравнивающие применение GPi и воздействие на субталамические (STN) ядра. Но если сравнить результативность операций (при этом экстраполируя метадаанные на 2020 г.) с редукцией симптоматики по шкале Западного Торонто, то по полученным данным в 59 и 60 % можно сделать вывод об их одинаковой эффективности. DBS зарекомендовала себя как методика, предоставляющая возможность корригирования настраиваемых параметров индивидуально каждому пациенту с последующим регулированием клинических симптомов в динамике. Как правило, клинические фенотипы латероколлис и тортикоколлис наиболее благоприятны в плане ответа на стимуляцию, в то время как реткоколлис и шифт-формы имеют весьма спорный прогноз, поскольку в вышеперечисленных работах присутствуют указания на осложнения, возникающие с достаточно большой частотой.

Основные недостатки DBS – это необходимость периодической замены или подзарядки батарей электростимулятора в зависимости от величины устанавливаемых частот, необходимость подбора программы стимуляции, инвазивность процедуры, дороговизна необходимого оборудования и установка инородных имплантов, не исключая таких осложнений, как 0,4%-ная летальность. Это вызывает смешанное отношение к результатам данной методики ряда авторов.

### **РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛЯЦИЯ (RADIOFREQUENCY ABLATION, RFA)**

Это медицинская процедура, представляющая собой малоинвазивную методику,

в основе которой лежит передача с помощью игольчатого зонда радиочастотного переменного тока в различные анатомические структуры с последующей необратимой их деструкцией. Суть метода состоит в создании очага поражения с помощью тепла через внутрочерепной изолированный электрод (за исключением острия). Электрическое поле между двумя контактами электродов колеблется и заставляет рядом расположенные ионы в среде электролита перемещаться назад и вперед в пространстве с той же частотой. Ткани нагреваются посредством трения, возникающего в результате радиочастотных колебаний ионов, что приводит к нагреву ткани и индуцирует повреждение интересующей области. Мишенью при операциях, проводимых посредством RFA, являются такие структуры, как вентрооральное, вентроинтермедиальное ядро, палидоталамический тракт и GPi. Представлены результаты лечения пациентов с первичной дистонией с помощью RFA после односторонней паллидотомии и контралатеральной паллидоталамической трактотомии, где приводимые результаты в 6-месячной динамике, оцененные с применением шкалы BFMDRS, показывали уменьшение симптоматики на 88,6 % [38]. Авторы резюмировали решающую роль двусторонней абляции, помимо нескольких исключений, как, например, ларингеальные симптомы, упоминая опыт предыдущих работ с достигнутым результатом редукции баллов по шкале BFMDRS через 6 месяцев, 5 и 10 лет соответственно на 70,5; 45,7 и 31,1 %. Были описаны случаи цервикальных дистоний, симптоматика которых регрессировала вместе с болевым синдромом до 90 %, при этом полностью нивелировалась необходимость иной поддерживающей терапии [39]. В последнее время сообщается о нескольких актуальных исследованиях с КТ-наведением. Одно из них приводилось как вариант успешного лече-

ния с редукцией симптоматики, оцененной по BFMDRS на 77,4 % [40].

Однако при анализе данных немногочисленных вмешательств заявляются эпизоды парезов лица ввиду локального воздействия на прилежащие мишени. Среди частых осложнений RFA описываются внутримозговые кровоизлияния, повреждения рядом расположенных структур непосредственно во время процедуры, высокий риск хирургического инфицирования. Методика RFA представляет собой альтернативу лечению цервикальных дистоний при противопоказаниях к проведению DBS.

### **ГАММА-НОЖЕВАЯ АБЛЯЦИЯ (ГКА)**

Это радиохирургическая процедура с использованием изотопа кобальта-60, испускающего известное количество пучков гамма-излучения, сходящихся в интересующей мишени с высокой точностью. Методика использует ионизирующее излучение без необходимости установки инвазивных электродов, тем самым снижая риски инфекционных осложнений. В изоцентре пучки создают высокую суммарную дозу облучения, корректируемую за счет разных по размерам коллиматоров и секторов, обуславливая высокую точность наведения посредством системы Elekta. Механизм абляционного действия заключается в повреждающем действии на ДНК таргетной клетки и создании очага радиационного некроза. Это позволило успешно применять методику в нейроонкологии. Опубликовано сравнительно небольшое число случаев лечения дистоний с применением данного подхода. Однако приводится обобщенный обзор применения ГКА у 16 пациентов, из которых только 30 % получили значимое улучшение [41]. Данные результаты недостаточны чтобы отдавать предпочтение терапии гамма-ножом, но у определенных групп па-

циентов, в частности с коагулопатиями, сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пожилых больных, она может быть вариантом выбора.

### **ФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК ПОД МАГНИТОРЕЗОНАНСНЫМ НАВЕДЕНИЕМ (MRGFUS)**

Наибольший акцент сегодня сосредоточен на применении методики фокусированного ультразвука под магниторезонансным наведением (MRGFUS) – это технология неинвазивного ультразвукового хирургического вмешательства без использования ионизирующего излучения и инородных имплантов. Она позволяет создавать очаг термоабляции с прецизионностью до 1 мм путем фокусирования пучков высокоинтенсивной ультразвуковой энергии под МР-наведением через костную ткань, достигая глубоко лежащие ядра и структуры, создавая термоабляционный и кавитационный эффект. Данный метод подразумевает поэтапное воздействие на выбранную область субтерапевтическими терапевтическими температурами (45° и 55–60 °С соответственно, под контролем МР-термометрии), результатом чего является сформированная зона коагуляционного некроза. Особенностью метода также является постоянный мониторинг симптоматики пациента, находящегося при этом в сознании весь период операции.

Несмотря на небольшое количество работ, посвященных высокоинтенсивному ультразвуку, был представлен ретроспективный анализ результатов лечения 13 больных с цервикальной дистонией. В работе декларировано снижение баллов TWSTRS с 22 перед лечением до 6 баллов после. При этом у 4 пациентов была использована двусторонняя Vo-таламотомия с РТТ-томией, у остальных же, в зависимости от домини-

рующих симптомов, была подобрана одна мишень или комбинация. В общей сложности достигнуто улучшение на 70,6 % [42]. Серьезных осложнений, связанных с проведенной операцией, при этом отмечено не было, помимо одного случая с регрессировавшей через три недели логореей и микрографией. В 2017 г. сообщалось о 6-месячном наблюдении 3 излеченных пациентов с цервикальной дистонией и дистоническим тремором [43]. Применением ультразвуковой термокоагуляции Vim-ядра с картированием по Mogen достигнуто снижение баллов по шкале BFMDRS в среднем с  $15,0 \pm 3,0$  до  $8,0 \pm 2,0$  на фоне незначительной парестезии губы, регрессировавшей до завершения исследования.

Помимо таких противопоказаний к операции, как избыточная толщина костей черепа из-за аберрации лучей и чрезмерного нагрева тканей, есть существенная привязанность главным образом к глубинным структурам мозга, поскольку при этом точность фокусировки снижается. Из недостатков стоит упомянуть и небольшое количество уполномоченных центров, занимающихся MRgFUS, вследствие дороговизны их изначального открытия.

## Выводы

Дистония остается актуальной проблемой, подразумевающей различные методы лечения. Эффективность проводимой ботулинотерапии, несомненно, зависит от точности внутримышечного введения, что во многом было усовершенствовано различными методами навигации и мониторинга. Индивидуальный подбор дозировок и цикла инъекций с коррекцией болевого синдрома и эмоционального фона пациента позволяет повысить уровень комплаенса и, возможно, замедлить прогрессирование цервикальной дистонии. Наличие рефрактерного

к ботулинотерапии течения этой формы дистонии вынуждает прибегнуть к хирургическому арсеналу – от радиочастотной и гамма-ножевой абляции, глубинной стимуляции головного мозга до использования фокусированного ультразвука. Среди современных вмешательств прочные позиции занимает DBS как наиболее изученный инвазивный метод с дополнительными эффектами от производимой стимуляционной терапии при соотносимых результатах редукции дистонических паттернов. При сравнении неинвазивных методик наилучшие показатели были достигнуты при помощи MRgFUS, что подтверждено в работах, показавших большую эффективность и меньшую погрешность позиционирования, чем при использовании RFA. Нельзя не отметить небольшое количество задокументированных случаев лечения цервикальных дистоний методом MRgFUS, связанное скорее с небольшим периодом клинического использования ввиду новшества методики. Стоит учитывать, что при наличии показаний не исключается применение GKA и RFA, которые могут быть эффективны у определенных групп пациентов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *LeDoux M.S.* Dystonia: phenomenology. *Parkinsonism and related disorders* 2012; 18 (1): S162-S164.
2. *Ахмадеева Л.Р. и др.* Использование ботулинического нейротропина типа а в лечении фокальных мышечных дистоний. *Медицинский вестник Башкортостана* 2017; 12 (4): 63–65 / *Abmadeeva L.R. i dr.* The use of botulinum neuroprotein type A in the treatment of focal muscular dystonia. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* 2017; 12 (4): 63–65 (in Russian).

3. Мунасилова С.Э., Залялова З.А., Терехова А.А. Этиологические и патогенетические механизмы формирования мышечных дистоний. *Практическая медицина* 2023; 21 (3) / *Munasipova S.Je., Zaljalova Z.A., Terebova A.A.* Etiological and pathogenetic mechanisms of muscle dystonia formation. *Prakticheskaja medicina* 2023; 21 (3) (in Russian).
4. Залялова З.А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова* 2013; 113 (3): 85–9 / *Zaljalova Z.A.* Modern classifications of muscular dystonia, treatment strategy. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. SS Korsakova* 2013; 113 (3): 85–9 (in Russian).
5. Дружинина О.А., Жукова Н.Г., Шперлинг Л.П. Качество жизни при цервикальной дистонии. *Бюллетень сибирской медицины* 2020; 19 (1): 43–49. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-43-49 / *Druzhinina O.A., Zhukova N.G., Shperling L.P.* Quality of life at cervical dystonia. *Bulletin of Siberian Medicine* 2020; 19 (1): 43–49. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-43-49 (in Russian).
6. Дружинина О.А. и др. Цервикальная дистония: немоторные аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2020; 12 (3): 69–74 / *Druzhinina O.A. i dr.* Cervical dystonia: non-motor aspects. *Nevrologija, nejpripsihiatrija, psibosomatika* 2020; 12 (3): 69–74 (in Russian).
7. Хаятова З.Г., Залялова З.А. Клинические варианты аффективных, диссомнических и двигательных проявлений краниоцервикальной дистонии (обзор литературы). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева* 2020; 2: 47–56 / *Hajatova Z.G., Zaljalova Z.A.* Clinical variants of affective, dyssomnic and motor manifestations of craniocervical dystonia (literature review). *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psibologii imeni V.M. Behтерева* 2020; 2: 47–56 (in Russian).
8. Орлова О.Р. Фокальные дистонии: современные подходы к диагностике и возможности ботулинотерапии. *Нервные болезни* 2016; 4: 3–12 / *Orlova O.R.* Focal dystonia: modern approaches to diagnosis and the possibilities of botulinum therapy. *Nervnye bolezni* 2016; 4: 3–12 (in Russian).
9. Schramm A., Classen J., Reiners K., Naumann M. Characteristics of sensory trick-like manoeuvres in jaw-opening dystonia. *Mov. Disord.* 2007. 22. (3). 430–433.
10. Simpson D.M. et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86 (19): 1818–1826.
11. Trosch R.M., Misra V.P., Maisonobe P., Om S. Impact of abobotulinumtoxinA on the clinical features of cervical dystonia in routine practice. *Clin Park Relat Disord.* 2020; 3: 100063. DOI: 10.1016/j.prdoa.2020.100063.eCollection 2020.
12. Ахмадеева Л.Р. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения. *РМЖ* 2016; 24 (7): 411–419 / *Abmadeeva L.R. i dr.* Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of tension headaches. *RMZh.* 2016; 24 (7): 411–419 (in Russian).
13. Ахмадеева Л.Р., Деревянко Х.П. Использование препаратов ботулинического токсина типа А в неврологической практике не по инструкции. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2018; 2 (62): 195 / *Abmadeeva L.R., Derevjanko H.P.* The use of drugs of botulinum toxin type A in neurological practice not according to the instructions. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicejskoj akademii* 2018; 2 (62): 195 (in Russian).
14. Erro R., Picillo M., Pellecchia M.T., Barone P. Improving the Efficacy of Botulinum Toxin

for Cervical Dystonia: A Scoping Review. *Toxins* 2023; 15, 391. DOI: 10.3390/toxins15060391

15. *Salazar G., Ferreira S., Fragoso M. et al.* Ultrasound and Electromyography as Guidance Tools for the Botulinum Toxin Therapy. *J. Behav. Brain Sci.* 2021; 11 (2): 49–57.

16. *O'Brien CF.* Injection Techniques for Botulinum Toxin Using Electromyography and Electrical Stimulation. *Muscle Nerve.* 1997; 6: S176-80. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(1997)6+<176::AID-MUS12>3.0.CO;2-4

17. *Tijssen M.A.J. et al.* Descending control of muscles in patients with cervical dystonia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2002; 17 (3): 493–500.

18. *Kwon H.R., Lee H., Sung D.H., Choi J.Y.* Therapeutic Efficacy and Prediction of 18F-FDG PET/CT-Assisted Botulinum Toxin Therapy in Patients With Idiopathic Cervical Dystonia. *Clin Nucl Med.* 2022; 47 (12): e725-e730. DOI: 10.1097/RLU.0000000000004383. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36342802.

19. *Miura I. et al.* Myotomy and Selective Peripheral Denervation Based on 18F-FDG PET/CT in Intractable Cervical Dystonia: A Case Report. *NMC Case Report Journal* 2023; 10: 99–102.

20. *Мокина Т.В., Павлов Ю.И., Залялова З.А.* Возможности применения компьютерной томографии в лечении комплексной цервикальной дистонии ботулиническим токсином типа А. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2016; 8 (2): 68–73 / *Mokina T.V., Pavlov Ju. I., Zaljalova Z.A.* Possibilities of using computed tomography in the treatment of complex cervical dystonia with botulinum toxin type A. *Neurologija, neropsihiatrija, psibosomatika* 2016; 8 (2): 68–73 (in Russian).

21. *Залялова З.А.* Высокие технологии в лечении экстрапирамидных заболеваний. *Врач* 2010; 3: 5–10 / *Zaljalova Z.A.* High tech-

nologies in the treatment of extrapyramidal diseases. *Vrach* 2010; 3: 5–10 (in Russian).

22. *Poewe W. et al.* Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA liquid formulation in cervical dystonia: A randomized-controlled trial. *Movement Disorders* 2016; 31 (11): 1649–1657.

23. *Салохина Н.И., Нодель М.Р., Толмачева В.А.* Цервикальная дистония: пути достижения долгосрочного эффекта лечения и улучшения качества жизни больных. *Российский неврологический журнал.* 2023; 28 (4): 16–23. DOI: 10.30629/2658-7947-2023-28-4-16-23 / *Saloubina, N.I., Nodel M.R., Tolmacheva V.A.* Cervical dystonia: ways to achieve long-term treatment effects and improve patients' quality of life. *Russian neurological journal* 2023; 28 (4): 16–23 (in Russian).

24. *Залялова З.А., Абдулгалимова Д.М.* Болевой синдром до и после применения Диспорта у пациентов со спастической кривошеей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010; 110 (11–2): 62–65 / *Zaljalova Z.A., Abdugaliyeva D.M.* Pain syndrome before and after the use of Dysport in patients with spastic torticollis. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. SS Korsakova* 2010; 110 (11–2): 62–65.

25. *Fonseca L., Rodrigues M., Machado A.* Psychogenic movement disorder after a venlafaxine-induced dystonia. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society.* 2010; 25 (4): 506–507. DOI: 10.1002/mds.22910. PMID: 20014065.

26. *Samotus O., Jog M.* Conversion to abobotulinumtoxinA increases waning time and efficacy for cervical dystonia. *Movement Disorders Clinical Practice* 2023.

27. *Esquenazi A. et al.* Duration of symptom relief between injections for AbobotulinumtoxinA (Dysport®) in spastic paresis and cervical dystonia: Comparison of



evidence from clinical studies. *Frontiers in neurology* 2020; 11: 576117.

28. *Bessemer R.A., Jog M.* Botulinum Toxin Injections to the Obliquus Capitis Inferioris Muscle for Dynamic Cervical Dystonia Improves Subjective Patient Outcomes. *Toxins* 2024; 16: 76. DOI: 10.3390/toxins16020076.

29. *Дружинина О.А., Жукова Н.Г., Шперлинг Л.П.* Немоторные состояния у пациентов с цервикальной дистонией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020; 120 (10): 7–13 / *Druzhinina O.A., Zbukova N.G., Shperling L. P.* Non-motor conditions in patients with cervical dystonia. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* 2020; 120 (10): 7–13 (in Russian).

30. *Simpson D.M. et al.* Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86 (19): 1818–1826.

31. *Erro R., Picillo M., Pellecchia M.T., Barone P.* Improving the Efficacy of Botulinum Toxin for Cervical Dystonia: A Scoping Review. *Toxins* 2023; 15: 391. DOI: 10.3390/toxins15060391.

32. *Попов В.А., Томский А.А., Гамалея А.А., Седов А.С.* История изучения патогенеза и хирургического лечения цервикальной дистонии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020; 120 (7): 128–133 / *Popov V.A., Tomskij A.A., Gamaleja A.A., Sedov A.S.* History of the study of the pathogenesis and surgical treatment of cervical dystonia. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* 2020; 120 (7): 128–133 (in Russian).

33. *Hassler R., Hess W.R.* Experimental and anatomic studies of rotatory movements and their control mechanisms. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 1954; 192: 488–526. DOI: 10.1152/jn.1962.25.4.455

34. *Volkman J. et al.* Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *The Lancet Neurology* 2012; 11 (12): 1029–1038.

35. *Vidailhet M. et al.* Deep brain stimulation for dystonia. *Handbook of Clinical Neurology* 2013; 116: 167–187.

36. *Volkman J. et al.* Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2014; 13 (9): 875–884.

37. *Moro E. et al.* Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *European journal of neurology* 2017; 24 (4): 552–560.

38. *Horisawa, Shiro, et al.* Radiofrequency ablation for DYT-28 dystonia: short term follow-up of three adult cases. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2020; 7 (10): 2047–2051.

39. *Dey S., Ghosh S.* Cervical Dystonia Refractory to Botulinum Toxin Responding to Radiofrequency Ablation: A Case Report. *J Pain Res.* 2020; 13: 2313–2316. DOI: 10.2147/JPRS271945. PMID: 32982394; PMCID: PMC7509331

40. *Horisawa S., Kamba R., Sato M., Sueki A., Kawamata T., Nishimura K., Taira T.* Improvement of obsessive-compulsive disorder after pallidothalamic tractotomy for cervical dystonia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023; 10 (5): 832–835. DOI: 10.1002/acn3.51764. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36950926; PMCID: PMC10187716.

41. *Verma S., Agrawal D., Singh M.* Role of Gamma Knife Radiosurgery in the Management of Functional Disorders – A Literature Review. *Neurol India.* 2023; 71 (Suppl.): S49–S58. DOI: 10.4103/0028-3886.373644. PMID: 37026334.

42. *Галимова Р.М. и др.* Фокусированный ультразвук под контролем МРТ при

цервикальной дистонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2023; 17 (4): 28–34 / Galimova R.M. i dr. Focused ultrasound under MRI control for cervical dystonia. *Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj neurologii* 2023; 17 (4): 28–34 (in Russian).

43. Alfonso Fasano, Mabeleth Llinas, Renato P. Munhoz, Eugen Hlasny, Walter Kucharczyk, Andres M. Lozano. MRI-guided focused ultrasound thalamotomy in non-ET tremor syn-

dromes. *Neurology* 2017; 89 (8): 771–775. DOI: 10.1212/WNL.00000000000004268

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 23.02.2024

Одобрена: 03.05.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Цервикальные мышечные дистонии. Современные подходы к лечению / Л.Р. Ахмадеева, Д.И. Халилов, Н.Б. Ахмеров, М.И. Казиханова, А.Ф. Насибуллина, Э.М. Багиров // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 86–97. DOI: 10.17816/pmj41386-97

Please cite this article in English as: Akhmadeeva L.R., Khalilov D.I., Akhmerov N.B., Kazikhanova M.I., Nasibullina A.F., Bagirov E.M. Cervical muscular dystonia. modern approaches to treatment. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 86-97. DOI: 10.17816/pmj41386-97

Научный обзор

УДК 616-056.52-092.12-084

DOI: 10.17816/pmj41398-108

## **ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ЭКЗОГЕННО- КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

*А.Д. Чернядьев\**, *Л.В. Софронова*, *Н.В. Минаева*, *Р.М. Ахмедова*

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,  
Российская Федерация*

## **RISK FACTORS FOR EXOGENOUS-CONSTITUTIONAL OBESITY AND POSSIBILITIES OF ITS PREVENTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS**

*A.D. Chernyadyev\**, *L.V. Sofronova*, *N.V. Minaeva*, *R.M. Akhmedova*

*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

---

Проблема ожирения становится всё более актуальной в связи с его возрастающей распространённостью и неблагоприятными последствиями для здоровья детей и взрослых. Рассматриваются многообразные факторы, приводящие к повышенному потреблению энергии на фоне снижения её расходования в разные периоды жизни, от момента зачатия ребёнка до его перехода во взрослую жизнь. Описаны различные способы предупреждения экзогенно-конституционального ожирения у детей и подростков. Охарактеризовано влияние телефонов/телевидения/компьютеров на формирование гиподинамии и нерационального питания, следствием чего может быть избыток массы тела и ожирение. Подчёркнуто значение поведенческих реакций в патогенезе ожирения, которые необходимо учитывать при разработке методов профилактики. Таким образом, проблема ожирения, безусловно, требует дальнейшего углублённого изучения и обсуждения.

**Ключевые слова.** Ожирение, дети, подростки, факторы риска, профилактика.

---

© Чернядьев А.Д., Софронова Л.В., Минаева Н.В., Ахмедова Р.М., 2024

тел. +7 902 645 31 08

e-mail: mne\_c@mail.ru

[Чернядьев А.Д. (\*контактное лицо) – ординатор 2-го года по специальности детская эндокринология, ORCID: 0009-0004-9460-1671; Софронова Л.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, ORCID: 0000-0001-5524-8191; Минаева Н.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, ORCID: 0000-0002-2573-9173; Ахмедова Р.М. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, ORCID: 0009-0005-6165-0466].

© Chernyadyev A.D., Sofronova L.V., Minaeva N.V., Akhmedova R.M., 2024

tel. +7 902 645 31 08

e-mail: mne\_c@mail.ru

[Chernyadyev A.D. (\*contact person) – 2<sup>nd</sup>- year Postgraduate Student in the Specialty of Childhood Endocrinology, ORCID: 0009 0004 9460 1671; Sofronova L.V. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Pediatrics with the Course of Polyclinic Pediatrics, ORCID: 0000 0001 5524 8191; Minaeva N.V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatrics with the Course of Polyclinic Pediatrics, ORCID: 0000 0002 2573 9173; Akhmedova R.M. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics with the Course of Polyclinic Pediatrics ORCID: 0009 0005 6165 0466].

The problem of obesity becomes more and more urgent due to its rising incidence and unfavourable effects on health of both children and adults. Various factors leading to an increased energy consumption while its output is reduced at different periods of life (from conception to adulthood) are considered in the article. Different ways of exogenous-constitutional obesity prevention in children and adolescents are described. Influence of phones/television/computers on the formation of hypodynamia and inadequate nutrition which can result in an excess body weight and obesity is characterized. The significance of behavioral response in the pathogenesis of obesity which should be considered while developing preventive methods is stressed. Thus, the problem of obesity requires further studies and discussion.

**Keywords.** Obesity, children, adolescents, risk factors, prevention.

## ВВЕДЕНИЕ

Негативное влияние избыточной массы тела на здоровье человека сказывается не столько в детском возрасте, сколько в последующей жизни пациента. Профилактика ожирения способствует снижению в популяции тяжелых, трудно излечимых заболеваний и повышает ценность человека как члена общества [1].

В настоящее время хорошо известно, что вероятность развития ожирения, помимо генетических факторов, существенно зависит от образа жизни, характера питания, способов расходования энергии, продолжительности использования современных девайсов (телевидение, компьютеры, планшеты, смартфоны). Своевременная и рациональная профилактика избыточного накопления массы тела предупреждает развитие ожирения, сохраняя здоровье нации и денежные ресурсы страны [2; 3].

До 99 % всех разновидностей ожирения приходится на ожирение экзогенно-конституциональное или простое. Другие формы ожирения – гипоталамическое, ятрогенное, синдромальное – встречаются во много раз реже, а некоторые варианты моногенного ожирения насчитывают всего лишь 10–20 клинических случаев [4].

Детское ожирение может привести как к краткосрочным, так и к долгосрочным осложнениям для соматического и психосоциального здоровья. При ожирении нарушаются все виды обмена, в первую очередь жировой и у-

леводный, и, соответственно, повышается риск формирования сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, жирового гепатоза, патологии костно-мышечной системы, психических расстройств и онкологии; снижается качество жизни и её продолжительность [5; 6].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ

В последние десятилетия избыточная масса тела и ожирение становятся важнейшей проблемой во многих странах. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более миллиарда жителей планеты имеют лишний вес и около 300 млн больны ожирением.

Избыточную массу тела имеют 30 млн детей и подростков, ожирением страдают 15 млн [7].

За 40 лет (1975–2016 гг.) численность детей, страдающих ожирением, возросла более чем в 8 раз (с 5 до 74 млн). Еще 213 млн детей и подростков в 2016 г. имели избыток массы тела [8], при этом, по данным Lobstein с соавт. (2016), не менее 42 млн детей имели избыточную массу тела или ожирение уже к 5 годам [9; 10].

Сходные тенденции характерны и для России. По данным И.И. Дедова с соавт., в 2007 г., в регионах России ожирение имело место у 5,5 % осмотренных детей в сельской местности, у 8,5 % – в городской, а ещё от 5,5 до 11,8 % детей имели избыток массы тела. [11].

В настоящее время ожирение диагностируется по индексу массы тела (ИМТ) и

стандартному отклонению (*SD*) от медианы, т.е. от его среднего показателя.

У детей за норму принят коэффициент стандартного отклонения (*SDS*) ИМТ от -2,0 до +1,0. При *SDS* ИМТ +1,0 ... +2,0 диагностируется избыток массы тела, а при *SDS* ИМТ более 2,0 – ожирение.

### ФАКТОРЫ РИСКА

Главной причиной детского ожирения считается наличие наследственной предрасположенности и нарушение равновесия между поступлением и расходом энергии [12–14]. Современные условия цивилизации и благоприятные социально-экономические факторы избавляют и взрослых, и детей от трудоёмких бытовых обязанностей, что неминуемо ведёт к снижению энергозатрат и, соответственно, накоплению жировой массы. Определённый вклад в снижение достаточной двигательной активности вносят гаджеты (телевизор, компьютер, телефон). Установлена четкая связь между временем, проведенным у телевизора, и ожирением [15].

В период внутриутробного развития и в первые месяцы постнатальной жизни обменные процессы обладают высокой пластичностью и способностью быстро реагировать на изменения окружающей среды. Недостаточное питание беременной женщины, нарушение маточно-плацентарного кровообращения, анемия, стресс и другие неблагоприятные факторы течения гестационного периода приводят к задержке физического развития, рождению маловесного ребёнка, формированию «экономного» фенотипа со склонностью к накоплению. В старшем возрасте это невысокий рост, ранний пубертат, ожирение. Кроме того, дефицит нутриентов у плода и малая масса тела при рождении приводят к снижению количества  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и их повреждению [16–20].

Избыточный уровень потребления женщиной трансжиров и сладостей ведёт к рождению крупного ребёнка, у которого в последующем нередко формируется ожирение и метаболический синдром (МС), при этом отдельные компоненты метаболического синдрома выявляются у части детей уже в раннем или в дошкольном возрасте [21].

Адиipoциты закладываются преимущественно в последнем триместре беременности и в первые два года жизни, поэтому перекорм в этот период приводит не только к возрастанию их объема, но и к увеличению количества жировых клеток [14].

### ОПЕРАТИВНОЕ РОДОРАЗРЕШЕНИЕ (КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ)

Оперативное родоразрешение повышает риск развития ожирения в последующей жизни [22]

По данным исследования Singh и соавт., при оперативных родах ребенок не контактирует с материнской вагинальной и кишечной микрофлорой. В результате кишечник заселяется микрофлорой из окружающей среды, снижается количество бифидобактерий, формируется дисбиоз. В последующем нарушенная колонизация сохраняется в течение нескольких месяцев и даже лет [23]. Согласно исследованиям Carl Vael и соавт., избыточная концентрация *B. fragilis* у младенцев связана с возможностью последующего развития ожирения [24].

### МЛАДЕНЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ

Избыточные прибавки в массе младенца могут быть связаны с кормлением при любом беспокойстве, а на фоне искусственного вскармливания – с избыточным содержанием в смеси белка и невозможностью ребёнка самостоятельно регулировать объём кормления, так как родители стре-

мятся к полному употреблению имеющийся смеси [25].

Скорость роста в младенчестве коррелирует с содержанием в пищевом рационе белка. При его избыточном потреблении повышается уровень гормонов, оказывающих адипогенный эффект (инсулин, ИПФР-1). Избыточные прибавки роста в первые месяцы жизни программируют в последующем ожирение и метаболический синдром (МС), а снижение потребления белка уменьшает вероятность формирования МС в старшем возрасте [25].

Вероятность формирования ожирения возрастает и при раннем введении прикорма, а также назначении соков и фруктовых пюре в первое полугодие жизни. Сладкая пища в этом возрасте нарушает пищевое поведение, так как в последующем дети отказываются от овощных блюд [26; 27].

Тугое пеленание, длительное нахождение в фиксирующих устройствах, отсутствие лечебной гимнастики и условий для ползания являются факторами риска формирования ожирения в последующем [28].

Снижение продолжительности сна оказывает неблагоприятное влияние на метаболизм и относится к факторам, повышающим вероятность развития ожирения [28; 29].

### **РАННИЙ ВОЗРАСТ**

Особенности питания детей старше года в значительной степени обусловлены семейными традициями и вкусовыми предпочтениями семьи. В большинстве случаев дети получают белок в большем количестве, нежели предусмотрено рекомендациями ВОЗ, что может быть связано с избыточным потреблением молока, используемого для утоления жажды. После 12 месяцев дети нередко питаются с общего стола. В этот период педиатры менее строго контролируют характер питания. Родители плохо ориентированы в вопросах рационального питания, они кормят детей кондитерскими изделиями,

фастфудом, чипсами и другими продуктами, содержащими много трансжиров. Некоторые мамы для утоления жажды вместо воды дают ребенку молоко. При этом дети недополучают овощей и фруктов [30].

Нередко родители включают ребёнка развлекательный контент на телевизоре или телефоне, чтобы заняться собственными делами, формируя, таким образом, ещё один фактор детского ожирения [31–33].

### **ДОШКОЛЬНЫЙ И МЛАДШИЙ ШКОЛЬНЫЙ ВОЗРАСТ**

Типичными пищевыми предпочтениями в этот период являются макароны, чипсы, разнообразная выпечка в сочетании с негативным отношением к рыбе и овощам. Наращению массы тела может способствовать злоупотребление соками промышленного производства, которые имеют в своём составе большое количество сахара и являются высококалорийными [34].

Самый легкий способ порадовать ребёнка – предложить ему что-то вкусное, поэтому родители часто злоупотребляют конфетами, пирожными и другими сладостями, формируя, таким образом, девиантное (эмоциогенное) пищевое поведение. Формированию эмоциогенного пищевого поведения способствует и использование еды в качестве вознаграждения или утешения. Стимулом к приёму пищи в последующем становится не голод, а сниженный фон настроения [35].

Требование родителей съесть всю находящуюся в тарелке пищу, независимо от её объема и желания ребёнка, приводит к перееданию и может провоцировать экстернальное пищевое поведение – ребенок привыкает съедать всю пищу, которую видит. Вследствие этого развивается повышенная чувствительность к внешним признакам, стимулирующим аппетит: яркая витрина в магазине, красиво накрытый стол, эффектная реклама пищевых продуктов, и человек ест, не будучи голодным [35].

Неумеренное использование девайсов и телевизора способствует увеличению массы тела, поскольку не только снижает двигательную активность и продолжительность сна, но и часто сопровождается приёмом пищи, при этом ребёнок не следит за качеством и количеством употребляемой еды, поскольку внимание его занято другим [31–33].

### ПОДРОСТКОВЫЙ ВОЗРАСТ

На фоне пубертатного скачка роста при соблюдении основных принципов здорового образа жизни возможно снижение массы тела. У некоторых подростков появляется мотивация к снижению веса. На фоне нормокалорийного питания и расширения двигательной активности ожирение отстывает. Однако значительная часть подростков, имеющих избыток массы тела, продолжает вести малоподвижный образ жизни, «заедает» стресс, ожирение прогрессирует [36]. Следствием длительного голодания при ограничительном пищевом поведении (диетах) становятся эпизоды перекармливания и формирование «диетической депрессии» [37]. Исследования качества жизни подростков, страдающих ожирением, установило существенное её снижение в сравнении со здоровыми сверстниками и даже с пациентами, страдающими сахарным диабетом, в особенности по шкалам «социальной» и «физической» функции. В большей степени качество жизни страдает у девочек [38; 39].

В литературе исследовано влияние различных современных технологий на формирование ожирения [40].

В подростковом возрасте время, проводимое у экранов телевизоров, возрастает с  $2,7 \pm 0,17$  ч в 11 лет до  $3,4 \pm 0,25$  ч в 15 лет. Четыре часа и более ежедневно проводят у экранов телевизоров в 11 лет 18,3 % детей, а к 15 годам их число возрастает до 38,5 %. С возрастом увеличивается число школьников, принимающих пищу перед экраном: 33,4 % в 11 лет и 47,4 % в 15 лет [15].

Нередко использование компьютеров/телефонов/гаджетов ведёт к сокращению ночного сна, отражается на когнитивных функциях, настроении, качестве жизни и соматическом здоровье пациента [41].

При использовании гаджетов зачастую есть фоновый контент, который рекламирует различные продукты питания, не всегда полезные для здоровья [42].

Ранее, когда цифровые технологии не использовались так широко, развлечения школьников включали широкий спектр активных игр и различных соревнований, что в настоящее время значительно сокращается вследствие неограниченного доступа к гаджетам [15].

Не менее часа ежедневно подросток должен выполнять физические упражнения разной степени сложности [28].

Риск развития избыточной массы тела у ребенка зависит не только от длительного использования телефонов, телевидения, планшетов, но и от расширения школьных программ, оставляющих минимальное количество времени на физическую активность. В результате дети тратят энергии существенно меньше, чем её получают [43].

### ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ожирения требует много времени и сил, оно обходится во много раз дороже, нежели предупреждение ожирения. Помимо нормокалорийного питания и обязательных физических нагрузок, у детей старше 12 лет возможно использование медикаментозных средств. В России для лечения ожирения применяется орлистат и лираглутид [44–46].

### ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика ожирения существенно эффективнее, чем последующее лечение [47].

На этапе планирования беременности женщинам, имеющим избыточный вес (в Рос-

сии 1/4 женщин старше 20 лет имеют избыток массы), следует постараться нормализовать массу тела. Необходимо пересмотреть характер питания и осуществлять контроль веса [48].

Первая тысяча дней жизни от момента зачатия является «критическим окном» последующего развития человека. В этот период метаболические процессы высокопластичны. Предупреждение ожирения возможно при согласованных действиях специалистов, которые готовят женщину к родам, курируют её во время беременности и осуществляют диспансерное наблюдение за ребёнком [49].

В период беременности особое внимание следует уделять женщинам с диабетом и ожирением. В некоторых странах (Австралия, Финляндия) этих женщин посещают специально обученные средние медработники, обучают их правилам рационального питания, контролируют вес и пищевое поведение [50].

Может снизить риск формирования ожирения у ребенка своевременная диагностика и лечение гестационного диабета. Особое значение для предупреждения недостаточного набора веса плода имеет профилактика осложнений беременности [50].

Пищевые привычки ребёнка закладываются в период внутриутробного развития, поэтому женщине следует ограничить сладости, кондитерские изделия, следить за калорийностью пищи, ограничить потребление насыщенных жиров [51–56].

С целью предупреждения нарушения нормальной микробиоты кишечника ребенка кесарево сечение желательно проводить строго по показаниям [22–24].

Во избежание перекармливания не следует кормить ребёнка при любом беспокойстве и полностью исключить насильственное кормление. При появлении признаков утоления голода ребенок может плотно сжимать рот и даже выплёвывать пищу, в этой ситуации продолжать кормление нецелесообразно. В то же время следует проявлять настойчивость при введении новых

блюд прикорма: возвращаться к ним повторно, давать малыми порциями, комбинировать с любимой пищей и т.д. [26; 27].

Не следует в первое полугодие жизни вводить в рацион соки и фруктовые пюре, дабы дети не отказывались в последующем от овощных блюд [26; 27].

В раннем возрасте вместо коровьего молока возможно использование специального детского питания со сниженным количеством жира и с комплексом витаминов и микроэлементов в составе.

Следует ограничить употребление соков, особенно промышленного производства, содержащих большое количество сахара, и отдавать предпочтение свежим фруктам.

Для плавного перехода детей к «общему» столу можно использовать каши промышленного производства с добавлением кусочков фруктов и хлопьев, помогающие развивать жевательные навыки, а также мясоовощные и рыбно-овощные пюре [30].

Нельзя ограничивать двигательную активность ребенка. Одежда, в том числе и младенца, не должна ограничивать движения [28].

Недопустимо тугое пеленание. Родители должны заниматься с ребёнком гимнастикой, делать ему массаж, выкладывать ребёнка в манеж, стимулировать ползание.

Ребенка следует вовлекать в подвижные игры, создавать ему условия для активного движения. Велосипеды без педалей успешно осваивают дети уже на 2-м году жизни. Ходьба по пересеченной местности, лазанье, плавание, самокат, велосипед и пр. должны стать привычными для ребенка первых лет жизни. Перекладина, скакалка, эспандер и другие предметы «мини-стадиона» необходимы в каждой семье [28].

Бесконтрольное использование современных электронных устройств (телевидения, компьютеров, смартфонов) влияет на поведенческие привычки. Необходимо научиться жить с новыми технологиями в гармонии, сформировать программу поведения так, что-



бы допустить цифровизацию в нашу жизнь и при этом не упустить своё здоровье [31–33].

Разработка эффективной программы профилактики ожирения – это глобальная проблема международного уровня. Необходимо выделять группу риска детей с избыточной массой тела и разрабатывать для них систему профилактических мероприятий. Стратегия контроля избыточной массы тела у детей должна включать плановые профилактические мероприятия с пациентами всех возрастов [57].

Перспективная стратегия профилактики ожирения должна быть многокомпонентной и начинаться на этапе прегравидарной подготовки. Соблюдение правил рационального питания и оптимальной двигательной активности в различные периоды жизни может предупредить формирование ожирения даже в случаях отягощённой наследственности [30].

### ВЫВОДЫ

Эндокринологам и педиатрам известны факторы риска формирования ожирения, однако общепринятой системы его профилактики в настоящее время не сложилось. Выделение группы риска и плановая работа с ней могли бы существенно изменить ситуацию.

На данный момент существует необходимость разработки комплексной программы предотвращения ожирения в разные периоды жизни. Предупреждение ожирения требует содружественной работы семьи, школы, медицинских работников, средств массовой информации и государственных структур.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. August G.P., Caprio S., Fennoy I., Free-mark M., Kaufman F.R., Lustig R.H., Silverstein J.H., Speiser P.W., Styne D.M., Montori V.M. Accelerating Progress in Obesity Prevention institute of medicine 2012.
2. Wang Y., Lim, H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. *Int. Rev. Psychiatry* 2012; 24: 176–188.
3. Бородич Т.С. Модифицируемые факторы риска развития ожирения и избыточного веса в раннем детском периоде. *Ожирение и метаболизм* 2015; 12 (2): 51. DOI: 10.14341/OMET2015251 / Borodich T.S. The modifiable risk factors for obesity and overweight in early childhood period. *Obesity and metabolism* 2015; 12 (2): 51. DOI: 10.14341/OMET2015251 (in Russian).
4. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков. *Проблемы эндокринологии* 2015; 61 (2): 39–44. DOI: 10.14341/probl201561239-44 / Peterkova V.A., Vasyukova O.V. About the new classification of obesity in the children and adolescents. *Problems of Endocrinology* 2015; 61 (2): 39–44. DOI: 10.14341/probl201561239-44 (in Russian).
5. Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes in Patients at Metabolic Risk: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *JCEM* 2008; 93 (10): 3671–3689.
6. Afsbin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B. et al. Global health effects of overweight and obesity. *N Engl J Med.* 2017; 377 (1): 80–81. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362
7. Mladovsky P., Allin S., Masseria C. Hernandez-Auevedo C., McDaid D., Mossialios E. Health in the European Union. Trends and analysis. Copenhagen: WHO Regional office for Europe 2009.
8. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390 (10113): 2627–2642 DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 32129-3.

9. Lobstein T., Jackson-Leach R., Moodie M.L., Hall K.D., Gortmaker S.L., Swinburn B.A., James W. P.T., Wang Y., McPherson K. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet* 2015; 385 (9986): 2510–2520. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61746-3.
10. Баранов А.А., Кучма В.Р., Намазова-Баранова Л.С., Сухарева Л.М., Ильин А.Г., Рапопорт И.К., Широкова В.И., Левитская А.А., Чумакова О.В., Антонова Е.В., Альбицкий В.Ю., Звездина И.В., Чубаровский В.В., Соколова Н.В., Сергеева А.А. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» (гармонизация Европейских и Российских подходов к теории и практике охраны и укрепления здоровья подростков. М. 2010 / *Baranov A.A., Kuchma V.R., Namazova-Baranova L.S., Sukhareva L.M., Ilyin A.G., Rapoport I.K., Shirokova V.I., Levitskaya A.A., Chumakova O.V., Antonova E.V., Albitsky V.Yu., Zvezdina I.V., Chubarovsky V.V., Sokolova N.V., Sergeeva A.A.* Strategy “Health and development of adolescents in Russia” (harmonization of European and Russian approaches to the theory and practice of protecting and promoting the health of adolescents. Moscow 2010 (in Russian).
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., Савельева Л.В. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования. *Тер. архив*. 2007; 10: 28–32 / *Dedov I.I., Melnichenko G.A., Butrova S.A., Savelyeva L.V.* Obesity in adolescence. Results of a Russian epidemiological study. *Ter. archive*. 2007; 10: 28–32 (in Russian).
12. Weibrauch-Blüher S., Wiegand S. Risk Factors and Implications of Childhood Obesity. *Curr Obes Rep*. 2018; 7 (4): 254–259. DOI: 10.1007/s13679-018-0320-0
13. Martínez-Villanueva J., González-Leal R., Argente J., Martos-Moreno G.A. La obesidad parental se asocia con la gravedad de la obesidad infantil y de sus comorbilidades [Parental obesity is associated with the severity of childhood obesity and its comorbidities]. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90 (4): 224–231. DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.06.013
14. Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., Мельникова И.Ю. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (5): 399–405. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1804 / *Netrebenko O.K., Ukraintsev S.E., Melnikova I.Yu.* Obesity in children: new concepts and directions for prevention. Literature review. *Issues of modern pediatrics* 2017; 16 (5): 399–405. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1804 (in Russian).
15. Намазова-Баранова Л.С., Ковтун О.П., Ануфриева Е.В., Набойченко Е.С. Значение поведенческих детерминант в формировании избыточной массы тела и ожирения у подростков. *Профилактическая медицина* 2019; 22 (4): 2043–2048. DOI: 10.17116/profmed20192204243 / *Namazova-Baranova L.S., Kovtun O.P., Anufrieva E.V., Naboychenko E.S.* The value of behavioral determinants in the formation of overweight and obesity in adolescents. *Russian Journal of Preventive Medicine* 2019; 22 (4): 2043–2048. DOI: 10.17116/profmed20192204243 (in Russian).
16. Wallby T., Lagerberg D., Magnusson M. Relationship Between Breastfeeding and Early Childhood Obesity: Results of a Prospective Longitudinal Study from Birth to 4 Years. *Breastfeed Med*. 2017; 12: 48–53. DOI: 10.1089/bfm.2016.0124
17. Baran J., Weres A., Czenczek-Lewandowska E. et al. Excessive Gestational Weight Gain: Long-Term Consequences for the Child. *J Clin Med*. 2020; 9 (12): 3795. DOI: 10.3390/jcm9123795
18. Jimenez-Chillaron J.C., Duaz R., Martinez D., Pentinat T., Ramon-Krauel M., Ribo S., Plosch T. The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. *Biochimie* 2012; 94: 2242–2263.
19. Ng S.F., Lin R.C., Laybutt D.R., Barres R., Owens J.A., Morris M.J. Chronic high-fat diet in fathers programs betacell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 2010; 467: 963–966.
20. Carone B.R., Fauquier L., Habib N. Paternally induced transgenerational environmental

reprogramming of metabolic gene expression in mammals. *Cell*. 2010; 143: 1084–1096.

21. *Wallby T., Lagerberg D., Magnusson M.* Relationship Between Breastfeeding and Early Childhood Obesity: Results of a Prospective Longitudinal Study from Birth to 4 Years. *Breastfeed Med*. 2017; 12: 48–53. DOI: 10.1089/bfm.2016.0124

22. *Mueller N.T., Mao G., Bennet W.L. et al.* Does vaginal delivery mitigate or strengthen the intergenerational association of overweight and obesity? Findings from the Boston Birth Cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2017; 41 (4): 497–501. DOI: 10.1038/ijo.2016.219

23. *Singh S.B., Madan J., Coker M. et al.* Does birth mode modify associations of maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain with the infant gut microbiome? *Int J Obes (Lond)*. 2020; 44 (1): 23–32. DOI: 10.1038/s41366-018-0273-0

24. *Vael C., Verhulst S.L., Nelen V., H Goossens & Kristine N.* Desager Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study. *Gut Pathog*. 2011; 3 (1): 8. DOI: 10.1186/1757-4749-3-8

26. *Wang J., Wu Y., Xiong G. et al.* Introduction of complementary feeding before 4 months of age increases the risk of childhood overweight or obesity: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Res*. 2016; 36: 759–770. DOI: 10.1016/j.nutres.2016.03.003.

27. *Grote V., Theurich M., Luque V. et al.* Complementary Feeding, Infant Growth, and Obesity Risk: Timing, Composition, and Mode of Feeding. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2018; 89: 93–103. DOI: 10.1159/000486495.

28. *Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. и др.* Клинические рекомендации «Ожирение у детей». Проблемы эндокринологии 2021; 67 (5): 67–83. DOI: 10.14341/probl12802 / *Peterkova V.A., Bezlepkinina O.B., Bolotova N.V. et al.* Clinical guidelines «Obesity in children». *Problems of Endocrinology* 2021; 67 (5): 67–83. DOI: 10.14341/probl12802 (in Russian).

29. *Taveras E.M., Rifas-Shiman S.L., Oken E. et al.* Short sleep duration in infancy and risk of childhood overweight. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162 (4): 305–311. DOI: 10.1001/archpedi.162.4.305

30. *Александров А.А., Петеркова В.А., Васюкова О.В.* Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М.: Практика 2015; 136 / *Aleksandrov A.A., Peterkova V.A., Vasyukova O.V.* Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya u detei i podrostkov. Moscow: Praktika 2015; 136 (in Russian).

31. *Robinson T.N., Banda J.A., Hale L. et al.* Screen Media Exposure and Obesity in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140 (S2): 97–101. DOI: 10.1542/peds.2016-1758K

32. *Bickham D.S., Blood E.A., Walls C.E. et al.* Characteristics of screen media use associated with higher BMI in young adolescents. *Pediatrics*. 2013; 131 (5): 935–941. DOI: 10.1542/peds.2012-1197

33. *Li C., Cheng G., Sha T. et al.* The Relationships between Screen Use and Health Indicators among Infants, Toddlers, and Preschoolers: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17 (19): 7324. DOI: 10.3390/ijerph17197324

34. *He B., Long W., Li X. et al.* Sugar-Sweetened Beverages Consumption Positively Associated with the Risks of Obesity and Hypertriglyceridemia Among Children Aged 7–18 Years in South China. *J Atheroscler Thromb*. 2018; 25 (1): 81–89. DOI: 10.5551/jat.38570

35. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Ожирение. М.: МИА 2004; 456 / *Dedov I.I., Melnichenko G.A.* Obesity. Moscow: MIA 2004; 456 (in Russian).

36. *Simmonds M., Burch J., Llewellyn A.* The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: A systematic review and meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2015; 19: 1–336. DOI: 10.3310/hta19430.

37. *Van Strien T., Bazelier F.G.* Perceived parental control of food intake is related to external, restrained and emotional eating in 7–12-year old boys and girls. *Appetite* 2007; 49 (3): 618–625.

38. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018; 7 (2): 51–59. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-12005 / *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2018; 7 (2): 51–59. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-12005 (in Russian).

39. *Ахмедова Р.М., Софронова Л.В., Владимирова К.Н.* Оценка качества жизни подростков, страдающих эндокринными заболеваниями. *Pediatrician* 2016; 7 (1): 16–21 DOI: 10.17816/PED7116-21 / *Akbmedova R.M., Sofronova L.V., Vladimirova K.N.* Assessment of the quality of life of adolescents suffering from endocrine diseases. *Pediatrician* 2016; 7 (1): 16–21. DOI: 10.17816/PED7116-21 (in Russian).

40. *Boswell N., Byrne R., Davies P.S.W.* Aetiology of eating behaviours: A possible mechanism to understand obesity development in early childhood. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018; 95: 438–448. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.10.020

41. *Бердина О.Н.* Роль сна и его нарушений в формировании когнитивных функций в детском возрасте. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2014; 6 (100) / *Berdin O.N.* The role of sleep and its disorders in the formation of cognitive functions in childhood. *Bulletin of the VSSC SB RAMS* 2014; 6 (100) (in Russian).

42. *Norman J., Kelly B., McMabon A.T. et al.* Sustained impact of energy-dense TV and online food advertising on children's dietary intake: a withinsubject, randomised, crossover, counterbalanced trial. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2018; 15 (1): 37. DOI: 10.1186/s12966-018-0672-6

43. *Драткина О. М., Карамнова Н. С., Концевая А.В., Горный Б. Э., Дадаева В.А., Дроздова Л.Ю., Еганян Р.А., Елиашевич С.О., Измайлова О.В., Лавренова Е.А., Лищенко О.В., Скрипникова И.А., Швабская О.Б., Шишкова В.Н.* Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и при-

вычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021; 20 (5): 2952. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952 / *Drapkina O.M., Karamnova N.S., Konsevaya A.V., Gornyy B.E., Dadaeva V.A., Drozdova L.Yu., Yeganyan R.A., Eliashevich S.O., Izmailova O. V., Lavrenova E.A., Lischenko O.V., Skripnikova I.A., Shvabskaya O.B., Shishkova V.N.* Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction within the framework of preventive counseling. Methodological Guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021; 20 (5): 2952. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952 (in Russian).

44. *Kelly A.S., Auerbach P., Barrientos-Perez M. et al.* A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med.* 2020; 382 (22): 2117–2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1916038

45. *Mastrandrea L.D., Witten L., Carlsson Petri K.C. et al.* Liraglutide effects in a paediatric (7–11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatr Obes.* 2019; 14 (5): e12495. DOI: 10.1111/ijpo.12495

46. *Robert H. Lustig, Pamela S. Hinds, Karen Ringwald-Smith, Robbin K. Christensen, Sue C. Kaste, Randi E. Schreiber, Shesh N. Rai, Shelly Y. Lensing, Shengjie Wu, Xiaoping Xiong* Octreotide Therapy of Pediatric Hypothalamic Obesity: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88 (6): 2586–2592. DOI: 10.1210/jc.2002-030003

47. *Pandita A., Sharma D., Pandita D. et al.* Childhood obesity: prevention is better than cure. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2016; 9: 83–89. DOI: 10.2147/DMSO.S90783

48. *Разина А.О., Руненко С.Д., Ачкасов Е.Е.* Проблема ожирения: современные тенденции

в России и в мире. Вестник Российской академии медицинских наук 2016; 71 (2): 154–159. DOI: 10.15690/vramn655 / Razina A.O., Runenko S.D., Achkasov E.E. Obesity: Current Global and Russian Trends. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2016; 71 (2): 154–159. DOI: 10.15690/vramn655 (in Russian).

49. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В. Введение прикорма как мера профилактики избыточной массы тела и ожирения у детей с позиций концепции «первых 1000 дней». Вопросы современной педиатрии 2020; 19 (3): 220–227. DOI: 10.15690/vsp.v19i3.2118 / Belyaeva I.A., Namazova-Baranova L.S., Turti T.V. Introduction of complementary feeding as a measure to prevent overweight and obesity in children from the perspective of the “first 1000 days” concept. *Issues of modern pediatrics* 2020; 19 (3): 220–227. DOI: 10.15690/vsp.v19i3.2118 (in Russian).

50. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. *Diabetic Medicine* 2011; 844–854.

51. Шендеров Б.А. Роль питания и кишечной микрофлоры в программировании и реализации эпигенома здоровых и больных людей. Вестник восстановительной медицины 2013; 1: 102–107 / Shenderov B.A. The role of nutrition and intestinal microflora in the programming and implementation of the epigenome of healthy and sick people. *Bulletin of restorative medicine* 2013; 1: 102–107 (in Russian).

52. Тутельян В.А., Конь И.Я. Детское питание: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство 2013; 744 / Tutelyan V.A., Kon I.Ya. Baby food: A guide for doctors. Moscow: Medical Information Agency 2013; 744 (in Russian).

53. Нетребенко О.К. Младенческие истоки ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний у детей. Nestle News Бюллетень 2012; 34: 4–6 / Netrebenko O.K. Infantile origins of obesity and cardiovascular disease in children. *Nestle News Bulletin* 2012; 34: 4–6 (in Russian).

54. Батурич А.К., Конь И.Я., Гмошинская М.В., Украинцев С.Е. Рациональное питание беременных и кормящих женщин. Информационное письмо. М., 2009; 16 / Baturin A.K., Kon I.Ya., Gmoshinskaya M.V., Ukraintsev S.E. Rational nutrition for pregnant and lactating women. Information mail. Moscow 2009; 16 (in Russian).

55. Конь И.Я., Гмошинская М.В. Питание женщин в период беременности. *Consilium medicum. Приложение «Педиатрия»*. 2006; 1: 57–62. / Kon I.Ya., Gmoshinskaya M.V. Nutrition of women during pregnancy. *Consilium medicum. Application "Pediatrics"* 2006; 1: 57–62 (in Russian).

56. Камалова А.А. Современные подходы к профилактике ожирения у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61 (6): 43–48. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-43-48 / Kamalova A.A. Current approaches to preventing childhood obesity. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 61 (6): 43–48. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-43-48 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 06.05.2024

Одобрена: 30.05.2024

Принята к публикации: 31.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Факторы риска формирования экзогенно-конституционального ожирения и возможности его профилактики у детей и подростков / А.Д. Черныдьев, Л.В. Софронова, Н.В. Минаева, Р.М. Ахмедова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 98–108. DOI: 10.17816/pmj41398-108

Please cite this article in English as: Chernyadyev A.D., Sofronova L.V., Minaeva N.V., Akhmedova R.M. Risk factors for exogenous-constitutional obesity and possibilities of its prevention in children and adolescents. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 98-108. DOI: 10.17816/pmj41398-108

# МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 616-006.66

DOI: 10.17816/pmj413109-119

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ МЕТОДАМИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОСТАТЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**М.А. Полиданов<sup>1,2\*</sup>, М.А. Барулина<sup>4,5</sup>, В.С. Марченко<sup>3</sup>, В.А. Волков<sup>3</sup>, А.П. Дягель<sup>3</sup>,  
Н.А. Лужнов<sup>6</sup>, В.Н. Кудашкин<sup>6</sup>, Н.В. Колпакова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург,

<sup>2</sup> Медицинский университет «Реавиз», г. Саратов,

<sup>3</sup> Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,

<sup>4</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет,

<sup>5</sup> Институт проблем точной механики и управления РАН, г. Саратов,

<sup>6</sup> Самарский государственный медицинский университет, Российская Федерация

---

© Полиданов М.А., Барулина М.А., Марченко В.С., Волков В.А., Дягель А.П., Лужнов Н.А., Кудашкин В.Н., Колпакова Н.В., 2024

тел. +7 960 358 74 00

e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

[Полиданов М.А. (контактное лицо) – специалист научно-исследовательского отдела, ассистент кафедры медико-биологических дисциплин, аспирант кафедры хирургических болезней; ORCID: 0000-0001-7538-7412; Барулина М.А. – доктор физико-математических наук, директор Физико-математического института, заведующий лабораторией «Анализ и синтез динамических систем в прецизионной механике», главный научный сотрудник, ORCID: 0000-0003-3867-648X; Марченко В.С. – ординатор кафедры урологии, ORCID: 0009-0006-8652-5298; Волков В.А. – студент II курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3803-2644; Дягель А.П. – студент II курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0004-5983-2116; Лужнов Н.А. – студент V курса Института педиатрии, ORCID: 0009-0008-0628-4389; Кудашкин В.Н. – студент VI курса Института педиатрии, ORCID: 0000-0001-9099-3517; Колпакова Н.В. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0006-4837-584X].

© Polidanov M.A., Barulina M.A., Marchenko V.S., Volkov V.A., Dyagel A.P., Luzhnov N.A., Kudashkin V.N., Kolkpakova N.V., 2024

tel. +7 960 358 74 00

e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

[Polidanov M.A. (\*contact person) – Research Department Specialist, Assistant of the Department of Biomedical Disciplines, Postgraduate Student of the Department of Surgical Diseases, ORCID: 0000-0001-7538-7412; Barulina M.A. – DSc (Physics and Mathematics), Director of the Institute of Physics and Mathematics, Head of the Laboratory «Analysis and Synthesis of Dynamic Systems in Precision Mechanics», Chief Researcher, ORCID: 0000-0003-3867-648X; Marchenko V.S. – resident of the Department of Urology, ORCID: 0009-0006-8652-5298; Volkov V.A. – 2<sup>nd</sup>-year student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0002-3803-2644; Dyagel A.P. – 2<sup>nd</sup>-year student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0004-5983-2116; Luzhnov N.A. – 5<sup>th</sup>-year student of the Institute of Pediatrics, ORCID: 0009-0008-0628-4389; Kudashkin V.N. – 6<sup>th</sup>-year student of the Institute of Pediatrics, ORCID: 0000-0001-9099-3517; Kolkpakova N.V. – 6<sup>th</sup>-year student of the Medical Faculty, ORCID: 0009-0006-4837-584X].

## PREDICTING THE PROBABILITY OF COMPLICATIONS DURING PROSTATECTOMY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER USING MACHINE LEARNING METHODS

*M.A. Polidanov<sup>1,2,\*</sup>, M.A. Barulina<sup>4,5</sup>, V.S. Marchenko<sup>3</sup>, V.A. Volkov<sup>3</sup>, A.P. Dyagel<sup>3</sup>, N.A. Luzhnov<sup>6</sup>, V.N. Kudashkin<sup>6</sup>, N.V. Kolpakova<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> University «Reaviz», Saint Petersburg,

<sup>2</sup> Medical University «Reaviz», Saratov,

<sup>3</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,

<sup>4</sup> Perm State National Research University,

<sup>5</sup> Institute of Problems of Precision Mechanics and Control of RAS,

<sup>6</sup> Samara State Medical University, Russian Federation

**Цель.** Определение возможностей прогнозирования вероятности возникновения осложнений после перенесенного оперативного вмешательства у пациентов, поступивших с диагнозом раком предстательной железы, с помощью методов искусственного интеллекта.

**Материалы и методы.** В исследовании были проанализированы данные историй болезни 701 пациента, которым была выполнена простатэктомия. Проведена оценка анамнеза, данных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, а также объективных данных клинических наблюдений. Средний возраст пациентов составил 64,72 г. Исходя из комплекса результатов обследования, были отобраны пациенты, соответствующие следующим критериям включения: больные раком предстательной железы без подтвержденных метастазов со стадией заболевания от T1N0M0 до T3N0M0; отсутствие предшествующего и сопутствующего специального лечения (иммунотерапия или таргетная терапия); наличие информированного согласия на проводимое оперативное вмешательство. В качестве модели машинного обучения применялась логистическая регрессия – бинарный классификатор, использующий сигмоидную функцию активации на линейные комбинации признаков.

**Результаты.** Установлено, что на отобранных параметрах (объем простаты, болевой синдром, длительность заболевания) модель логистической регрессии достаточно хорошо предсказывает вероятность возникновения осложнений (TPR = 1). Общая точность модели составляет Accuracy = 0,98. При этом из матрицы согласования видно, что обученная модель «перестраховывается» и классифицирует часть случаев без осложнений неправильно – в 5,3 % (FNR = 0,053). Однако модель ни разу не ошиблась и не отнесла случаи, в которых высока вероятность возникновения осложнений, к случаям, где такая возможность маловероятна.

**Выводы.** Полученные результаты показывают, что на основе всего трех параметров (объем простаты, болевой синдром, длительность заболевания) можно построить достаточно хорошую предсказательную модель вероятности возникновения осложнений после простатэктомии на основе такого метода машинного обучения, как логистическая регрессия.

**Ключевые слова.** Рак предстательной железы, простатэктомия, диагностика, раннее выявление осложнений, прогнозирование осложнений, логистическая регрессия.

**Objective.** To determine the probabilities of predicting possible complications after surgery in patients with the diagnosis of prostate cancer using artificial intelligence methods.

**Materials and methods.** Case histories of 701 patients who underwent prostatectomy were analyzed in the study. The anamnesis, findings of clinical, laboratory and instrumental study, as well as objective data of clinical observations were evaluated. The average age was 64.72. On the basis of the set of examination results, patients were selected according to the following inclusion criteria: prostate cancer patients without confirmed metastases with disease stage from T1N0M0 to T3N0M0; absence of previous and concomitant special treat-

ment (immunotherapy or targeted therapy); informed consent to the surgery. Logistic regression, a binary classifier using a sigmoidal activation function on linear combinations of features, was used as a machine learning model.

**Results.** It was determined that the logistic regression model based on selected parameters (prostate volume, pain syndrome, disease duration), predicts the probability of complications quite well ( $TPR = 1$ ). The overall accuracy of the model is: Accuracy = 0.98. At the same time, it can be noticed from the agreement matrix that the trained model plays it safe and classifies some cases without complications incorrectly in 5.3 % ( $FNR = 0.053$ ). However, the model never made an error and did not classify cases with a high risk of complications as those in which such a possibility was unlikely.

**Conclusions.** The results obtained show that on the basis of just three parameters (prostate volume, pain syndrome, duration of the disease), it is possible to build a fairly good predictive model of the probability of complications after prostatectomy based on such machine learning method as logistic regression.

**Keywords.** Prostate cancer; prostatectomy; diagnostics; early detection of complications; prediction of complications; logistic regression.

## ВВЕДЕНИЕ

В России заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в последнее десятилетие стремительно возрастает. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения РПЖ занимает 4-е место (6,9 % опухолей всех локализаций) после рака легкого, желудка и опухолей кожи [1–4]. С внедрением в практику скрининговых программ с использованием тестирования простатического специфического антигена (ПСА) значительно возросло число больных с локализованными формами РПЖ [5–7]. У 10–30 % пациентов после оперативных вмешательств развивается рецидив РПЖ, который на ранних этапах определяется ростом значений уровня ПСА [8–11]. Совершенствование техники простатэктомии происходит соответственно эволюции изучения анатомии этой области, более точного понимания особенностей расположения и строения фасциальных слоев и функционально важных анатомических структур [12; 13]. В связи с активным развитием искусственного интеллекта стало возможно создание системы помощи принятия врачебных решений по прогнозу возникновения осложне-

ний при различных заболеваниях, в том числе при РПЖ. В настоящее время уже разрабатываются и внедряются системы поддержки принятия решений врача на основе ретроспективного анализа карт амбулаторного больного и клинической истории болезни; системы реального времени для больных в реанимации, позволяющих предупредить лечащий персонал о наступлении критических состояний; носимые системы для мониторинга и последующего ретроспективного анализа данных анамнеза.

Одним из путей улучшения результатов лечения РПЖ после простатэктомии видится возможность выявления и прогнозирования процента выживаемости пациентов после перенесенного оперативного вмешательства, а также процента возникновения осложнений на ранней стадии с помощью методов градиентного бустинга, что, несомненно, сможет значительно упростить построение и стратегию лечения.

*Цель исследования* – определение возможностей прогнозирования вероятности возникновения осложнений после перенесенного оперативного вмешательства у пациентов, поступивших с диагнозом РПЖ, с помощью методов искусственного интеллекта.



### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании были проанализированы данные историй болезни 701 пациента, которым была выполнена простатэктомия. Проведена оценка анамнеза, данных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, а также объективных данных клинических наблюдений. Средний возраст составил 64,72 г. Всем включенным в исследование больным было проведено комплексное обследование согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных раком предстательной железы. Морфологическое исследование полученного материала (после проведенного оперативного лечения) проводилось по стандартной технологии. При обзорном морфологическом анализе срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для определения гистологического типа опухоли, степени дифференцировки, выраженности вторичных изменений и распространенности опухолевого процесса по классификации ВОЗ. Исходя из комплекса результатов обследования, отобраны пациенты, соответствующие следующим критериям включения: больные РПЖ без подтвержденных метастазов со стадией заболевания от T1N0M0 до T3N0M0; отсутствие предшествующего и сопутствующего специального лечения (иммунотерапия или таргетная терапия); наличие информированного согласия на проводимое оперативное вмешательство и участие в исследовании. Критериями же исключения явились: больные РПЖ с подтвержденными метастазами; предшествующее и сопутствующее специальное лечение; а также наличие обострений хронических заболеваний. При клиническом обследовании было установлено, что уровни ПСА колебались от 3,98 до 30,49 нг/мл; число Глиссона было от 3 до 7,

размер опухоли предстательной железы – от 33,04 до 143,88 см<sup>3</sup>.

В качестве модели машинного обучения применялась логистическая регрессия – бинарный классификатор, использующий сигмоидную функцию активации на линейные комбинации признаков. Этот метод машинного обучения является наиболее простым классификатором, который при этом показывает достаточно хорошие результаты на определенных задачах. При этом он позволяет выяснить наличие линейно-зависимых параметров в наборе данных.

В качестве метрик использовались следующие:

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}.$$

Матрица согласований в виде:

$$\begin{bmatrix} TPR & FNR \\ FPR & TNR \end{bmatrix},$$

где

$$TPR = \frac{TP}{TP + FP}; \quad FPR = \frac{FP}{TP + FP};$$

$$TNR = \frac{TN}{TN + FN}; \quad FNR = \frac{FN}{TN + FN};$$

*TPR* – доля пациентов, у которых было осложнение, и модель предсказала осложнение, из всех пациентов, у которых было предсказано осложнение; *FPR* – доля пациентов, у которых не было осложнений, но модель предсказала осложнение, из всех пациентов, у которых было предсказано осложнение; *FNR* – доля пациентов, у которых были осложнения, но модель не предсказала осложнение, из всех пациентов, у которых было предсказано отсутствие осложнений; *TNR* – доля пациентов, у которых не было осложнения, и модель предсказала

отсутствие осложнения, из всех пациентов, у которых было предсказано отсутствие осложнений;  $TP$  – количество пациентов, у которых было осложнение, и модель предсказала осложнение;  $FP$  – количество пациентов, у которых не было осложнений, но модель предсказала осложнение;  $FN$  – количество пациентов, у которых были осложнения, но модель не предсказала осложнение;  $TN$  – количество пациентов, у которых не было осложнения, и модель предсказала отсутствие осложнения.

Разрешение на проведение исследования отражено локальным этическим комитетом (ЛЭК) Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (протокол ЛЭК № 2 от 16.09.2023). Исследование проводили при наличии добровольных информированных

согласий пациентов в соответствии с декларацией о соблюдении международных, а также российских этических принципов и норм (выписка из протокола № 19 заседания комитета по биоэтике от 26 октября 2018 г.). Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Собранный набор данных, помимо стадированных по системе TNM диагнозов (на момент поступления в стационар и после гистологического подтверждения), содержал следующие параметры ( $I$  – интервал значений,  $m$  – среднее,  $s$  – стандартное отклонение), отраженные в табл. 1.

Таблица 1

**Параметры исследуемого набора данных**

Название параметра	Диапазон значений	Код
Возраст, лет	$I = [50...80]$ $m = 64,73$ $s = 8,14$	ВОЗРАСТ
Длительность заболевания, количество месяцев	$I = [7...120]$ $m = 26,87$ $s = 19,08$	ДЗ
Уровень ПСА до операции, нг/мл'	$I = [3,98...30,49]$ $m = 17,21$ $s = 7,74$	ПСАДО
Число Глиссона по TNM для операции	$I = [3,00...7,00]$ $m = 4,90$ $s = 1,42$	ГЛИССОНДО
УЗИ простаты на момент поступления в стационар, см	$I = [3,00...5,89]$ $m = 4,28$ $s = 0,71$	УЗИ1
УЗИ простаты после оперативного вмешательства, см	$I = [2,91...8,78]$ $m = 4,23$ $s = 0,83$	УЗИ2
УЗИ простаты на момент выписки, см	$I = [2,89...9,70]$ $m = 4,25$ $s = 0,86$	УЗИ3

Название параметра	Диапазон значений	Код
Объем простаты, см <sup>3</sup>	$I = [25,90...180,20]$ $m = 87,84$ $s = 32,05$	ОБЪЕМПР
Была ли остаточная моча	Да/Нет	ОСТМОЧА
Инфицированная моча до операции (у всех пациентов значение было равно «Нет». Параметр был исключен из исследования)	Да/Нет	
Сопутствующие заболевания	Да/Нет	СОПУТ
Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы	Да/Нет	ССС
Сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта	Да/Нет	ЖКТ
Сопутствующие заболевания дыхательной системы	Да/Нет	ДС
Операция в анамнезе	Да/Нет	ОПАНАМ
Вид операции (пациентам в зависимости от стадии опухолевого процесса выполнялись следующие виды операций: позадилоная радикальная простатэктомия; лапароскопическая позадилоная простатэктомия; радикальная простатэктомия промежностным доступом)	Позадилоная простатэктомия Лапароскопическая простатэктомия Простатэктомия промежностным доступом	ВИДОП
Число Глиссона по TNM после операции	$I = [3,00...10,00]$ $m = 6,45$ $s = 2,17$	ГЛИССОНПО
Совпадение диагноза по шкале Глиссона	Да/Нет	ГЛИССОНСОВП
Примесь крови в моче после операции	Да/Нет	КРОВЬМОЧА
Время нахождения в стационаре после операции, дни	$I = [7,00...41,00]$ $m = 19,69$ $s = 8,34$	СТАЦИОН
Выписали с катетером	Да/Нет	КАТЕТЕТ
Кровопотеря	Да/Нет	КРОВОП
Потребность в переливании крови	Да/Нет	ПЕРЕЛИВ
Интероперационные осложнения	Да/Нет	ИНТЕРОП
Послеоперационные осложнения	Да/Нет	ПОСЛЕОП
Осложнения, непосредственно не связанные с проводимой операцией	Да/Нет	ОСЛОЖН
Вялая струя мочи до операции	Да/Нет	ВЯЛСТРУЯ
Выраженный болевой синдром	Да/Нет	БОЛСИНДР
Ноктурия	Да/Нет	НОКТ

На рис. 1 показано процентное соотношение пациентов по видам проведенной операции, на рис. 2 – распределение пациентов по возрасту.

Как видно из данных рис. 1, набор сведений несбалансирован по типу проведенной операции. Большинству пациентов (58,6 %) была проведена позадилоная про-

статэктомия. Лапароскопическая простатэктомия была проведена 26,2 % пациентам, а простатэктомия промежностным доступом – 15,1 %. При этом, как видно из данных рис. 2, количество пациентов с возникшими осложнениями и без них было примерно одинаковым.

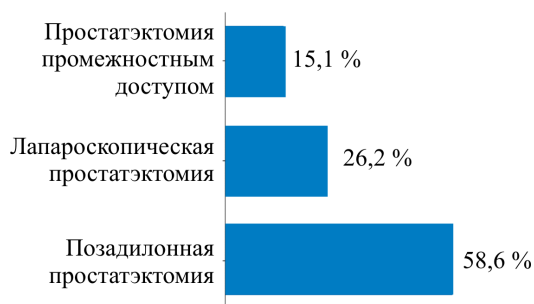


Рис. 1. Процентное соотношение пациентов по видам операции

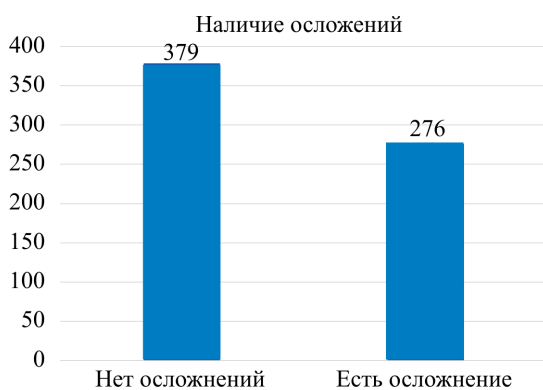


Рис. 2. Распределение пациентов по наличию и отсутствию осложнений: 0 – осложнений не было, 1 – осложнения были

Для дальнейшего исследования были убраны параметры, значения которых были или уникальны, или одинаковы для всех пациентов. В результате остались следующие параметры: «ВОЗРАСТ» (возраст исследуемых пациентов), «ДЗ» (длительность заболевания (в месяцах)), «TNM.T» (размеры опухоли по классификации TNM), «TNM.N» (стадии с поражением лимфоузлов по классификации TNM), «ПСАДО (уровень ПСА до

операции, нг/мл)», «ГЛИССОНДО» (число Глиссона по TNM для операции), «УЗИ1» (УЗИ простаты на момент поступления в стационар, см), «УЗИ2» (УЗИ простаты после оперативного вмешательства, см), «УЗИ3» (УЗИ простаты на момент выписки, см), «ОБЪЕМПР» (объем простаты, см<sup>3</sup>), «ОСТМОЧА» (была ли остаточная моча), «ССС» (сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы), «ЖКТ» (сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта), «ДС» (сопутствующие заболевания дыхательной системы), «ОПАНАМ» (операция в анамнезе), «ВИДОП» (вид операции; пациентам в зависимости от стадии опухолевого процесса выполнялись следующие виды операций: позадилонная радикальная простатэктомия; лапароскопическая позадилонная простатэктомия; промежностная простатэктомия; радикальная простатэктомия промежностным доступом), «ГЛИССОНПО» (число Глиссона по TNM после операции), «гTNM.T» (гистологическая верификация опухоли по классификации TNM), «ГЛИССОНСОВП» (совпадение диагноза по шкале Глиссона), «КРОВЬМОЧА» (примесь крови в моче после операции), «КАТЕТЕТ» (выписали с катетером), «КРОВОП» (кровопотеря), «ПЕРЕЛИВ» (потребность в переливании крови), «БОЛСИНДР» (выраженный болевой синдром), «НОКТ» (ноктурия). Целевая переменная для предсказания «ПОСЛЕОП» (послеоперационные осложнения).

С помощью логистической регрессии определены параметры, которые были линейно зависимыми от остальных. Результаты расчета важности оставшихся линейно независимых параметров приведены в табл. 2.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, наиболее важными параметрами, определяющими вероятность возникновения осложнений, являются объем простаты (ОБЪЕМПР,  $p = 0,0435$ ), болевой синдром

**Результаты расчета важности оставшихся независимых параметров**

Model	Logit		Method		MLE	
Dependent Variable:	ПОСЛЕОП		Pseudo R-squared:		0.853	
Date:	2024-03-29 20:26		AIC:		186.4373	
No. Observations:	701		BIC:		291.1450	
Df Model:	22		Log-Likelihood:		-70.219	
Df Residuals:	678		LL-Null:		-478.59	
Converged:	1.0000		LLR p-value:		1.6073e-158	
No. Iterations:	11.0000		Scale:		1.0000	
	Coef.	Std.Err.	z	P >  z	[0,025	0,975]
ВОЗРАСТ	-0,0220	0,0270	-0,8158	0,4146	-0,0750	0,0309
ДЗ	-0,0204	0,0091	-2,2558	0,0241	-0,0382	-0,0027
TNM.T	-0,0465	0,6236	-0,0745	0,9406	-1,2688	1,1759
TNM.N	0,0198	1,9323	0,0102	0,9918	-3,7674	3,8069
ПСАДО	0,0146	0,0320	0,4565	0,6480	-0,0480	0,0772
ГЛИССОНДО	-0,1571	0,1754	-0,8955	0,3705	-0,5009	0,1867
УЗИ1	-0,0702	0,3461	-0,2028	0,8393	-0,7486	0,6082
УЗИ2	-0,4671	0,2545	-1,8349	0,0665	-0,9659	0,0318
УЗИ3	-0,0195	0,2300	-0,0850	0,9323	-0,4704	0,4313
ОБЪЕМПР	-0,0148	0,0073	-2,0188	0,0435	-0,0292	-0,0004
ОСТМОЧА	0,0001	0,0329	0,0018	0,9985	0,0645	0,0646
ССС	-1,0520	1,1430	-0,9204	0,3574	-3,2923	1,1883
ЖКТ	-0,6683	0,5550	-1,2041	0,2286	-1,7560	0,4195
ДС	1,1087	1,5938	0,6956	0,4866	-2,0150	4,2324
ОПАНАМ	1,0268	0,9198	1,1163	0,2643	-0,7760	2,8297
ВИДОП	0,3699	0,4353	0,8499	0,3954	-0,4832	1,2231
ГЛИССОНПО	-0,0891	0,1207	-0,7381	0,4605	-0,3256	0,1475
rTNM.T	1,1078	0,8687	1,2752	0,2022	-0,5948	2,8104
ГЛИССОНСОВП	-0,0751	0,5762	-0,1303	0,8963	-1,2044	1,0542
КРОВЬМОЧА	0,0498	1,4686	0,0339	0,9730	-2,8286	2,9281
КАТЕТЕТ	-0,9088	0,7519	-1,2087	0,2268	-2,3824	0,5649
КРОВОП	-0,0786	1,4563	-0,0539	0,9570	-2,9329	2,7758
БОЛСИНДР	10,4449	1,5913	6,5636	0,0000	7,3259	13,5638

(БОЛСИНДР,  $p = 0,0000$ ), длительность заболевания (ДЗ,  $p = 0,0241$ ).

Далее на этих параметрах была обучена логистическая регрессия для определения вероятности возникновения осложнений.

Для обучения и вычисления метрик исходный набор данных был разделен в пропорции 70 % /30 % так, чтобы распределения целевой переменной (ПОСЛЕОП) были ста-

тистически не различимыми в тренировочной и вариационной метрике.

В результате тестирования обученной модели на валидационной выборке метрика Ассигасу составила 0,98. Матрица согласованных показана на рис. 3. Как видим, доля пациентов, у которых были осложнения и у которых модель предсказала осложнения, составила  $TPR = 1$ . Модель ни разу не ошиблась и не

отнесла пациентов с осложнениями к пациентам без осложнений ( $FPR = 0$ ). При этом модель «перестраховывалась», и для 5,3 % пациентов было предсказано возникновение осложнений, хотя у них осложнение не возникло ( $FNR = 0,053$  и  $TNR = 0,95$ ).

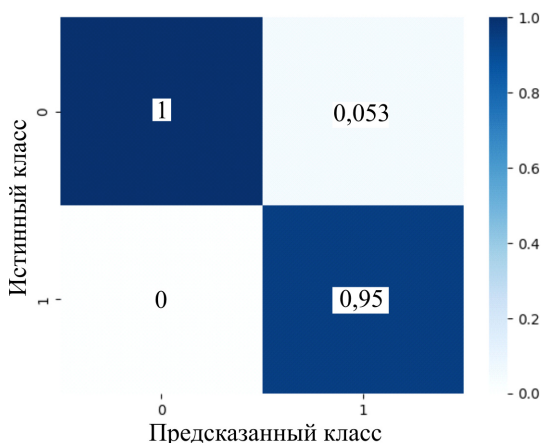


Рис. 3. Матрица согласований

Стоит также отметить, что на сегодняшний день также уже получено свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ «Система предсказания прогнозирования осложнений при простатэктомии при раке предстательной железы» (№ 2024613673)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2024613673 / 04.03.2024. Заявка от 18.02.2024. Барулина М.А., Марченко В.С., Полиданов М.А., Волков К.А., Понукалин А.Н., Дурнов Д.А., Лужнов Н.А. Система предсказания прогнозирования осложнений при простатэктомии при раке предстательной железы. Ссылка активна на 29.03.2024: <https://fips.ru/EGD/a125bea5-0e3f-4e72-9fd7-331b654580f3> [Certificate of registration of computer program № 2024613673 / 04.03.2024. Application from 18.02.2024. Barulina M.A., Marchenko V.S., Polidantov M.A., Volkov K.A., Ponukalin A.N., Durnov D.A., Luzhnov N.A. System of prediction of complications prediction at prostatectomy for prostate cancer. The link is active as of 29.03.2024: <https://fips.ru/EGD/a125bea5-0e3f-4e72-9fd7-331b654580f3>].

## ВЫВОДЫ

Как видно из полученных метрик, на отобранных параметрах (объем простаты (ОБЪЕМПР), болевой синдром (БОЛСИНДР), длительность заболевания (ДЗ)) модель логистической регрессии достаточно хорошо предсказывает вероятность возникновения осложнений ( $TPR = 1$ ). Общая точность модели составляет  $Accuracy = 0,98$ . Но, как видно из матрицы согласования, модель «перестраховывается», и классифицирует часть случаев без осложнений неправильно. Так, 5,3 % ( $FNR = 0,053$ ) были неправильно классифицированы как случаи, где высока вероятность возникновения осложнений. При этом модель ни разу не ошиблась и не отнесла случаи, в которых высока вероятность возникновения осложнений, к случаям, где такая возможность маловероятна.

Таким образом, полученные результаты показывают, что на основе всего трех параметров (объем простаты (ОБЪЕМПР), болевой синдром (БОЛСИНДР), длительность заболевания (ДЗ)) можно построить достаточно хорошую предсказательную модель вероятности возникновения осложнений после простатэктомии на основе такого метода машинного обучения, как логистическая регрессия. При необходимости повысить метрики модели можно увеличить выборку пациентов и обучить модель на более сложных методах машинного обучения и искусственного интеллекта.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Sekboacha M., Riet K., Motloung P., Gumtenku L., Adegoke A., Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules*. 2022; 27 (17): 5730.

2. *Алипов В.В., Тахмезов А.Э., Полиданов М.А., Мусаелян А.Г., Кондрашкин И.Е., Волков К.А., Алипов А.И.* Улучшение результатов лечения и диагностики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии с применением многофункционального устройства. *Медицинская наука и образование Урала.* 2023; 24 (1–113): 67–71 / *Alipov V.V., Takhmezov A.E., Polidanov M.A., Musaelyan A.G., Kondrashkin I.E., Volkov K.A., Alipov A.I.* Improvement of the results of treatment and diagnosis of postoperative complications in abdominal surgery with the use of multifunctional device. *Medical Science and Education of the Urals* 2023; 24 (1–113): 67–71 (in Russian).
3. *Wasim S., Lee S.Y., Kim J.* Complexities of Prostate Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (22): 142–157.
4. *Desai K., McManus J.M., Sharifi N.* Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocr Rev.* 2021; 42 (3): 354–373.
5. *Achard V., Putora P.M., Omlin A., Zilli T., Fischer S.* Metastatic Prostate Cancer: Treatment Options. *Oncology.* 2022; 100 (1): 48–59.
6. *Williams I.S., McVey A., Perera S., O'Brien J.S., Kostos L., Chen K., Siva S., Azad A.A., Murphy D.G., Kasivisvanathan V., Lawrentschuk N., Frydenberg M.* Modern paradigms for prostate cancer detection and management. *Med J Aust.* 2022; 217 (8): 424–433.
7. *Rizzo A., Santoni M., Mollica V., Fiorentino M., Brandi G., Massari F.* Microbiota and prostate cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022; 86: 1058–1065.
8. *Eifler J.B., Feng Z., Lin B.M., Partin M.T., Humphreys E.B., Han M., Epstein J.I., Walsh P.C., Trock B.J., Partin A.W.* An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2023; 111 (1): 22–29.
9. *Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И.* Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы. М.: МЕДпресс-информ 2008: 320 / *Pushkar D.Y., Rasner P.I.* Diagnostics and treatment of localized prostate cancer. Moscow: MEDpress-Inform 2008: 320 (in Russian).
10. *Велиев Е.И., Голубцова Е.Н., Томилов А.А.* Клинический случай: хирургическое лечение прогрессирующего рака предстательной железы. *Онкоурология.* 2014; 3: 95–100 / *Veliev E.I., Golubtsova E.N., Tomilov A.A.* Surgical treatment for progressive prostate cancer: A clinical case. *Onkourologiya* 2014; 3: 95–100 (in Russian).
11. *Велиев Е.И., Томилов А.А., Богданов А.Б.* Спасительная лимфаденэктомия у пациентов с подтвержденным ПЭТ/КТ олигометастатическим рецидивом рака предстательной железы. *Онкоурология.* 2018; 4: 79–86 / *Veliev E.I., Tomilov A.A., Bogdanov A.B.* Salvage lymphadenectomy in patients with PET/CT-confirmed oligometastatic recurrence of prostate cancer. *Oncourology* 2018; 4: 79–86 (in Russian).
12. *Евсюкова О.И., Черняев В.А., Халмурзаев О.А., Хафизов К.А., Хачатурян А.В., Тхакохов М.М., Матвеев В.Б.* Оценка безопасности и целесообразности сальважной лимфаденэктомии у пациентов с лимфогенными метастазами рака предстательной железы после радикального лечения. *Онкоурология.* 2017; 4: 64–69 / *Evsyukova O.I., Chernyaev V.A., Khamurzaev O.A., Khafizov K.A., Khachatryan A.V., Tkhakokhov M.M., Matveev V.B.* Evaluation of safety and feasibility of salvage lymphadenectomy in patients with lymphogenic metastases of prostate cancer after radical treatment. *Oncourology* 2017; 4: 64–69 (in Russian).
13. *Перепечай В.А., Васильев О.Н.* Лапароскопическая радикальная простатэк-

томия. Вестник урологии. 2018; 3: 57–72 / *Perepechai V.A., Vasiliev O.N. Laparoscopic radical prostatectomy. Bulletin of Urology* 2018; 3: 57–72 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 30.03.2024

Одобрена: 19.04.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Прогнозирование методами машинного обучения вероятности развития осложнений при простатэктомии у пациентов с раком предстательной железы / М.А. Полиданов, М.А. Барулина, В.С. Марченко, В.А. Волков, А.П. Дягель, Н.А. Лужнов, В.Н. Кудашкин, Н.В. Колпакова //Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 109–119. DOI: 10.17816/pmj413109-119

Please cite this article in English as: Polidanov M.A., Barulina M.A., Marchenko V.S., Volkov V.A., Dyagel A.P., Luzhnov N.A., Kudashkin V.N., Kolpakova N.V. Predicting the probability of complications during prostatectomy in patients with prostate cancer using machine learning methods *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 109-119. DOI: 10.17816/pmj413109-119



Научная статья

УДК 616.233/.24-007.17-053.32-039.4 (470.53)

DOI: 10.17816/pmj413120-128

## **РАННЕЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

**А.В. Пермякова<sup>1\*</sup>, О.Б. Бахметьева<sup>2</sup>, М.А. Мамунц<sup>1</sup>, А.Г. Кучумов<sup>3</sup>, К.А. Кошечкин<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Пермский краевой перинатальный центр,

<sup>3</sup>Пермский национальный исследовательский политехнический университет,

<sup>4</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация

## **EARLY PREDICTION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN EXTREMELY PREMATURE INFANTS: A COHORT STUDY**

**A.V. Permyakova<sup>1\*</sup>, O.B. Bakhmetyeva<sup>2</sup>, M.A. Mamunts<sup>1</sup>, A.G. Kuchumov<sup>3</sup>, K.A. Koshechkin<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>2</sup>Perm Regional Perinatal Center,

<sup>3</sup>Perm National Research Polytechnic University,

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

---

**Цель.** Разработка алгоритма раннего прогнозирования развития клинически значимой бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей.

---

© Пермякова А.В., Бахметьева О.Б., Мамунц М.А., Кучумов А.Г., Кошечкин К.А., 2024

тел. +7 (342) 244-05-35

e-mail: derucheva@mail.ru

[Пермякова А.В. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, ORCID: 0000-0001-5189-0347; Бахметьева О.Б. – ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0003-2343-3602; Мамунц М.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, ORCID: 0000-0001-5326-6740; Кучумов А.Г. – доктор физико-математических наук, доцент, профессор кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики, ORCID: 0000-0002-0466-175X; Кошечкин К.А. – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры информационных и интернет-технологий, ORCID: 0000-0001-7309-2215].

© Permyakova A.V., Bakhmetyeva O.B., Mamunts M.A., Kuchumov A.G., Koshechkin K.A., 2024

tel. +7 (342) 244-05-35

e-mail: derucheva@mail.ru

[Permyakova A.V. (\*contact person) – DSc (Medicine), Head of the Department of Childhood Infectious Diseases, ORCID: 0000-0001-5189-0347; Bakhmetyeva O.B. – Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medical Aid, Resuscitation Anaesthetist, ORCID: 0000-0003-2343-3602; Mamunts M.A. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics with Polyclinic Pediatrics Course, ORCID: 0000-0001-5326-6740; Kuchumov A.G. – DSc (Physics and Mathematics), Associate Professor, Professor of the Department of Computational Mathematics, Mechanics and Biomechanics, ORCID: 0000-0002-0466-175X; Koshechkin K.A. – DSc (Pharmaceutics), Associate Professor, Professor of the Department of Information and Internet Technologies, ORCID: 0000-0001-7309-2215].

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование, проведенное в Пермском краевом перинатальном центре, были включены 226 глубоко недоношенных детей, со сроком гестации менее 31 недели, весом при рождении от 490 до 999 г., в возрасте от 0 до 7 дней, с наличием дыхательной недостаточности, потребовавшей аппаратной поддержки. Для построения прогностической модели использовались алгоритмы машинного обучения: логистическая регрессия, метод опорных векторов, метод случайного леса, метод градиентного бустинга. Использовали пять переменных характеристик: масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар на 5-й мин жизни, оценка по шкале Сильвермана, количество дней инвазивной ИВЛ, медианное значение доли кислорода во вдыхаемом воздухе, измеряемое ежедневно в первые семь дней жизни.

**Результаты.** На 36-й неделе постконцептуального возраста у 148 из 182 новорожденных исследуемой когорты (81,3 %) развилась бронхолегочная дисплазия (БЛД): у 15,4 % она была отнесена к легкой, у 29,7 % – к средней тяжести, и у 36,3 % – к тяжелой. Из четырех изученных алгоритмов прогнозирования в качестве итоговой выбрана модель логистической регрессии с метриками: AUC = 0,840, точность 0,818, чувствительность 0,972, специфичность 0,666. Прикладное применение результатов моделирования осуществлено в виде калькулятора вероятности.

**Выводы.** В раннем неонатальном периоде глубоко недоношенных детей для прогнозирования развития БЛД можно использовать сочетание клинических предикторов, таких как масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар на 5-й мин, оценка по шкале Сильверман, количество дней инвазивной ИВЛ, медианное значение доли кислорода во вдыхаемом воздухе измеряемое в первые семь дней жизни. Модель логистической регрессии показывает высокие значения чувствительности, которые позволяют минимизировать вероятность ошибки второго рода, что делает ее применение полезным в задачах раннего прогнозирования развития БЛД у глубоко недоношенных детей.

**Ключевые слова.** Бронхолегочная дисплазия, недоношенные, прогнозирование, машинное обучение.

**Objective.** To develop the model for early prediction of clinically significant bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants.

**Materials and methods.** 226 premature infants with gestational age less than 31 weeks, birth weight from 490 to 999 g, age from 0 to 7 days, and respiratory failure requiring ventilatory support (ventilator support) were included into a retrospective study conducted in the Perm Regional Perinatal Center. Machine learning algorithms such as logistic regression, support vector machine, random forest method, and gradient boosting method were used for the prognostic model building. Five variables were used: birth weight, Apgar score in the 5<sup>th</sup> minute of life, Silverman score, number of days of invasive ventilatory support, median oxygen fraction in the inhaled air measured daily during the first seven days of life.

**Results.** In the 36<sup>th</sup> week of postconceptional age 148 out of 182 infants (81.3 %) in the study cohort developed bronchopulmonary dysplasia (BPD), among them 15.4 % had a mild form, 29.7 % a moderate one, and in 36.3 % of patient it was severe. Among the four studied prediction algorithms, logistic regression model was chosen as the final model with metrics: AUC = 0.840, accuracy 0.818, sensitivity 0.972, specificity 0.666. The practical application of the modeling results was implemented in the form of a probability calculator.

**Conclusions.** In the early neonatal period of extremely premature infants, a combination of clinical predictors such as birth weight, Apgar score in the 5<sup>th</sup> minute of life, Silverman score, number of days of invasive ventilatory support, median oxygen fraction in the inhaled air measured during the first seven days of life can be used to predict the development of bronchopulmonary dysplasia. The logistic regression model shows high sensitivity that minimizes the probability of an error of second kind. Thus, its application is useful in the early prediction of bronchopulmonary dysplasia in premature infants.

**Keywords.** Bronchopulmonary dysplasia, prematurity, prediction, machine learning.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является одним из наиболее важных осложнений

преждевременных родов, поскольку имеет долгосрочные последствия [1]. Благодаря успехам современной неонатальной помощи выживаемость глубоко недоношенных детей

значительно улучшилась, что обусловило рост заболеваемости БЛД во всем мире [2]. Оптимизация стратегий профилактики и лечения БЛД базируется на научном прогнозировании вероятности ее развития, основной целью которого является обеспечение персонализированного подхода к каждому ребенку.

В последние годы было создано множество моделей прогнозирования БЛД. Например, Т.С. Kwok (2023) включил в обзор 64 исследования с использованием 53 прогностических моделей [3], Н.В. Peng (2022) описал 21 модель прогнозирования из 13 исследований [4], М. Romijn (2023) рассмотрел 65 исследований, в том числе 158 моделей разработки и 108 моделей, прошедших внешнюю проверку, однако проблема заключается в том, что существующие модели имеют разное качество и могут давать противоречивые результаты, что приводит к затруднениям относительно того, какую модель использовать или рекомендовать [5]. Математические подходы в медицинском прогнозировании включают в себя использование статистических методов и машинного обучения. С помощью статистических методов можно анализировать данные о заболеваниях, пациентах и эпидемиологические тренды для выявления паттернов и факторов, влияющих на здоровье. Машинное обучение позволяет создавать модели на основе больших объемов данных, что помогает в прогнозировании диагнозов, результатов лечения и возможных осложнений [6; 7]. За последние десять лет различные алгоритмы эффективно применялись для обработки данных, генерируемых в неонатологии, например, для прогнозирования гемодинамической значимости функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных [8; 9]. В 2021 г. в Дании предложили модель, основанную на машинном обучении опорных векторов, для прогнозирова-

ния возникновения БЛД путем объединения послеродовых клинических характеристик и количества содержания азота в выдыхаемом газе, точность модели достигала примерно 90 % [10]. В другом исследовании создали модель машинного обучения для прогнозирования тяжелой формы БЛД с использованием клинических данных и геномики, AUC модели составила 0,872 [11]. В настоящее время опубликованы результаты прогнозирования БЛД на основе технологий глубокого машинного обучения, в частности с помощью нейросетей [12; 13]. Традиционно все исследователи выявляют факторы риска развития БЛД, классифицируя недоношенных детей на наличие или отсутствие БЛД в 28 дней постнатального периода или 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ), а затем исследуют все факторы, влиявшие на риск до момента постановки диагноза. В большинстве моделей прогнозирования БЛД используются клинические показатели, включая пренатальные, перинатальные и постнатальные факторы. Хотя в большом количестве исследований делались попытки изучить корреляцию между биомаркерами и БЛД, лишь немногие биомаркеры были включены в модели прогнозирования (14). На сегодняшний день основными известными факторами риска развития БЛД, указанными в исследованиях, являются низкий вес при рождении, гестационный возраст, мужской пол, открытый артериальный проток, сепсис и искусственная вентиляция легких. Тем не менее, учитывая, что развитие БЛД обусловлено влиянием большого числа факторов, взаимосвязь которых между собой остается до сих пор спорной, оптимальный набор факторов, прогнозирующих развитие БЛД, пока неизвестен.

*Цель исследования* – разработка алгоритма раннего прогнозирования развития клинически значимой бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей.

В качестве гипотезы высказано предположение о существовании оптимального сочетания прогнозирующих признаков (предикторов), при котором вероятность развития БЛД будет наибольшей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективное исследование проведенное в Пермском краевом перинатальном центре были включены 226 глубоко недоношенных детей, родившихся с октября 2015 г. по апрель 2020 г. Условия включения в группы наблюдения: срок гестации менее 31 недели, масса тела при рождении от 490 до 999 г возраст от 0 до 7 дней, дыхательная недостаточность, потребовавшая аппаратной поддержки (ИВЛ), основной диагноз согласно МКБ-10: Р 27.1 – бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде. Критерии исключения из исследования: тяжелые врожденные пороки развития, такие как хромосомные аномалии, врожденные заболевания легких, врожденные пороки сердца (кроме открытого артериального протока (ОАП) и дефекта межпредсердной перегородки) и пороки развития центральной нервной системы, а также неполные клинические данные. Сведения были получены путем ретроспективного изучения медицинских записей отчетных форм № 112/у. В своем исследовании мы определяли БЛД в соответствии с формулировкой R.D. Higgins (2018), изложенной в клинических рекомендациях: бронхолегочная дисплазия – это хроническое диффузное паренхиматозное (интерстициальное) заболевание легких, развивающееся у недоношенных новорожденных в исходе респираторного дистресс-синдрома и / или недоразвития легких, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и / или 36 недель по-

стконцептуального возраста [15]. На основе анализа литературы и собственных гипотез были определены 60 потенциальных прогностических признаков, в результате последующего анализа 37 из них были исключены как неинформативные. В итоге для построения модели прогнозирования использовали 5 переменных характеристик (предикторов) раннего неонатального периода: масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар на 5-й мин, оценка по шкале Сильверман, количество дней инвазивной ИВЛ и медианное значение доли кислорода во вдыхаемом воздухе ( $FiO_2$ ), регистрируемое ежедневно в первые семь дней жизни. Инвазивная ИВЛ определялась как любой тип вспомогательной вентиляции легких, требующий интубации и искусственной вентиляции от аппарата ИВЛ. Показанием для проведения ИВЛ были частые апноэ, нарастание признаков ДН в виде участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, стойкий респираторный ацидоз в газах крови, нарастание  $PaCO_2 > 50$  мм рт. ст. при  $FiO_2$  60 % в подаваемой смеси. Лабораторные методы исследования включали общий клинический анализ крови (анализатор Sysmex XN 9000), биохимический анализ крови (анализатор Sapphire 400). Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполнялось всем детям на 1, 3, 7-е и 28-е сутки жизни на аппарате Vivid&GE (США), датчики 12S-RS и 8C-RS. Нейросонографическое исследование (НСГ) проводилось на 1-е и 3-и сутки жизни на ультразвуковом многофункциональном сканере Vivid&General Electric (США) с цветовым доплеровским картированием кровотока. Запись стандартной ЭКГ была проведена всем детям на электрокардиографе «Альтон ЭКЗТ-12-03 (2007)» на вторые сутки жизни. Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) проводилась в 1, 3, 28-е сутки и в 36 недель ПКВ (мобильная рентген-установка TMS 300 RDR).

Круглосуточное мониторирование жизненно важных функций проводилось всем новорожденным и включало контроль частоты сердечных сокращений, сатурации и артериального давления.

Результаты подвергли статистической обработке, используя методы параметрического и непараметрического анализа. Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывали, используя значения медианы ( $Me$ ) с указанием квартилей ( $Q_1 - Q_3$ ), соответствовавших 25–75%-ному интервалу. Номинальные данные описывали, указывая абсолютное значение и процентную долю. Для количественных показателей, имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее арифметическое ( $M$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ) и границы 95%-ного доверительного интервала (95 % ДИ). При проведении сравнительного анализа средних величин рассчитывали  $t$ -критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и критерий Манна – Уитни ( $U$ ) при распределении, отличном от нормального. Номинальные данные сравнивали, используя критерий  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми, если уровень значимости определялся  $p < 0,05$ . Связь между явлениями, которые были представлены количественными данными, оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для построения модели использовались следующие алгоритмы: логистическая регрессия, метод опорных векторов (SVC), метод случайного леса (Random Forest Classifier) и метод градиентного бустинга (Gradient Boosting Classifier). Непрерывные переменные были стандартизированы так, чтобы их значения находились в диапазоне от 0 до 1. Небинарные категориальные переменные были преобразованы в двоичные переменные посредством One Hot Encoder. Модели были построены с использованием набора обучающих данных и оценены с помощью

пятикратной перекрестной проверки. Набор тестовых данных использовался для внутренней проверки. Для оценки характеристик моделей рассчитывали площадь под роковой кривой (AUC) каждой модели. Использовали оценку следующих метрик: Accuracy, Precision, Recall, и F1 Score.

Накопление данных, их корректировка, обобщение и визуализация осуществлены в стандартных электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Для статистического анализа применялось программное обеспечение Jamovi, SPSS 26.0. Все эксперименты проведены на языке Python 3.9.5 с использованием следующих библиотек: scikit-learn 0.24.1, matplotlib, scipy. Все процедуры, выполненные в этом исследовании с участием людей, соответствовали Хельсинкской декларации (пересмотренной в 2013 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ (Пермь, Россия). От родителей или законных опекунов пациентов было получено письменное информированное согласие.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследовании участвовало 226 новорожденных, родившихся до 30 недель гестации. Ретроспективно 44 ребенка были исключены из исследования по причине смерти до 28-го дня жизни, 21 выбыл из исследования по другим причинам. Таким образом, в окончательный анализ были включены в общей сложности 182 ребенка, из них девочек 94/182 (51,6 %), мальчиков – 88/182 (48,4 %). Медиана веса детей при рождении составила 880,0 г с межквартильным размахом ( $Q_1 - Q_3$ ) от 770 до 960,0 г, средний гестационный возраст –  $26,7 \pm 1,74$  недели, средний возраст матери –  $27,2 \pm 6,5$  г. На 36-й неделе постконцептуального возраста у 148 из 182 новорожденных (81,3 %) развилась БЛД, у 28/182

(15,4 %) из них она была отнесена к легкой, у 54/182 (29,7 %) – к средней тяжести, и у 66/182 (36,3 %) – к тяжелой. Учитывая незначительные клинические проявления легкой степени БЛД, было принято решение разделить данные на две группы: средняя/тяжелая форма БЛД (основная группа, 120 человек) и отсутствие/легкая форма БЛД (группа сравнения, 62 ребенка). Между группами имелись достоверные различия, так медиана веса в основной группе составила 806 (720–900) г, в группе сравнения – 949 (893–990) г,  $p < 0,001$ , средний гестационный возраст в основной группе  $26,1 \pm 1,5$ , в группе сравнения  $28 \pm 1,5$  – ( $p < 0,001$ ). Продолжительность пребывания в отделении реанимации у новорожденных с БЛД была больше (в среднем 52,2 дня против 21,7 дня без БЛД ( $p < 0,001$ )). Оценка по шкале Апгар у пациентов, у которых позднее развилась БЛД (основная группа), была ниже:  $6,13 \pm 0,91$  против  $7,06 \pm 0,86$ ,  $p < 0,001$ . Оценка по шкале Сильвермана (оценка тяжести респираторного заболевания) в основной группе составила  $5,98 \pm 0,80$  против  $5,11 \pm 0,88$  баллов,  $p < 0,001$ . Среднее значение количества дней на ИВЛ было достоверно больше в основной группе ( $5,18 \pm 2,54$  против

$1,44 \pm 2,51$ ,  $p < 0,001$ ). Медианное значение доли кислорода во вдыхаемом воздухе  $FiO_2$  в первые 7 дней жизни достоверно было выше в основной группе: 28,70 (25,5–33,0) против 23,50 (22,00–27,00),  $p < 0,001$  (табл. 1).

Для разработки модели прогнозирования БЛД использовали четыре алгоритма машинного обучения. Тип задачи – бинарная классификация, целевая переменная – вероятность развития БЛД, принимает одно из двух возможных значений – 0 или 1, независимые переменные – совокупность пять изучаемых признаков. Была проведена подготовка данных, удалены выбросы (четыре значения), окончательный размер датасета для моделирования составил 178 наблюдений. Набор данных был случайным образом разделен на два подмножества: набор обучающих данных, который состоял из 75 % когорты (133 ребенка), и набор тестовых данных, который состоял из оставшихся 25 % (45 детей). В качестве предикторов использовали следующие переменные: масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар на 5-й мин, оценка по шкале Сильверман, количество дней инвазивной ИВЛ и медианное значение  $FiO_2$ . В нашей работе в контексте задачи прогнозирования вероятности

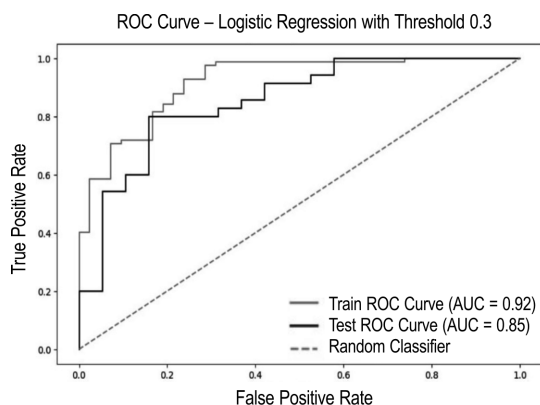
Таблица 1

**Клинические характеристики глубоко недоношенных детей**

Пациенты	Основная группа, $n = 120$	Группа сравнения, $n = 62$	$p$ -значение
Вес при рождении, г	806 (720–900)	949 (893–990)	0,001
Гестационный возраст при рождении, недели	$26 \pm 1,5$	$28 \pm 1,5$	0,001
Оценка по шкале Апгар, балл	$6,13 \pm 0,91$	$7,06 \pm 0,86$	0,001
Оценка по шкале Сильверман, балл	$5,98 \pm 0,80$	$5,11 \pm 0,88$	0,001
Дни на ИВЛ	$5,18 \pm 2,54$	$1,44 \pm 2,51$	0,001
$FiO_2$ , медиана доли, %	28,70 (25,5–33,0)	23,50 (22,00–27,00)	0,001

**Классификационные характеристики (метрики) итоговых моделей**

№ п/п	Модель	Accuracy	Precision	Recall	F1 Score	AUC
1	Logistic Regression	0,818	0,795	0,972	0,875	0,840
2	Random Forest	0,763	0,780	0,888	0,831	0,830
3	Gradient Boosting	0,740	0,823	0,777	0,799	0,800
4	SVC	0,720	0,733	0,916	0,814	0,800



*Рис. График ROC-кривой для модели логистической регрессии*

развития БЛД у недоношенных детей в качестве ведущей мы выбрали метрику Recall, поскольку важно минимизировать ложноотрицательные результаты, когда модель неправильно предсказывает отсутствие БЛД у ребенка, поскольку может быть выбрана неверная лечебная тактика. Выбирая модель с максимальным значением Recall, мы снижаем количество таких ошибок. Из четырех использованных алгоритмов самое высокое значение Recall показала модель логистической регрессии (табл. 2).

На основе полученных результатов было разработано уравнение логистической регрессии с коэффициентами  $\text{intercept} = 1,18$ , переменная «Вес при рождении» =  $-0,68$ , переменная «Оценка по шкале Сильвермана» =  $0,67$ , переменная «Оценка по шкале Апгар» =  $-0,62$ , переменная «Число дней на ИВЛ» =  $0,37$ , переменная «Доля  $\text{FiO}_2$ » =  $0,78$ .

Итоговое уравнение предоставляется пользователю в удобном формате в виде калькулятора (веб-интерфейс). Наша итоговая модель логистической регрессии имеет следующие классификационные характеристики (метрики): Recall 0,972; AUC 0,840; Accuracy 0,818, которые позволяют применять ее в клинической практике (рисунок).

Преимуществом данного исследования является то, что предлагаемый алгоритм осуществляется на седьмой день жизни ребенка, предоставляя клиницистам возможность раннего прогнозирования. Кроме того, используемые предикторы несложны и доступны в клинической практике. Ограничением нашего исследования является относительно небольшое количество участников, что может привести к предвзятости. Поэтому для подтверждения полученных результатов и определения их клинической полезности необходимы дальнейшие более масштабные исследования.

**Выводы**

В раннем неонатальном периоде глубоко недоношенных детей для прогнозирования развития БЛД можно использовать сочетание клинических предикторов, таких как; масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар на 5-й мин, оценка по шкале Сильвермана, количество дней инвазивной ИВЛ, медианное значение доли кислорода во вдыхаемом воздухе измеряемое в первые семь дней жизни. Модель логистической регрессии показывает

высокие значения чувствительности, которые позволяют минимизировать вероятность ошибки второго рода, что делает ее применение полезным в задачах прогнозирования развития БЛД у недоношенных с ЭНМТ в раннем неонатальном периоде.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Cbeong J.L.Y., Doyle L.W.* An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2018; 42 (7): 478–484. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.09.013.
2. *Lui K., Lee S.K., Kusuda S., Adams M., Vento M., Reichman B., Darlow B.A., Lehtonen L., Modi N., Norman M., Håkansson S., Bassler D., Rusconi F., Lodha A., Yang J., Shab P.S.* International Network for Evaluation of Outcomes (iNeo) of neonates Investigators. Trends in Outcomes for Neonates Born Very Preterm and Very Low Birth Weight in 11 High-Income Countries. *J Pediatr.* 2019; 215: 32–40.e14. DOI: 10.1016/j.jpeds.
3. *Kwok T.C., Batey N., Luu K.L., Prayle A., Sharkey D.* Bronchopulmonary dysplasia prediction models: a systematic review and meta-analysis with validation. *Pediatr Res.* 2023; 94 (1): 43–54. DOI: 10.1038/s41390-022-02451-8.
4. *Peng H.B., Zhan Y.L., Chen Y., Jin Z.C., Liu F., Wang B., Yu Z.B.* Prediction Models for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2022; (12): 10: 856159. DOI: 10.3389/fped.2022.856159.
5. *Romijn M., Dhiman P., Martijn J.J. Finken, Anton H. van Kaam, Trixie A. Katz, Joost Rotteveel, Ewoud Schuit, Gary S. Collins, Wes Onland, Heloise Torchin.* Prediction Models for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2023; Jul: 258 (113370). DOI: 10.1016/j.jpeds.2023.01.024.
6. *Кучумов А.Г., Голуб М.В., Ракишева И.О., Дорошенко О.В.* Алгоритм построения метамоделей для прогнозирования гемодинамики в аортах детей с врожденными пороками сердца. Сборник научных трудов VII съезда биофизиков России. Сборник материалов съезда: в 2 т. Краснодар 2023; 228–229 / *Kuchumov A.G., Golub M.V., Rakisheva I.O., Doroshenko O.V.* An algorithm for creation of metamodel for predicting hemodynamics in the aortas of children with congenital heart defects. *Sbornik nauchnyh trudov VII kongressa biofizikov Rossii. Sbornik materialov kongressa. Krasnodar 2023; 228–229 (in Russian).*
7. *Ter-Levonian, A.S., Kosbechkin K.A.* Review of machine learning technologies and neural networks in drug synergy combination pharmacological research. *Research Results in Pharmacology* 2020; 6 (3): 27–32. DOI: 0.3897/rpharmacology.6.49591
8. *Породиков А.А., Биянов А.Н., Пермьякова А.В., Туктамышев В.С., Кучумов А.Г., Поспелова Н.С., Фурман Е.Г., Оноприенко М.Н.* N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида как предиктор гемодинамической значимости функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных. *Пермский медицинский журнал* 2021; 38 (1): 5–15 / *Porodikov A.A., Bijanov A.N., Permyakova A.V., Tuktamyshev V.S., Kuchumov A.G., Pospelova N.S., Furman E.G., Onoprienko M.N.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of hemodynamic significance of functioning ductus arteriosus in premature newborns. *Perm Medical Journal* 2021; 38 (1): 5–15 (in Russian).
9. *Permyakova A.V., Porodikov A., Kuchumov A.G., Bijanov A., Arutunyan V., Furman E.G., Sinechnikov Y.S.* Discriminant Analysis of Main Prognostic Factors Associated with Hemodynamically Significant PDA: Apgar Score, Silverman–Anderson Score, and NT-Pro-BNP Level. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (3729). DOI: 10.3390/jcm10163729.
10. *Verder H., Heiring C., Ramanathan R., Scoutaris N., Verder P., Jessen T.E., Höskuldsson A.,*



Bender L., Dabl M., Eschen C., Fenger-Grøn J., Reinholdt J., Smedegaard H., Schousboe P. Bronchopulmonary dysplasia predicted at birth by artificial intelligence. *Acta Paediatr.* 2021; 110 (2): 503–509. DOI: 10.1111/apa.15438.

11. Dai D., Chen H., Dong X., Chen J., Mei M., Lu Y., Yang L., Wu B., Cao Y., Wang J., Zhou W., Qian L. Bronchopulmonary Dysplasia Predicted by Developing a Machine Learning Model of Genetic and Clinical Information. *Front Genet.* 2021; 2 (12): 689071. DOI: 10.3389/fgene.2021.689071.

12. Na J.Y., Kim D., Kwon A.M., Jeon J.Y., Kim H., Kim C.R., Lee H.J., Lee J., Park H.K. Artificial intelligence model comparison for risk factor analysis of patent ductus arteriosus in nationwide very low birth weight infants cohort. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 22353. DOI: 10.1038/s41598-021-01640-5.

13. Son J., Kim D., Na J.Y., Jung D., Ahn J.H., Kim T.H., Park H.K. Development of artificial neural networks for early prediction of intestinal perforation in preterm infants. *Sci Rep.* 2022; 12: 12112. DOI: 10.1038/s41598-022-16273-5.

14. Журавлева Л.Н., Новикова В.И., Деркач Ю.Н. Определение возможности развития бронхолегочной дисплазии путем определения цитокинового профиля у недоношенных детей. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2021; 3: 21–27. DOI: 10.14427/jipai.2021.3.21. / Zburavleva L.N.,

Novikova V.I., Derkach Ju.N. Determining the possibility of developing bronchopulmonary dysplasia by determining the cytokine profile in premature infants. *International journal of Immunopathology, allergology, infectology* 2021; 3: 21–27. DOI: 10.14427/jipai.2021.3.21.

15. Higgins R.D., Jobe A.H., Koso-Thomas M., Bancalari E., Viscardi R.M., Hartert T.V., Ryan R.M., Kallapur S.G., Steinborn R.H., Konduri G.G., Davis S.D., Thebaud B., Clyman R.I., Collaco J.M., Martin C.R., Woods J.C., Finer N.N., Raju T.N.K. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* 2018; 197: 300–308. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:**

Пермякова А.В. – идея, дизайн исследования, математическое моделирование.

Бахметьева О.Б., Мамунц М.А. – сбор и обработка первичных данных, клиническое наблюдение пациентов, написание текста статьи.

Кучумов А.Г. – перевод на английский, математическое моделирование

Поступила: 04.03.2024

Одобрена: 24.03.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Раннее прогнозирование бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей: когортное исследование / А.В. Пермякова, О.Б. Бахметьева, М.А. Мамунц, А.Г. Кучумов, К.А. Кошечкин // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 120–128. DOI: 10.17816/pmj413120-128

Please cite this article in English as: Permyakova A.V., Bakhmetyeva O.B., Mamunts M.A., Kuchumov A.G., Koshechkin K.A. Early prediction of bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants: a cohort study. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 120-128. DOI: 10.17816/pmj413120-128

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

---

Научная статья

УДК 616.379-008.64: 314.4

DOI: 10.17816/pmj413129-135

## АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОТ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И САХАРНОГО ДИАБЕТА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) ЗА 2018–2022 ГГ.

*Л.А. Сыдыкова<sup>1</sup>, Т.Е. Бурцева<sup>1,2\*</sup>, Л.А. Бугова<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, г. Якутск,

<sup>2</sup>Якутский научный центр комплексных медицинских проблем,

<sup>3</sup>Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова,  
г. Нальчик, Российская Федерация

## ANALYSIS OF POPULATION MORTALITY FROM ENDOCRINE DISEASES AND DIABETES MELLITUS IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA) SINCE 2018 TO 2022

*L.A. Sydykova<sup>1</sup>, T.E. Burtseva<sup>1,2\*</sup>, L.A. Bugova<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk,

<sup>2</sup> Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems,

<sup>3</sup> Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

---

© Сыдыкова Л.А., Бурцева Т.Е., Бугова Л.А., 2024

тел. +7 914 294 32 44,

e-mail: bourtsevat@yandex.ru

[Сыдыкова Л.А. – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК Медицинского института, ORSID: 0000-0002-8377-7012; Бурцева Т.Е. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института, заведующая лабораторией, ORSID: 0000-0002-5490-2072; Бугова Л.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии медицинского факультета, ORSID: 0000-0002-6565-1918].

© Sydykova L.A., Burtseva T.E., Bugova L.A., 2024

tel. +7 914 294 32 44,

e-mail: bourtsevat@yandex.ru

[Sydykova L.A. – PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutic and Faculty Therapy with Endocrinology and Physical Therapy of the Medical Institute, ORSID: 0000-0002-8377-7012; Burtseva T.E. (\*contact person) – DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Pediatrics and Childhood Surgery of the Medical Institute, Head of the Laboratory, ORSID: 0000-0002-5490-2072; Bugova L.A. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, ORSID: 0000-0002-6565-1918].

**Цель.** Анализ смертности населения от эндокринной патологии в Республике Саха (Якутия).

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ показателей смертности населения от эндокринных заболеваний и от сахарного диабета в Республике Саха (Якутия) за 2018–2022 гг. по данным ЯРМИАЦ и Республиканского регистра сахарного диабета.

**Результаты.** За анализируемый период отмечается повышение показателя смертности населения от эндокринной патологии. В структуре смертности от эндокринной патологии – смертность от сахарного диабета составляет 96 %. В структуре причин смерти пациентов с сахарным диабетом – почечная недостаточность, ХСН, острый инфаркт миокарда, ТЭЛА и пневмония.

**Выводы.** Полученные результаты позволят научно обосновать необходимость совершенствования эндокринологической службы в Республике Саха (Якутия) и лягут в основу региональной программы «Борьба с сахарным диабетом».

**Ключевые слова.** Заболеваемость, смертность, эндокринная патология, сахарный диабет, Якутия.

**Objective.** To analyze the mortality from endocrine pathology of the population in the Republic of Sakha (Yakutia).

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the mortality rates from endocrine diseases and diabetes mellitus of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) from 2018–2022 was carried out. The analysis was based on the data of YARMIAC and the republican register of diabetes mellitus.

**Results.** An increase in the death rate from endocrine pathology, from diabetes mellitus was noted during the analyzed period. In the structure of mortality from endocrine pathology, deaths from diabetes mellitus were 96 %. The structure of causes of death in patients with diabetes mellitus includes renal failure, CHF, acute myocardial infarction, PE and pneumonia.

**Conclusions.** The results obtained during the study will allow us to justify the need for improving the endocrinological service in the Republic of Sakha (Yakutia) scientifically and will form the basis for the regional program “Combating diabetes mellitus”.

**Keywords.** Morbidity, mortality, endocrine pathology, diabetes mellitus, Yakutia.

## ВВЕДЕНИЕ

Масштабы распространения сахарного диабета в мире в целом и в Российской Федерации в частности из года в год приобретают особую значимость. Данное заболевание представляет глобальную медико-социальную угрозу для человека и общества в целом [1; 2]. В РФ принят ряд стратегических документов по совершенствованию эндокринологической службы и организации медицинской помощи данному контингенту пациентов. Следует отметить, что не так много работ по анализу смертности пациентов, страдающих сахарным диабетом, особенно в регионах РФ. Изучение эпидемиологических характеристик сахарного диабета позволит разработать эффективные организационные механизмы снижения заболеваемости, инвалидности, смертности [3–5].

По данным федеральных и региональных регистров заболеваемости сахарным диабетом за последние годы и в постпандемийный период мы видим отчетливое повышение заболеваемости сахарным диабетом 1-го и 2-го типов среди населения [1; 5]. В связи с этим особенно важно изучить показатели смертности населения от сахарного диабета.

Республика Саха (Якутия) один из регионов Дальневосточного федерального округа, имеющий хорошо организованную эндокринологическую службу. Вся специализированная медицинская помощь по профилю «Эндокринология» централизована в г. Якутске. Имеется единый регистр пациентов. Население республики весьма гетерогенно по этнической принадлежности. В связи с вышеизложенным республика может стать пилотным северным регионом для

мониторинга эпидемиологических характеристик сахарного диабета и совершенствования эндокринологической службы в Арктической зоне Российской Федерации.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ показателей смертности населения от эндокринных заболеваний и от сахарного диабета в Республике Саха (Якутия) за 2018–2022 гг. Данные официальной статистики взяты из данных ЯРМИАЦ, республиканского регистра сахарного диабета Республики Саха (Якутия).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период с 2018–2022 гг. по основным классам причин смертности населения наблюдается устойчивая динамика роста числа умерших, в том числе от болезней эндокринной системы и сахарного диабета. Наибольшие показатели смертности населения от всех причин выявлены в 2021 г. (1067,8 на 100 тыс. населения), а наибольшие показатели смертности от болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ зарегистрированы в 2020 г.

(27,6 на 100 тыс. населения), в основном за счет смертности от сахарного диабета (26,0 на 100 тыс. населения). В динамике за анализируемый период показатель общей смертности от всех причин повысился на 5,7 % – с 784,1 в 2018 г. до 828,5 в 2022 г., в том числе от болезней эндокринной системы на 26,4 % – с 17,8 до 22,5, из них от сахарного диабета на 31,7 % – с 16,4 до 21,6 на 100 тыс. населения соответственно (табл. 1).

В структуре смертности от эндокринных заболеваний наибольшую долю занимает смертность от сахарного диабета (в среднем от 92,8 до 96,0 %). При этом число случаев смерти от инсулиннезависимого сахарного диабета значительно больше, чем от инсулинзависимого. В динамике за пятилетний период отмечается повышение доли умерших по причине сахарного диабета с 92,8 % в 2018 г. до 96,0 % в 2022 г., в основном, за счет инсулиннезависимой формы диабета. Так, удельный вес числа умерших от инсулиннезависимого сахарного диабета в 2018 г. составлял 69,0 %, в 2022 г. – 86,5 %. Удельный вес числа умерших от инсулинзависимой формы диабета в динамике, наоборот, снижается: если в 2018 г. удельный вес умерших от инсулинзависимой формы диабета составил 25,3 %, то в 2022 г. – 12,1 % (табл. 2).

Таблица 1

### Динамика показателя смертности населения РС (Я) по классам и отдельным причинам смерти, 2018–2022 гг. (на 100 тысяч населения)

Показатель	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	Прирост/ снижение, в % 2022 г. к 2018 г.
Умершие от всех причин, в том числе:	784,1	784,0	929,5	1 067,8	828,5	5,7
от болезней эндокринной системы, расстройств питания, нарушения обмена веществ	17,8	18,1	27,6	21,6	22,5	26,4
из них от сахарного диабета	16,4	16,7	26,0	20,6	21,6	31,7

**Динамика структуры смертности населения от эндокринных заболеваний  
в Республике Саха (Якутия), 2018–2022 г.**

Причина смерти	2018 г.		2019 г.		2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Эндокринные заболевания	172	100	175	100	270	100	213	100	224	100
Сахарный диабет, в том числе:	158	92,8	162	92,6	254	94,1	203	95,3	215	96,0
инсулинзависимый сахарный диабет	40	25,3	36	22,2	29	11,4	19	9,4	26	12,1
инсулиннезависимый сахарный диабет	109	69,0	120	74,1	218	85,8	182	89,7	186	86,5
другие формы сахарного диабета	9	5,7	6	3,7	7	2,8	2	0,9	3	1,4
Недостаточность питания	0	0	1	0,6	4	1,5	0	0	3	1,3
Другие болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	14	8,1	12	6,9	12	4,4	10	4,7	6	2,7

От 13,7 до 17,8 % случаев смерти от эндокринных заболеваний с 2018 по 2022 г. зарегистрировано в трудоспособном возрасте (2018 г. – 14 %; с 2022 г. – 17,8 %), из них большинство – мужчины (более 53,1–75 %). На долю женщин приходится с 25 до 46,9 % в данной возрастной категории. Подавляющее большинство случаев смерти от эндокринных заболеваний ежегодно регистрируется в возрасте старше трудоспособного – от 77,2 до 84,9 %, из них преобладают женщины – более 60 %, удельный вес мужчин составлял за анализируемый период от 20,5 до 33,5 %.

В динамике за 2018–2022 гг. число случаев смерти от эндокринных заболеваний повысилось в обеих возрастных категориях: трудоспособного – на 66,7 % и старше трудоспособного – на 18,5 %.

В 2022 г. число умерших от сахарного диабета повысилось, по сравнению с 2018 г., на 36,1 % (на 57 человек). В структуре смертности населения республики от сахарного диабета преобладает женское население (2018 г. – 70,9 %; 2022 г. – 69,3 %), мужское

население составляет менее 40 % (2018 г. – 29,1 %; 2022 г. – 30,6 %).

Большинство случаев смерти от сахарного диабета зарегистрировано в возрасте старше трудоспособного (2018 г. – 86,7 %; 2022 г. – 77,7 %), в 2018 г. – 78,8 % женщин и 21,2 % мужчин; в 2022 г. – 66,4 % женщин и 33,5 % мужчин. За 2022 г. – 17,2 % случаев смерти от сахарного диабета зарегистрировано среди трудоспособного населения (2018 г. – 13,3 %), из них преобладают мужчины – 67,5 %, на долю женщин приходится около 32,4 % (в 2018 г. доля мужчин – 81 %, доля женщин – 19 %).

В динамике за 2018–2022 гг. число случаев смерти от сахарного диабета в обеих возрастных категориях возросло: в трудоспособном возрасте на 76,2 % и старше трудоспособного возраста на 21,9 %.

В структуре смертности населения от сахарного диабета преобладает городское население (2018 г. – 71,2 %; 2022 г. – 69,6 %), в 2018 г. – 69,4 % женщин и 30,6 % мужчин; в 2022 г. – 60,6 % женщин и 39,4 % мужчин.

Сельское население составляет около 30 % (2018 г. – 28,8 %; 2022 г. – 30,4 %), в 2018 г. – 69,4 % женщин и 30,6 % мужчин; в 2022 г. – 59,7 % женщин и 40,3 % мужчин.

В динамике за 2018–2022 гг. число случаев смерти от сахарного диабета в обеих категориях населения возросло: в сельском населении на 26,5 % и городском населении на 17,4 %.

Наибольшую долю в структуре непосредственных причин смертности больных с сахарным диабетом в 2022 г. составили: почечная недостаточность (20,0 %), хроническая сердечная недостаточность (18,6 %), острое нарушение мозгового кровообращения (7,9 %), острый инфаркт миокарда (5,1 %), ТЭЛА и пневмонии (по 4,2 %).

В динамике за пятилетний период произошли следующие изменения: повысилась доля умерших по причине почечной недостаточности (с 15,8 % в 2018 г. до 20,0 % в 2022 г.), пневмонии (с 1,3 до 4,2 %), ТЭЛА (с 3,2 до 4,3 %); снизилась доля умерших по причине сепсиса (с 1,9 % в 2018 г. до 0,9 % в 2022 г.), острого инфаркта миокарда (с 7,0 до 5,1 %), острого нарушения мозгового кровообращения (с 10,8 до 7,9 %), хрониче-

ской сердечной недостаточности (с 31,0 до 18,6 %) (табл. 3).

При сравнении непосредственных причин смерти у больных с сахарным диабетом в 2022 г., по сравнению с 2018 г., отмечается снижение числа случаев смерти от сепсиса на 33,3 %, хронической сердечной недостаточности на 18,4 %, заболеваний желудочно-кишечного тракта на 100,0 %. Вместе с тем произошел прирост случаев смерти от пневмонии на 350,0 % (с 2 случаев в 2018 г. до 9 случаев в 2022 г.), ТЭЛА на 80,0 % (с 5 до 9 случаев соответственно), почечной недостаточности на 72,0 % (с 25 до 43 случаев). В 2020 г. (начало возникновения и распространения заболеваемости новой коронавирусной инфекции) наибольшее число случаев смерти у больных с сахарным диабетом произошло от сепсиса, острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения. В 2021 г. наибольшее число смерти у больных сахарным диабетом случилось от почечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности. В динамике за пятилетний период число смертей среди больных сахарным диабетом повысилось на 15,9 % (табл. 4).

Таблица 3

### Динамика структуры непосредственных причин смерти больных сахарным диабетом, 2018–2022 гг.

Показатель	2018 г.		2019 г.		2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Умерло от сахарного диабета, количество человек	158	100	162	100	254	100	203	100	215	100
Сепсис	3	1,9	4	2,5	7	2,8	5	2,5	2	0,9
ОИМ	11	7,0	11	6,8	18	7,1	6	3,0	11	5,1
ТЭЛА	5	3,2	3	1,9	8	3,1	7	3,4	9	4,2
ОНМК	17	10,8	15	9,3	24	9,4	8	3,9	17	7,9
Пневмония	2	1,3	1	0,6	7	2,8	7	3,4	9	4,2
Почечная недостаточность	25	15,8	19	11,7	43	16,9	45	22,2	43	20,0
Гангрена		0,0	1	0,6	1	0,4	2	1,0		0,0
ХСН	49	31,0	49	30,2	42	16,5	47	23,2	40	18,6
ЖКТ	1	0,6	2	1,2	3	1,2		0,0		0,0

**Динамика непосредственных причин смерти больных сахарным диабетом,  
2018–2022 гг.**

Показатель	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	Прирост/снижение 2022 г. к 2018 г., в %
Непосредственная причина смерти больных с сахарным диабетом всего, из них:	113	105	153	127	131	15,9
сепсис	3	4	7	5	2	-33,3
острый инфаркт миокарда	11	11	18	6	11	-
ТЭЛА	5	3	8	7	9	80,0
острое нарушение мозгового крово- обращения	17	15	24	8	17	-
пневмония	2	1	7	7	9	350,0
почечная недостаточность	25	19	43	45	43	72,0
гангрена	0	1	1	2	0	0
хроническая сердечная недостаточ- ность	49	49	42	47	40	-18,4
заболевания желудочно-кишечного тракта	1	2	3	0	0	-100

### Выводы

В динамике за анализируемый период 2018–2022 гг. отмечается повышение показателя смертности населения от эндокринной патологии на 26,4 %, от сахарного диабета на 31,7 %. В структуре смертности от эндокринной патологии – смертность от сахарного диабета составляет 96 %, из них 86,5 % – смертность от инсулиннезависимого сахарного диабета; 77 % – лица нетрудоспособного возраста, 66 % – женщины. В структуре причин смерти пациентов с сахарным диабетом – 20 % почечная недостаточность, 18,6 % – ХСН, 5 % – острый инфаркт миокарда, 4,2 % – ТЭЛА и пневмония. В период пандемии коронавирусной инфекции структура причин смерти пациентов существенно отличалась от таковой в допандемийном периоде. Полученные результаты позволяют научно обосновать необходимость совершенствования эндокринологической службы в Республике Саха (Якутия) и лягут в

основу региональной программы «Борьба с сахарным диабетом».

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет 2018; 21 (3): 144–159 / *Dedov I.I., Sbestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A.* Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and structure of hypoglycemic therapy according to the Federal register of diabetes mellitus, status 2017. *Sabarnyj diabet* 2018; 21 (3): 144–159 (in Russian).

2. Миронова В.Р., Заворотний А.А. Статистический анализ влияния заболеваемости сахарным диабетом населения Центрального федерального округа на смертность от инфаркта миокарда. Инновационные научные исследования 2022; 12–4 (24): 43–52 / Mironova V.R., Zavorotnij A.A. Statistical analysis of the impact of the incidence of diabetes mellitus in the population of the Central Federal District on mortality from myocardial infarction. *Innovacionnyye nauchnyye issledovaniya* 2022; 12–4 (24): 43–52 (in Russian).

3. Макишьева Р.Т., Хромушин В.А., Прилепа С.А., Ластовецкий А.Г. Гендерные особенности смертности больных сахарным диабетом в Тульской области. Вестник новых медицинских технологий 2015; 22 (2): 60–67 / Makisheva R.T., Hromushin V.A., Prilepa S.A., Lastoveckij A.G. Gender-specific mortality of patients with diabetes mellitus in the Tula region. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij* 2015; 22 (2): 60–67 (in Russian).

4. Сабгайда Т.П., Тарасов Н.А., Евдокушкина Г.Н. Смертность от сахарного диабета в ракурсе множественных причин смерти: проблемы кодирования. Проблемы

социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2019; 27 (6): 1043–1048 / Sabgajda T.P., Tarasov N.A., Evdokushkina G.N. Mortality from diabetes mellitus from the perspective of multiple causes of death: coding problems. *Problemy social'noj gigieny, zdavoobraneniya i istorii mediciny* 2019; 27 (6): 1043–1048 (in Russian).

5. Дорофеев Ю.Ю., Колядо В.Б., Колядо Е.В., Трибунский С.И. Динамика смертности от болезней эндокринной системы в Алтайском крае. Медицина в Кузбассе 2018; 17 (1): 55–58 / Dorofeev Ju.Ju., Koljado V.B., Koljado E.V., Tribunskij S.I. Dynamics of mortality from diseases of the endocrine system in the Altai Territory. *Medicina v Kuzbasse* 2018; 17 (1): 55–58 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 25.01.2024

Одобрена: 26.04.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Сыдыкова, Л.А. Анализ смертности населения от эндокринных заболеваний и сахарного диабета в Республике Саха (Якутия) за 2018–2022 гг. / Л.А. Сыдыкова, Т.Е. Бурцева, Л.А. Бугова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 129–135. DOI: 10.17816/pmj413129-135

Please cite this article in English as: Sydykova L.A., Burtseva T.E., Bugova L.A. Analysis of population mortality from endocrine diseases and diabetes mellitus in the Republic of Sakha (Yakutia) since 2018 to 2022. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 129-135. DOI: 10.17816/pmj413129-135



# СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

---

Научная статья

УДК 618.177-089.888.11-06: [618.2+618.31]

DOI: 10.17816/pmj413136-142

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

*В.Я. Наумова, М.В. Семенова, А.Р. Мухаметгалимова\**

*Ижевская государственная медицинская академия, Российская Федерация*

## CLINICAL CASE OF HETEROTOPIC PREGNANCY AFTER IN VITRO FERTILIZATION

*V.Ya. Naumova, M.V. Semenova, A.R. Mukhametgalimova\**

*Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation*

---

Приведено клиническое наблюдение сочетания маточной и внематочной беременности после экстракорпорального оплодотворения. Было проведено оперативное удаление культи маточной трубы с беременностью в истмическом отделе с сохранением маточной беременности у пациентки, перенесшей тубэктомию слева по поводу непроходимости маточной трубы при подготовке к программе ВРТ и тубэктомии справа в связи с последующей трубной беременностью. Показано, что при динамическом наблюдении возможно родоразрешение при доношенном сроке гестации. Используются данные медицинских документов наблюдения пациентки в амбулаторных и стационарных условиях, в том числе результаты лабораторных, инструментальных, гистологических методов исследования. Получено информированное согласие пациентки для публикации результатов наблюдения.

**Ключевые слова.** Гетеротопическая беременность, оперативное лечение, пролонгирование маточной беременности, экстракорпоральное оплодотворение.

Ectopic pregnancy occupies a significant place in the structure of causes of maternal mortality. Timely diagnosis is even more complicated when there is a combination of both uterine and ectopic localization of the ovum. The article describes the clinical observation of heterotopic pregnancy, features of the clinical picture,

---

© Наумова В.Я., Семенова М.В., Мухаметгалимова А.Р., 2024

тел. +7 917 918 09 22

e-mail: alina17072000@mail.ru

[Наумова В.Я. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0002-9533-3507; Семенова М.В. – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0003-4840-7806; Мухаметгалимова А.Р. (\*контактное лицо) – студентка VI курса].

© Naumova V.Ya., Semenova M.V., Mukhametgalimova A.R., 2024

tel. +7 917 918 09 22

e-mail: alina17072000@mail.ru

[Naumova V.Ya. – PhD (Medicine), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0002-9533-3507; Semenova M.V. – PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0003-4840-7806; Mukhametgalimova A.R. (\*contact person) – 6<sup>th</sup>-year student].

diagnostic search and treatment strategy. The possibility of preservation of intrauterine pregnancy after surgical removal of a pathologically located second fertilized ovum has been shown. The patient was admitted to the gynecological department with complaints of bleeding from the genital tract against the background of delayed menstruation. An ultrasound examination revealed the presence of dichorionic diamniotic twins, with one fertilized egg localized in the interstitial part of the fallopian tube stump. Surgical removal of the stump with the fertilized egg was performed. The intrauterine pregnancy was preserved. Thus, with timely diagnosis of heterotopic pregnancy and adequate tactics, it is possible to maintain intrauterine pregnancy.

**Keywords.** Heterotopic pregnancy, surgical treatment, prolongation of intrauterine pregnancy, in vitro fertilization.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время внематочная беременность (ВБ) по-прежнему представляет собой важную проблему акушерства и гинекологии. Этиологические факторы патологической nidации плодного яйца разнообразны. ВБ встречается в 1–2 % общего числа беременностей и при этом обуславливает до 10 % материнской летальности [1; 2]. К факторам риска эктопической беременности отнесены воспалительные заболевания внутренних половых органов, операции на маточных трубах и матке, гормональные нарушения, эндометриоз, старший репродуктивный возраст, использование внутриматочных средств контрацепции, эндокринные заболевания, половой инфантилизм [3; 4]. Особое место отводится применению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [5; 6]. В настоящее время накапливается клинический материал о сочетании маточной и внематочной беременности при переносе нескольких эмбрионов в программах ВРТ пациенткам с тубэктомией в анамнезе, т.е. беременность развивается в культе маточной трубы совместно с беременностью маточной [7]. Изучение факторов риска ретроградной миграции эмбриона в дополнение к указанным позволило выявить следующие: внематочная беременность в анамнезе, реконструктивные операции на маточных трубах, врожденные аномалии развития матки, миома матки; использование агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов в протоколе

стимуляции овуляции; гиперстимуляция яичников; интенсивная прогестероновая поддержка лютеиновой фазы; вспомогательный хэтчинг эмбриона, методика переноса и качество эмбрионов, курение; возраст пациентки [3; 8; 9].

Встречаются редкие формы эктопической беременности: многоплодная, персистирующая, сочетание маточной и внематочной, которые вызывают дополнительные трудности при диагностике [10; 11]. При гетеротопической беременности прикрепление плодного яйца чаще наблюдается в маточных трубах (97,7 %), при этом реже других встречается истмическая локализация. Именно редкая встречаемость беременности в интерстициальном отделе маточной трубы, особенности ультразвуковой картины приводят к некоторым сложностям дифференциальной диагностики маточной и внематочной беременности. При указанной локализации беременность развивается довольно успешно. Способствует ее росту хорошее кровоснабжение этого участка матки и развитие коллатералей при беременности.

Особый интерес представляет развитие эктопической беременности в культе маточной трубы. Обычно тубэктомия бывает выполнена в связи с эктопической беременностью, а также наличием сактосальпинкса при подготовке к программам ВРТ. При этом необходимым условием лечения является удаление внематочной беременности хирургическим путем. В литературе описаны случаи спонтанного разрыва матки по рубцу после

удаления беременности указанной локализации [12–14]. Логично предположить осложненное течение сохраненной маточной беременности, необходимость качественно-динамического наблюдения для достижения положительного результата.

*Цель исследования* – представить клинический случай сочетания маточной и внематочной беременности с благополучным исходом после хирургического удаления плодного яйца, расположенного в интерстициальном отделе культи фаллопиевой трубы, у пациентки после двусторонней тубэктомии и наступлением беременности в программе ВРТ.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ клинического наблюдения пациентки, у которой наблюдалось сочетание маточной и внематочной беременности после экстракорпорального оплодотворения. Используются данные медицинских документов: медицинской карты стационарного больного, диспансерной карты беременной женщины, истории родов. Для диагностики наличия и локализации беременности выполнено УЗИ органов малого таза при поступлении в гинекологический стационар в 8–9 недель, определение  $\beta$ -ХГЧ. Удаленный интраоперационно материал (культя маточной трубы, элементы плодного яйца) был направлен на гистологическое исследование. Вырезанные кусочки фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине, после стандартной обработки парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование проводили на микроскопе Primo Star Carl Zeiss при увеличении  $\times 4$ ,  $\times 10$ . Дальнейшие исследования выполнены в рамках наблюдения беременной женщины в условиях женской консультации.

Получено информированное согласие пациентки для публикации результатов наблюдения.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 28 лет, обратилась в отделение гинекологии 05.06.2023 с жалобами на мажущие яркие кровавые выделения из половых путей, тянущие боли внизу живота на фоне задержки менструации. Был проведен тест на  $\beta$ -ХГЧ, получен положительный результат. При ультразвуковом исследовании выявлена дихориальная диамниотическая двойня с локализацией одного эмбриона в культе маточной трубы. Госпитализирована. Из анамнеза: считает себя больной в течение двух недель, когда впервые через 6 недель после переноса двух эмбрионов по программе ВРТ появились темные кровянистые мажущие выделения из половых путей. Пациентка нормостенического телосложения, индекс массы тела  $24,7 \text{ кг/м}^2$ . Общее состояние удовлетворительное. Частота сердечных сокращений – 74 в мин, артериальное давление – 109/71 мм рт. ст., температура тела  $36,2^\circ\text{C}$ . Сопутствующие заболевания отсутствуют. Менархе в 13 лет, менструации регулярные по 7 дней через 28 дней, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 15 лет, от беременности не предохранялась. В настоящее время замужем. В 2018 г. была обследована по поводу первичного бесплодия, в связи с непроходимостью маточной трубы проведена лапароскопическая тубэктомия слева. В 2019 г. наступила первая беременность – трубная, которая завершилась лапароскопической тубэктомией справа. Вторая беременность, в 2021 г. – неполный выкидыш в сроке 7–8 недель после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), осложненная острым эндометритом. Настоящая беременность – третья, индуцированная ЭКО, выполнен перенос двух эмбрионов.

Результат сонографии органов малого таза от 05.06.2023: в полости матки определяется два плодных яйца. Первое плодное яйцо в диаметре 38 мм. Эмбрион визуализируется,

длина 22 мм, соответствует сроку 8 недель 6 дней. Сердечный толчок положительный. Желточный мешок визуализируется, диаметр 3,9 мм. Преимущественная локализация ворсинчатого хориона по задней стенке, ближе к дну матки. Структура хориона не изменена. Второе плодное яйцо в диаметре 21 мм визуализируется в культе маточной трубы справа. Эмбрион визуализируется, длина 20 мм, соответствует сроку 8 недель 4 дня. Сердечный толчок положительный. Желточный мешок визуализируется, диаметр 4,1 мм. Правый и левый яичники без особенностей. Заключение: беременность, 8–9 недель. Дихориальная диамниотическая двойня. Внематочная беременность справа. 06.06.2023 проведена телемедицинская консультация с Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Принимая во внимание наличие трубной беременности, рекомендовано произвести тубэктомии с сохранением маточной беременности.

08.06.2023 во время операции: матка размерами до 9 недель беременности, мягковатой консистенции, в области культы маточной трубы имеется округлое тонкостенное образование размером 6×7 см. Левая маточная труба не визуализируется (удалена). Яичники визуальны не изменены. Произведен разрез в тонком месте образования культы правой маточной трубы. Из полости удален эмбрион длиной 4 см и ткань хориона. Культа маточной трубы удалена. Брюшная полость осушена. Контроль салфеток и инструментов. Брюшная полость ушита наглухо. На кожу наложен косметический шов. Асептическая повязка. Кровопотеря 50 мл. Макропрепарат: эмбрион, хорион, ткань маточной трубы. Беременность подтверждена гистологически. На 7-е сутки после операции пациентка выписа-

на в удовлетворительном состоянии под наблюдением врача женской консультации (ЖК). Рекомендации при выписке: явка в ЖК 16.06.2023, обработка послеоперационной раны в течение месяца, ношение бандажа до трех месяцев, исключить физические нагрузки, тепловые процедуры на два месяца, половой покой два месяца, консультация гинеколога по месту медицинского обслуживания с результатом гистологии.

Дальнейшее динамическое наблюдение осуществлялось в амбулаторных условиях в соответствии с клиническим протоколом «Нормальная беременность». УЗИ выполнено в 12 недель, частота сердечных сокращений плода 155 в минуту, копчико-теменной размер 56 мм, толщина воротникового пространства 1,7 мм. Кость носа определяется. Допплерометрия трикуспидального клапана: норма; доплерометрия венозного протока: 1,05. Размеры плода соответствовали сроку гестации. Биохимия материнской сыворотки: свободная  $\beta$ -субъединица ХГЧ 68,28 МЕ/л (1,327 МоМ); PAPP-A: 6,115 МЕ/л (1,458 МоМ).

Расчет рисков: трисомия 2 – 1 из 5621, трисомия 18 – 1 из 13 134, трисомия 13 – меньше 1 из 20 000, преэклампсия до 37 недель беременности – 1 из 1856, задержка роста плода до 37 недель – 1 из 395, самопроизвольные роды до 34 недель – 1 из 1659. Учитывая анамнестические данные, в 16 недель гестации выполнена цервикометрия, длина сомкнутой части цервикального канала составила 39 мм. В дальнейшем повторные исследования с интервалом в две недели – до 24 недель укорочения шейки матки не выявили.

До 34 недель пациентка получала микронизированный прогестерон по 200 мг в сутки вагинально. Далее, в 19 недель беременности, выполнено второе скрининговое УЗИ: в полости матки один плод в головном предлежании, по данным фетометрии соответствует 19 неделям беременности, ... пла-

цента на задней стенке матки, ближе к дну, толщина 22 мм, степень зрелости 0. Количество вод нормальное. Пуповина имеет три сосуда, центральное прикрепление к плаценте. Длина сомкнутой части цервикального канала 38 мм, внутренний зев сомкнут. Контроль в динамике: без патологии. При доплерометрии скорости кровотока в системе «мать – плацента – плод» нарушений не выявлено. Аналогичные исследования в 32–34 недели также свидетельствовали о нормальном развитии беременности, отсутствии пороков развития плода и признаков плацентарной недостаточности. Кардиотокография регулярно выполнялась с 32 недель беременности с кратностью в две недели, также свидетельствовала об удовлетворительном состоянии плода. В сроке 38–39 недель беременности пациентка была госпитализирована в акушерский стационар для родоразрешения. Состояние удовлетворительное. Окружность живота 98 см, высота стояния дна матки 37 см, головное предлежание плода. Размеры таза 24–27–29–18,5 см, что соответствует общеравномерносуженному тазу 1-й степени сужения в соответствии с классификацией А.Ф. Пальмова. Индекс Соловьева 1,5. Предполагаемая масса плода 3580 г по результату УЗИ. Основным фактором, определившим тактику родоразрешения, явилось оперативное вмешательство в первом триместре беременности в объеме удаления истмической части маточной трубы в сочетании с анатомически узким тазом и репродуктивным анамнезом женщины. Коллективно было принято решение об оперативном (кесарево сечение) родоразрешении в плановом порядке. Извлечен плод мужского пола массой 3510 г, длиной 52 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Из особенностей операции отмечено наличие рубца в области правого маточного угла без проникновения в полость матки. Кровопотеря составила 680 мл.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В отечественной и зарубежной литературе подчеркивается рост числа редких форм внематочной беременности. Сочетания маточной и эктопической беременности составляют в среднем от 1 на 30 000 беременностей. Чаще аномальное прикрепление плодного яйца происходит в разных отделах маточной трубы. При локализации плодного яйца в интрамуральном или истмическом отделе трубы ультразвуковая картина может имитировать маточную беременность. Данные литературы свидетельствуют, что даже указания на добровольную стерилизацию или тубэктомию не исключают развитие в дальнейшем внематочной беременности [5; 7]. Особого внимания заслуживают пациентки, которым было выполнено удаление маточных труб и осуществлен перенос нескольких эмбрионов в программах ВРТ [8; 9]. Именно у этих женщин высок риск гетеротопической беременности. Настораживающим моментом является выявленная при УЗИ локализация плодного яйца в одном из углов матки. Появление жалоб на боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей должны настроить на проведение дифференциального диагноза угрожающего выкидыша и наличия гетеротопической беременности. Уникальность описанного случая состоит в том, что внематочная беременность развивалась в истмическом участке культи маточной трубы до 8–9 недель.

Таким образом, группу риска развития гетеротопической беременности составляют женщины с указанием на оперативное вмешательство на маточных трубах, в том числе тубэктомию. Указанные факторы играют значимую роль для ретроградной миграции плодного яйца. Ультразвуковое исследование существенно облегчает определение локализации плодного яйца, проведение дифференциальной диагностики маточной и внематочной беременности.

точной (истмической) беременности. При своевременном удалении аномально расположенного плодного яйца повышается вероятность вынашивания маточной беременности. В то же время ожидаемым является осложненное течение беременности, прежде всего невынашиванием и преждевременными родами. При планировании наблюдения в условиях женской консультации необходимо:

- 1) выполнение цервикометрии в 16–24 недели;
- 2) осуществление в особых случаях прогестероновой поддержки;
- 3) провести родоразрешение в соответствии с акушерской ситуацией и объемом выполненного при настоящей беременности хирургического вмешательства.

### ВЫВОДЫ

В представленном клиническом наблюдении факторами риска развития эктопической беременности явились внематочная беременность в анамнезе, операции на маточных трубах (двусторонняя тубэктомия), экстракорпоральное оплодотворение.

Ранняя диагностика указанной патологии с использованием ультразвукового исследования позволила своевременно выполнить удаление эктопического плодного яйца с дальнейшим вынашиванием маточной беременности и родоразрешением в сроке доношенной беременности.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Mullany K., Minneci M., Monjazez R., C Coiado O.* Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Womens Health (Lond)*. 2023; 19: 17455057231160349. DOI: 10.1177/17455057231160349. PMID: 36999281; PMCID: PMC10071153.
2. *Tonick S., Conageski C.* Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2022; 49(3): 537–549. DOI: 10.1016/j.ogc.2022.02.018. PMID: 36122984.
3. *Dunphy L., Boyle S., Cassim N., Swaminathan A.* Abdominal ectopic pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2023; 16 (9): e252960. DOI: 10.1136/bcr-2022-252960.
4. *Jeon J.H., Hwang Y.I., Shin I.H., Park C.W., Yang K.M., Kim H.O.* The risk factors and pregnancy outcomes of 48 cases of heterotopic pregnancy from a single center. *J Korean Med Sci*. 2016; 31: 1094–1099. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.7.1094
5. *Дукембаева А., Калдыбекова А., Омар М., Сарикова Н., Танабаева Ш.* Клинический случай сочетания маточной и трубной беременности. *Вестник КазНМУ* 2017; 1: 88–90 / *Dukembaeva A., Kaldybekova A., Omar M., Sarykova N., Tanabaeva Sh* Clinical case of a combination of uterine and tubal pregnancy. *Vestnyk KazNMU* 2017; 1: 88–90 (in Russian).
6. *Lu S., Wang Z., Liu H., Peng J., Song J., Liu W., Yan L.* Management strategies of heterotopic pregnancy following in vitro fertilization-embryo transfer. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020; 59 (1): 67–72. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.11.010
7. *Wu Z., Zhang X., Xu P., Huang X.* Clinical analysis of 50 patients with heterotopic pregnancy after ovulation induction or embryo transfer. *Eur J Med Res*. 2018; 23: 17. DOI: 10.1186/s40001-018-0316-y
8. *Aryan Maleki, Noorulain, Khalid Chandni, Rajesh Patel, Essam El-Mabdi* The rising incidence of heterotopic pregnancy: Current perspectives and associations with in-vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; 266: 138–144. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.09.0
9. *Кузнецова Е.П., Талабадзе А.С.* Эктопическая беременность как осложнение программ ВРТ. *Фарматека* 2017; 12 (345): 37–39 / *Kuznecova E.P., Talabadze A.S.* Ectopic pregnancy as a complication of ART programs. *Far-mateka* 2017; 12 (345): 37–39 (in Russian).
10. *Pi R., Liu Y., Zhao X., Liu P., Qi X.* Tubal infertility and pelvic adhesion increase risk of heterotopic pregnancy after in vitro fertilization: A retrospective study. *Medicine (Bal-*

timore). 2020; 99 (46): e23250. DOI: 10.1097/MD.00000000000023250

11. Барановская Е.И., Федосеенко А.В., Красницкий А.В. Гетеротопическая беременность с естественным зачатием и донашиванием плода. Российский вестник акушера-гинеколога 2018; 18 (6): 70–72. DOI: 10.17116/rosakush20181806170 / *Baranovskaja E.Y., Fedoseenko A.V., Krasnyckyj A.V.* Heterotopic pregnancy with natural conception and pregnancy. *Rossyjskij vestnyk akushera-gynekologa* 2018; 18 (6): 70–72. DOI: 10.17116/rosakush20181806170 (in Russian).

12. Жуковская И.Г., Сандакова Е.А., Семенова М.В. Оценка эффективности пре-концепционной подготовки женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов на основе углубленного изучения состояния здоровья супружеских пар. Лечение и профилактика 2017; 2: 38–42 / *Zbukovskaja Y.G., Sandakova E.A., Semenova M.V.* Assessing the effectiveness of pre-conception training for women with chronic inflammatory diseases of the genital organs based on an in-depth study of the health status of married couples. *Lechenye y profylaktyka* 2017; 2: 38–42 (in Russian).

13. Цхай В.Б., Домрачева М.Я., Гребенникова Э.К., Брехова И.С., Рязанкин А.А. Случай успешного родоразрешения после выполнения резекции истмуса по поводу эктопической беременности, наступившей после экстракорпорального оплодотворения у пациентки с двойней. Проблемы репродукции 2021; 27 (4): 156–159. DOI: 10.17116/repro202127041156 (in Russian) / *Tskhai V.B., Domracheva M.Y., Grebennikova E.K.,*

*Brekhova I.S., Ryazankin A.A.* A case of successful delivery after resection of the isthmus for ectopic pregnancy after in vitro fertilization in a patient with twins. *Problemy reprodukcii* 2021; 27 (4): 156–159. DOI: 10.17116/repro202127041156 (in Russian).

14. Давыдов А.И., Рубина Е.В., Шахламова М.Н. Эктопическая беременность после экстракорпорального оплодотворения: факторы риска и патофизиологические механизмы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2017; 16 (2): 50–8 / *Davydov A.I., Rubina E.V., Shablamova M.N.* Ektopicheskaia beremennost posle ekstrakorporalnogo oplodotvorenii: faktory riska i patofiziologicheskie mekhanizmy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2017; 16 (2): 50–8. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-2-50-58 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:**

Наумова В.Я., Семенова М.В., Мухаметгалимова А.Р. – концепция и дизайн исследования.

Наумова В.Я., Семенова М.В., Мухаметгалимова А.Р. – сбор и обработка материала.

Наумова В.Я., Семенова М.В., Мухаметгалимова А.Р. – написание текста.

Наумова В.Я., Семенова М.В. – редактирование.

Поступила: 28.12.2023

Одобрена: 20.04.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Наумова, В.Я. Клинический случай гетеротопической беременности после экстракорпорального оплодотворения / В.Я. Наумова, М.В. Семенова, А.Р. Мухаметгалимова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 136–142. DOI: 10.17816/pmj413136-142

Please cite this article in English as: Naumova V.Ya., Semenova M.V., Mukhametgalimova A.R. Clinical case of heterotopic pregnancy after in vitro fertilization. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 136-142. DOI: 10.17816/pmj413136-142

Научная статья

УДК 616.37-089

DOI: 10.17816/pmj413143-152

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭТАПНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ИНФИЦИРОВАННЫМ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ И ЕГО РАННИМИ И ПОЗДНИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

**В.А. Самарцев<sup>1,2\*</sup>, А.А. Домрачев<sup>1,2</sup>, В.А. Гаврилов<sup>1,2</sup>, Д.Ю. Соснин<sup>1</sup>,  
Р.А. Степанов<sup>1,2</sup>, А.А. Паршаков<sup>1,2</sup>, А.С. Кобелева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 4, г. Пермь, Российская Федерация

## CLINICAL CASE OF STAGE COMBINED TREATMENT OF A PATIENT WITH INFECTED PANCREONECROSIS AND ITS EARLY AND LATE COMPLICATIONS

**V.A. Samartsev<sup>1,2\*</sup>, A.A. Domrachev<sup>1,2</sup>, V.A. Gavrillov<sup>1,2</sup>, D. Yu. Sosnin<sup>1</sup>,  
R.A. Stepanov<sup>1,2</sup>, A.A. Parshakov<sup>1,2</sup>, A.S. Kobeleva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 4, Perm, Russian Federation

---

Острый панкреатит по распространенности занимает 3-е место среди всех патологий органов брюшной полости, уступая только острому аппендициту и острому холециститу, его доля составляет от 10 до 25 %. Летальность при остром панкреатите, по разным данным, варьируется от 15 до 25 %.

---

© Самарцев В.А., Домрачев А.А., Гаврилов В.А., Соснин Д.Ю., Степанов Р.А., Паршаков А.А., Кобелева А.С., 2024  
тел. +7 (902) 801-73-31

e-mail: samarcev-v@mail.ru

[Самарцев В.А. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, заместитель главного врача по хирургии; Домрачев А.А. – аспирант 2-го года обучения, ассистент кафедры общей хирургии, врач-хирург; Гаврилов В.А. – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии, врач-хирург; Соснин Д.Ю. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики; Степанов Р.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии с курсом ССХ, заведующий отделением хирургии; Паршаков А.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, врач-хирург; Кобелева А.С. – студентка III курса лечебного факультета].

© Samartsev V.A., Domrachev A.A., Gavrillov V.A., D. Yu. Sosnin, Stepanov R.A., Parshakov A.A., Kobeleva A.S., 2024  
tel. +7 (902) 801-73-31

e-mail: samarcev-v@mail.ru

[Samartsev V.A. (\*contact person) – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of General Surgery, Deputy Chief Physician for Surgery; Domrachev A.A. – Postgraduate Student, Assistant of the Department of General Surgery, Surgeon; Gavrillov V.A. – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Surgery, Surgeon; Sosnin D. Yu. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Stepanov R.A. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Surgery, Head of the Surgical Department; Parshakov A.A. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of General Surgery, Surgeon; Kobeleva A.S. – 3<sup>rd</sup>-year Student].



Представлены результаты мини-инвазивного этапного комбинированного эндовидеохирургического и рентгеноваскулярного лечения пациента с инфицированным субтотальным смешанным панкреонекрозом, осложненным формированием псевдокисты хвоста поджелудочной железы, рецидивирующим аррозивным кровотечением, образованием наружного желудочного и неполного наружного панкреатического свищей в позднем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова.** Острый панкреатит, панкреонекроз, мини-инвазивные хирургические технологии, аррозивное кровотечение, рентгеноэндovasкулярные методы гемостаза, наружный свищ.

Acute pancreatitis is the 3<sup>rd</sup> most common abdominal pathology after acute appendicitis and acute cholecystitis occurring in 10 to 25 % of patients. The lethality in acute pancreatitis, according to different data, varies from 15 to 25 %. We presented the results of minimally invasive stage combined endovideosurgical and X-ray vascular treatment of the patient with infected subtotal mixed pancreonecrosis complicated by pseudocyst formation of pancreatic tail, recurrent arrosive hemorrhage, formation of external gastric and incomplete external pancreatic fistula in the late postoperative period.

**Keywords.** Acute pancreatitis, pancreonecrosis, minimally invasive surgical technologies, arrosive bleeding, X-ray endovascular methods of hemostasis, external fistula.

## ВВЕДЕНИЕ

Среди неотложных хирургических заболеваний органов брюшной полости острый панкреатит составляет от 10 до 25 % от общего числа пациентов с хирургической патологией органов брюшной полости и занимает 3-е место, уступая только острому аппендициту и острому холециститу [1]. За последние годы летальность при остром панкреатите в Российской Федерации варьируется от 15 до 25 % [2–4]. Острый панкреатит является полиэтиологическим заболеванием. Наиболее частой причиной развития является алкогольно-алиментарный панкреатит до 55 % и острый билиарный панкреатит – до 35 % [5]. В связи с ростом количества мини-инвазивных хирургических и эндоскопических методов лечения патологии органов панкреатобилиарной системы внимания заслуживает постманипуляционный панкреатит. По данным разных авторов, острый панкреатит после диагностического исследования развивается в 3,5–8,6 % случаев, а после лечебных манипуляций на большом дуоденальном сосочке – в 4,5–9,6 % наблюдений [6].

В связи с общей тенденцией роста количества больных с острым панкреатитом отмечается постоянное увеличение деструктивных форм заболевания, которые составляют до 20–44 % [7].

Панкреонекроз – асептическое воспаление демаркационного типа, в основе которого лежат некробиоз панкреоцитов и ферментная аутоагрессия с последующим подкапсульным прорывом панкреатического секрета, некрозом и дистрофией железы, дальнейшим распространением панкреатогенной агрессии на окружающие ткани [8]. Летальность при асептическом панкреонекрозе на протяжении последних 30 лет колеблется от 15 до 20 % и от 30 до 39 % в случае присоединения инфекции [9]. Постоянно совершенствующиеся методы профилактики, диагностики и лечения острого панкреатита, с одной стороны, и рост случаев тяжелого течения заболевания – с другой, способствуют увеличению количества больных с поздними постнекротическими осложнениями [7]. По данным литературы, наружные панкреатические свищи (НПС), рубцовые стриктуры главного панкреатического протока и псевдокисты поджелудочной железы встречаются в 9,5–87; 47–50 %

и 5–10 % соответственно, реже формируются конкременты протоковой системы поджелудочной железы – 18 %. [10; 11]. Около 20 % больных с хроническим постнекротическим панкреатитом умирают от его осложнений в течение первых 10 лет и более 50 % через 20 лет [12].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, постоянно совершенствующиеся методы диагностики и лечения острого некротизирующего панкреатита значительно снизить показатели летальности в раннем и позднем послеоперационном периоде, предупредить развитие осложнений в отдаленном периоде, повысить уровень качества жизни не удается.

Проведен анализ клинического случая этапного комбинированного лечения пациента на базе хирургического отделения ГАУЗ ПК ГKB № 4, г. Пермь, с инфицированным панкреонекрозом, формированием псевдокисты хвоста поджелудочной железы, осложненной аррозивным кровотечением, формированием желудочного наружного свища и неполного наружного панкреатического свища в позднем послеоперационном периоде.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ф., 45 лет, поступил в приемное отделение ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4» (ГКБ № 4) г. Перми с жалобами на острую, интенсивную боль (по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ): 7–8 баллов) в эпигастральной области и левом подреберье, анурию. Из анамнеза известно, что пациент в течение шести дней ежедневно употребляет алкоголь до 1 л в сутки. Считает себя больным в течение трех дней до обращения в приемное отделение, когда стали беспокоить боли в животе. Пациент самостоятельно принимал спазмолитики – без эффекта. На фоне усиления боле-

вого синдрома вызвал бригаду скорой медицинской помощи, доставлен в приемное отделение ГKB № 4.

При поступлении: состояние тяжелое, обусловлено болевым синдромом, эндотоксикозом, синдромом полиорганной недостаточности (СПОН). Кожные покровы бледные. Тургор кожи снижен. Температура тела – 37,6 °С. Периферические лимфоузлы не пальпируются. На спонтанном дыхании. Дыхание в легких жесткое, проводится во все отделы. Хрипов нет. ЧДД – 23 в мин. Пульс – 90 в мин, ритмичный, АД – 90/60 мм рт. ст., анурия. Локальный статус: живот вздут, в акте дыхания не участвует. При осмотре послеоперационных рубцов, грыжевых дефектов, инфильтратов на передней брюшной стенке нет. При поверхностной пальпации живот напряжен, болезненный во всех отделах. Перитонеальные симптомы положительные. В поясничной области инфильтрации, выбуханий, других патологических изменений нет. Аускультативно перистальтика выслушивается, ослаблена. Стула не было. Газы отходят. *Per rectum*: сфинктер тоничен, в ампуле следы каловых масс коричневого цвета без патологических примесей. Пациенту в приемном отделении был выполнен стандартный перечень диагностических исследований и манипуляций согласно актуальным национальным клиническим рекомендациям Российского общества хирургов «Острый панкреатит» (2020). По данным общего анализа крови отмечен лейкоцитоз ( $23,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ). В биохимическом анализе крови – увеличение содержания АСТ до 95,7 Е/л; АЛТ до 49,6 Е/л, амилазы крови до 614,5 Е/л; ЩФ до 146,6 Е/л, мочевины до 12,1 ммоль/л; общего билирубина до 32,8 мкмоль/л; непрямого билирубина до 23,5 мкмоль/л; прямого билирубина до 9,3 мкмоль/л. Общий анализ мочи не выполнялся в связи с анурией. На обзорной рентгенограмме брюшной

полости в прямой проекции свободного газа под диафрагмой не определялось, в толстой кишке газ и каловые массы, умеренная аэроколия, горизонтальные уровни не определяются, структуры брюшной полости нивелированы.

По данным УЗИ органов брюшной полости: признаки наличия ограниченных скоплений анэхогенного содержимого в левом фланке и левом подреберья (рис. 1).

На основании жалоб, данных анамнеза, результатов объективного осмотра, лабораторных и инструментальных исследований установлен предварительный диагноз: основной: острый панкреатит тяжелой степени. Осложнения: распространенный ферментативный перитонит. СПОН с преобладанием печеночно-почечной недостаточности (qSOFA: 2 балла). Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит, обострение. Было принято решение о необходимости проведения экстренного оперативного вмешательства по жизненным показаниям. Пациенту выполнена лечебно-диагностическая лапароскопия, оментобурсостомия, лаваж и дренирование брюшной полости, блокада круглой связки печени и корня брыжейки раствором 0,5%-ного новокаина (60 мл).

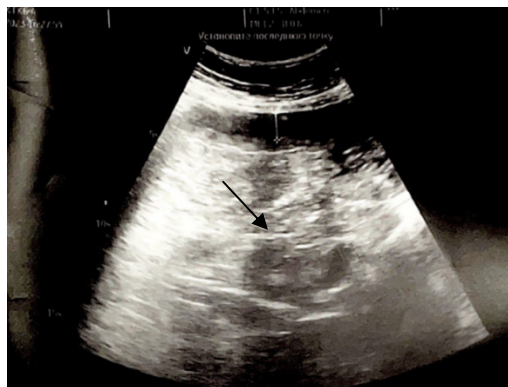
Диагноз после операции: основной: острый панкреатит тяжелой степени (Атланта, 2012). Осложнение: смешанный субтотальный панкреонекроз. Плотный парапанкреатический инфильтрат. Распространенный ферментативный серозно-геморрагический перитонит. СПОН с преобладанием печеночно-почечной недостаточности (qSOFA: 2 балла). Токсический гепатит. Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит, обострение.

В послеоперационном периоде в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) проводилась инфузионная, противовоспалительная, антибактериальная, посиндромная терапия, динамическое наблюдение. На вторые сутки послеоперационного периода на фоне разрешения анурии отмечена выраженная амилазурия (до 1740,3 Е/л); амилаземия (до 144,5 Е/л); снижение показателей гемоглобина крови до 81 г/л и эритроцитов крови до  $2,5 \cdot 10^{12}/л$ .

По трубчатым дренажам – из брюшной полости до 500 мл серозно-геморрагического отделяемого. Учитывая нарастание анемии, принято решение о выполнении диагностической релапароскопии с целью идентификации источника кровотечения и определения дальнейшей тактики лечения.



а



б

Рис. 1. УЗ-признаки наличия ограниченных скоплений анэхогенного содержимого: а – в левой фланковой области; б – в левом подреберье

При проведении релапароскопии признаков продолжающегося внутрибрюшного кровотечения не обнаружено. В брюшной полости до 200 мл серозного геморрагического экссудата. Экссудат брюшной полости эвакуирован, брюшная полость осушена, редренирована.

В течение первых суток после релапароскопии на фоне комплексной посиндромной медикаментозной, гемотрансфузионной терапии отмечалась отрицательная динамика по данным общего анализа крови. Снижение гемоглобина (HGB) до 71 г/л; гематокрита (HCT) до 21,2%; эритроцитов (RBC) до  $2,25 \cdot 10^{12}$ /л, по дренажам из брюшной полости геморрагическое отделяемое в объеме до 150 мл.

На основании клинической картины продолжающегося внутрибрюшного кровотечения было принято решение о необходимости проведения оперативного лечения – верхне-срединной лапаротомии, ревизии брюшной полости. Интраоперационно в брюшной полости обнаружено до 500 мл свежей крови и сгустков. Исследование содержимого взято на бактериологическое исследование. При ревизии сальниковой сумки обнаружен сгусток крови в области хвоста поджелудочной железы объемом до 400 мл. При его удалении из хвоста поджелудочной железы развилось массивное диффузное кровотечение. С помощью орошения местным гемостатическим препаратом «Гемоблок» кровотечение было остановлено. Брюшная полость санирована, редренирована.

В течение 9 суток, пациент находился на лечении в ОРИТ, где проводился мониторинг лабораторных и инструментальных показателей, посиндромная медикаментозная терапия, включающая инфузионную, спазмолитическую, анальгетическую, антибактериальную, гемостатическую, гемотрансфузионную терапию. Проводился компью-

терный мониторинг внутрибрюшного давления методом Иберти – Крона. В первый день после операции интраабдоминальная гипертензия (ИАГ) соответствовала второй степени (19 мм рт. ст.), для профилактики послеоперационного пареза кишечника через желудочный зонд вводился солевой энтеральный раствор (СЭР), значительное снижение ИАГ достигнуто к третьему дню после операции (13 мм рт. ст.).

По результатам микробиологического исследования на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы обнаружены: *Escherichia coli*  $10^5$  КОЕ/г; *Klebsiella pneumoniae*  $10^5$  КОЕ/г; *Corynebacterium xerosis*  $10^5$  КОЕ/г. Назначена специфическая комплексная антибактериальная терапия: линезолид 0,2% – 300 мл, один раз в день + цефотаксим 1,0 2 раза в день внутримышечно.

На 10-е сутки послеоперационного периода по КТ органов брюшной полости картина острого панкреатита с выраженными инфильтративными изменениями парапанкреатической клетчатки. Формирующаяся псевдокиста хвоста поджелудочной железы (рис. 2).



Рис. 2. КТ-картина острого панкреатита с инфильтративными изменениями парапанкреатической клетчатки. Псевдокиста хвоста поджелудочной железы (указано стрелками)

В послеоперационном периоде отмечалась положительная динамика состояния пациента, нормализация лабораторных показателей. На 28-е сутки после операции: снижение амилазы крови до 24,8 Е/л и мочевины до 1,5 ммоль/л, повышение уровня СРБ до 125 мг/л, незначительное повышение гемоглобина (HGB) до 86 г/л, гематокрит (HCT) 26,6 %, эритроциты (RBC)  $3,1 \cdot 10^{12}/л$ , увеличение СОЭ до 67 мм/ч. Все остальные показатели в пределах нормы.

На 30-е сутки после операции отмечается ухудшение состояния пациента, по данным общего анализа крови отмечено снижение показателей гемоглобина крови до 63 г/л, гематокрита до 17,9 %, эритроцитов до  $2,18 \cdot 10^{12}/л$ . Для исключения повторного аррозивного кровотечения из паренхимы поджелудочной железы пациенту выполнена ангиография. По результатам исследования найдена aberrantная ветвь чревного ствола, отходящая на 0,3 см выше левой почечной артерии, гиперваскуляризация в проекции ворот селезенки

(в зоне псевдокисты хвоста поджелудочной железы). Была выполнена остановка кровотечения методом рентген-эндоваскулярной эмболизации просвета aberrantной артерии с помощью микрокатетера Merit Maestro 2,4F и проводника ASAHI Fielder ПВА-частицами (45–150 микрон – Boston Scientific) (рис. 3).

На 34-й день сформировался абсцесс сальниковой сумки. Больному выполнена повторная операция: релапаротомия, оментобурсостомия, дренирование сальниковой сумки, редренирование брюшной полости. В сальниковой сумке обнаружен абсцесс, вскрыт, получено около 100 мл густого сливкообразного гноя со старыми сгустками крови. Гнойное отделяемое взято на бактериологическое исследование. Брюшная полость санирована, дренирована трубчатыми и перчаточными дренажами.

В послеоперационном периоде проводилась медикаментозная посиндромная терапия, мониторинг лабораторных показателей, перевязки послеоперационных ран.

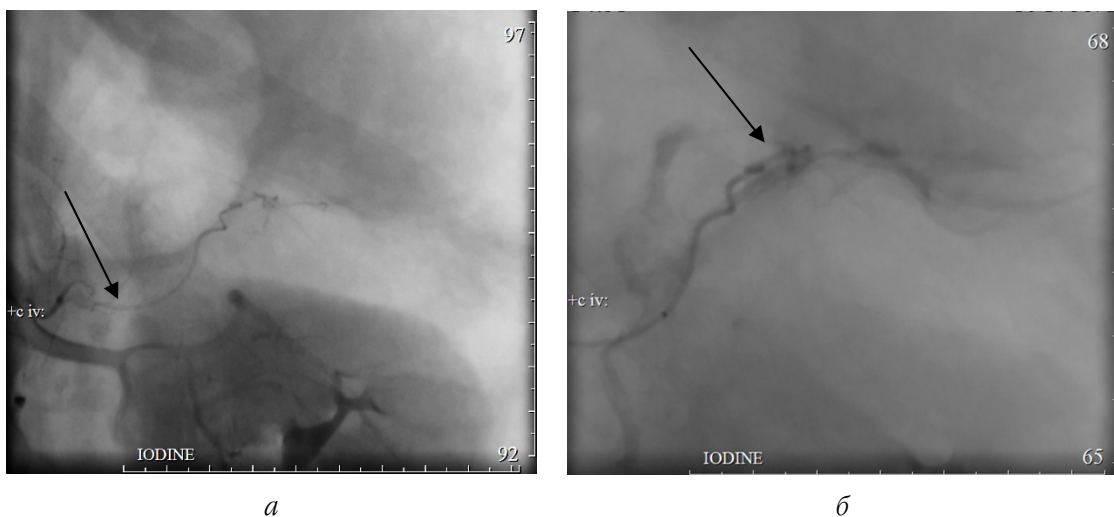


Рис. 3. Рентген-эндоваскулярная эмболизация просвета aberrantной артерии: а – патологическая ветвь селезеночной артерии, питающей зону сформировавшейся псевдокисты; б – эмболизация артерии ПВА-частицами

По результатам микробиологического исследования на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы: обнаружено *Enterococcus faecalis*  $10^4$  КОЕ/мл. Дополнительно назначен ципрофлоксацин в дозировке 500 мг 2 раза в день.

На 42-й день после операции по дренажу, установленному в сальниковую сумку, отмечается появление желудочного содержимого. Выполнена диагностическая фиброгастроскопия. В субкардиальном отделе, верхней трети тела желудка, по большой кривизне определяется некроз стенки желудка с перфорацией и находящейся в ней дренажной трубкой 10 мм; свободный край трубки направлен в сторону дна желудка. Для профилактики попадания пищи через перфорационное отверстие в стенке желудка, для энтерального питания пациенту установлен микроиригатор в ДПК и начато парентеральное питание. Затем все трубчатые дренажи из сальниковой сумки и полости желудка удалены, оставлены только перчаточные.

В течение следующих 15 дней, пациенту продолжалась консервативная терапия с не-

прерывным мониторингом лабораторных показателей, ежедневные перевязки п/о ран, промывание оментобурсостомы. Показатели лабораторных исследований с тенденцией к нормализации.

На 57-й день после операции желудочный свищ закрылся. По результатам рентгеноскопии желудка с водорастворимым контрастом законтурных затеков контрастного вещества не выявлено. Контраст малыми порциями поступает в двенадцатиперстную кишку (рис. 4).

К 63-му дню после операции болевой синдром купирован. Панкреатический свищ закрылся на фоне консервативного лечения. Лабораторные, инструментальные показатели без отрицательной динамики. Послеоперационные раны зажили первичным/вторичным натяжением, без признаков воспаления. Пациент выписан на амбулаторное лечение в поликлинике по месту жительства у хирурга. Даны рекомендации по лечению, включающие медикаментозную терапию, режим питания, уход за послеоперационными ранами.

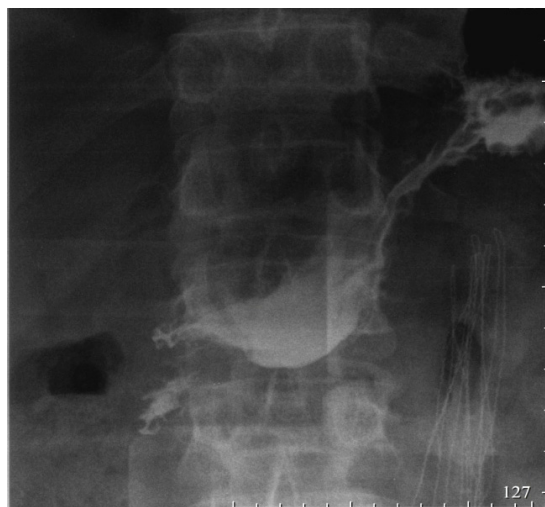


Рис. 4. Рентгенограмма желудка и ДПК с водорастворимым контрастом

Заключительный клинический диагноз:  
 – основной: острый алкогольный панкреатит тяжелой степени. Осложнение: смешанный субтотальный панкреонекроз. Плотный парапанкреатический инфильтрат. Распространенный ферментативный серозно-геморрагический перитонит. СПОН с преобладанием печеночно-почечной недостаточности (qSOFA: 2 балла). Токсический гепатит. Операция № 1: лечебно-диагностическая лапароскопия, оментобурсостомия, санация, дренирование брюшной полости, блокада КСП и корня брыжейки раствором 0,5%-ного новокаина – 60 мл. Послеоперационный вялотекущий перитонит. Операция № 2: релапароскопия, ревизия брюшной полости, санация, редренирование брюшной полости. Аррозивное диффузное кровотечение из ткани паренхимы поджелудочной железы в брюшную полость. Гемоперитонеум. Операция № 3: верхнесрединная лапаротомия, ревизия брюшной полости, остановка кровотечения из ткани поджелудочной железы, санация, редренирование брюшной полости. Аррозивное кровотечение из aberrантной ветви чревного ствола. Операция № 4: остановка кровотечения из aberrантной артерии чревного ствола путем рентген-эндоваскулярной эмболизации. Псевдокиста хвоста поджелудочной железы. Состоявшееся аррозивное кровотечение в полость псевдокисты хвоста поджелудочной железы. Абсцесс сальниковой сумки. Операция № 5: релапаротомия, вскрытие и дренирование абсцесса сальниковой сумки, оментобурсостомия. Закрывшийся наружный желудочный неполный панкреатический свищ. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени тяжести.

Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит, обострение.

В приведенном клиническом наблюдении представлен случай лечения пациента с инфицированным субтотальным

панкреонекрозом, осложненным массивным аррозивным кровотечением из хвоста поджелудочной железы в раннем послеоперационном периоде, кровотечением в полость сформировавшейся псевдокисты хвоста поджелудочной железы, абсцесса сальниковой сумки, формированием наружного желудочного, неполного панкреатического свища в позднем послеоперационном периоде.

### ВЫВОДЫ

Особое значение для достижения положительных результатов лечения больных панкреонекрозом имеет применение всего спектра современных лечебно-диагностических технологий, позволяющих достоверно стратифицировать периоперационные риски развития осложнений, а также своевременно выбирать оптимальный и индивидуализированный объем оперативного вмешательства. Этапное выполнение миниинвазивных оперативных вмешательств с комбинацией хирургических доступов является залогом успешного лечения этой группы больных.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Куликов Д.В., Корольков А.Ю., Морозов В.П., Ваганов А.А. Нерешенные вопросы лечения острого деструктивного панкреатита. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2019; 12 (2): 134–140 / *Kulikov D.V., Korolkov A.Y., Morozov V.P., Vaganov A.A. Unresolved issues of treatment of acute destructive pancreatitis. Bulletin of experimental and clinical surgery 2019; 12 (2): 134–140 (in Russian).*
2. Чынгышева Ж.А., Ниязов Б.С., Расул Н., Адылбаева В.А., Динлосан О.Р., Абдуллаев Ж.С. Современный взгляд на диагностику и лече-

ние острой кишечной непроходимости у геронтологических больных (обзор литературы). Бюллетень науки и практики 2022; 8 (7): 261–292 / *Chyngysbeva J.A., Niyazov B.S., Rasul N., Adylbaeva V.A., Dinlosan O.R., Abdullaev J.S.* Modern view on the diagnosis and treatment of acute intestinal obstruction in gerontological patients (literature review). *Bulletin of Science and Practice* 2022; 8 (7): 261–292 (in Russian).

3. *Жукембаева А.М., Капарова К.М., Серкбаев Е.А., Торетаев Е.Н., Айтжанов Д.М.* Особенности дисфункции кишечника после операций на органах брюшной полости. Евразийское Научное Объединение 2021; 2–3: 146–148 / *Zbukembaeva A.M., Kaparova K.M., Serkbaev E.A., Toretaev E.N., Aitzhanov D.M.* Features of intestinal dysfunction after operations on abdominal cavity organs. *Eurasian Scientific Association* 2021; 2–3: 146–148 (in Russian).

4. *Михайличенко В.Ю., Трофимов П.С., Самарин С.А.* Алгоритм диагностики и лечения ранней спаечной послеоперационной непроходимости. Таврический медико-биологический вестник 2018; 21 (2): 57–64 / *Mikbailichenko V.Yu, Trofimov P.S., Samarin S.A.* Algorithm of diagnostics and treatment of early adhesion postoperative obstruction. *Tauricheskiiy medico-biological bulletin* 2018; 21 (2): 57–64 (in Russian).

5. *Меньшикова И.Л.* Профилактика острого панкреатита при эндоскопических эндобилиарных вмешательствах. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета 2013; 13 (6): 162–165 / *Mensbikova, I.L.* Prevention of acute pancreatitis during endoscopic endobiliary interventions. *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University* 2013; 13 (6): 162–165 (in Russian).

6. *Дронов А.И., Ковальская И.А., Горлач А.И.* Постнекротические осложнения

острого панкреатита и их хирургическая коррекция. Хирургия. Восточная Европа 2015; 2 (14): 90–95 / *Dronov A.I., Kovalskaya I.A., Gorlach A.I.* Postnecrotic complications of acute pancreatitis and their surgical correction. *Surgery. Eastern Europe* 2015; 2 (14): 90–95 (in Russian).

7. *Мальцева Л.А., Мищенко Е.А., Кутовой А.Б., Мосенцев Н.Ф., Лисничая В.Н., Казмирова Н.А.* Энтеральная толерантность у критических пациентов (обзор литературы). Медицина неотложных состояний 2020; 16 (1): 36–44 / *Maltseva L.A., Mishchenko E.A., Kutovoy A.B., Mosentsev N.F., Lisnichaya V.N., Kazimirova N.A.* Enteral tolerance in critical patients (literature review). *Emergency Medicine* 2020; 16 (1): 36–44 (in Russian).

8. *Багненко С.Ф., Гольцов В.Р., Савелло В.Е., Ващетко Р.В.* Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы. Вестник хирургии имени И.И. Грекова 2015; 174 (5): 86–92 / *Bagnenko S.F., Goltsov V.R., Savello V.E., Vachetko R.V.* Classification of acute pancreatitis: current state of the problem. *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov* 2015; 174 (5): 86–92 (in Russian).

9. *Степан Е.В., Рогаль М.Л., Озова З.М., Иванов П.А.* Наружные панкреатические свищи – диагностика и лечение. Вестник хирургической гастроэнтерологии 2017; 1: 3–9 / *Stepan E.V., Rogal M.L., Ozova Z.M., Ivanov P.A.* External pancreatic fistulas – diagnosis and treatment. *Bulletin of surgical gastroenterology* 2017; 1: 3–9 (in Russian).

10. *Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д.* Эндоскопическое ретроградное панкреатическое стентирование при хроническом панкреатите – возможности, ограничения, осложнения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 3 (103): 72–80 / *Budzinsky S.A., Shapovalyants S.G., Fedorov E.D.* Endoscopic retrograde pancreatic stenting in chronic pancreatitis – possibilities, limitations, complica-



tions. *Experimental and clinical gastroenterology* 2014; 3 (103): 72–80 (in Russian).

11. Натальский А.А., Тарасенко С.В., Зайцев О.В., Песков О.Д., Богомолов А.Ю., Кадькова О.А., Баконина И.В. Хронический панкреатит как мультидисциплинарная медико-социальная проблема. *ЭиКГ* 2017; 6 (142) / *Natal A.A., Tarasenko S.V., Zaitsev O.V., Peskov O.D., Bogomolov A.Y., Kadykova O.A., Bakonina I.V.* Chronic pancreatitis as a multidisciplinary medical and social problem. *EiCG* 2017; 6 (142) (in Russian).

12. Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Подтаев С.Ю. Диагностика и коррекция нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции в комплексной терапии острого панкреатита антиоксидантными препара-

ми. *Пермский медицинский журнал* 2022; 39 (3): 63–72 / *Samartsev V.A., Gavrilov V.A., Podtaev S.Y.* Diagnostics and correction of microcirculation disorders and endothelial dysfunction in complex therapy of acute pancreatitis with antioxidant drugs. *Perm Medical Journal* 2022; 39 (3): 63–72 (in Russian).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 04.03.2024

Одобрена: 25.04.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинический случай этапного комбинированного лечения пациента с инфицированным панкреонекрозом и его ранними и поздними осложнениями / В.А. Самарцев, А.А. Домрачев В.А. Гаврилов, Д.Ю. Соснин, Р.А. Степанов, А.А. Паршаков, А.С. Кобелева // *Пермский медицинский журнал*. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 143–152. DOI: 10.17816/pmj413143-152

Please cite this article in English as: Samartsev V.A., Domrachev A.A., Gavrilov V.A., Sosnin D.Yu., Stepanov R.A., Parshakov A.A., Kobleva A.S. Clinical case of stage combined treatment of a patient with infected pancreonecrosis and its early and late complications. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 143-152. DOI: 10.17816/pmj413143-152

Научная статья  
УДК 616.5-006.3.04  
DOI: 10.17816/pmj413153-159

## СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ САРКОМЫ КАПОШИ С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ И ЛЕГКИХ

**М.Ю. Коберник<sup>1\*</sup>, В.В. Николенко<sup>1</sup>, О.Е. Микова<sup>2</sup>, А.А. Завьялова<sup>1</sup>, М.А. Пьянкова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Российская Федерация

## THE CASE OF DEVELOPMENT OF HIV-ASSOCIATED KAPOSI'S SARCOMA WITH SKIN AND LUNG LESIONS

**M.Yu. Kobernik<sup>1\*</sup>, V.V. Nikolenko<sup>1</sup>, O.E. Mikova<sup>2</sup>, A.A. Zavyalova<sup>1</sup>, M.A. Pyankova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>2</sup>Perm Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Russian Federation

Представлен клинический случай ВИЧ-ассоциированной саркомы Капоши с поражением кожи и легких. В Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями обратился пациент с жалобами на высыпания на коже правого крыла носа, лба, в правой подмышечной и правой паховой областях, на голенях. Первые кожные изменения возникли в декабре 2020 г. на правом крыле носа, в дальнейшем патологический процесс распространился на другие участки кожного покрова. ВИЧ-инфекция с 2009 г., до 2022 г. пациенту не оказывалась специализированная медицинская помощь, поскольку он находился в местах лишения свободы. С марта 2022 г. пациент находится на диспансерном учете и регулярно получает антиретровирусную терапию. В апреле 2022 г. были выполнены ПЭТ/КТ и гистологическое исследование биоптата кожных высыпаний, по результатам которых установлен диагноз саркомы Капоши с поражением кожных покровов и легких. ВИЧ-ассоциированная саркома Капоши сопровождается поражением кожи и внутренних органов. Кожные

© Коберник М.Ю., Николенко В.В., Микова О.Е., Завьялова А.А., Пьянкова М.А., 2024

тел. +7 902 830 20 92

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Коберник М.Ю. (\*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии, ORCID: 0000-0002-3549-0076; Николенко В.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней, ORCID: 0000-0002-9505-1569; Микова О.Е. – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части; Завьялова А.А. – студент V курса лечебного факультета; Пьянкова М.А. – студент V курса лечебного факультета].

© Kobernik M.Yu., Nikolenko V.V., Mikova O.E., Zavyalova A.A., Pyankova M.A., 2024

tel. +7 902 830 20 92

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Kobernik M. Yu. (\*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, ORCID: 0000-0002-3549-0076; Nikolenko V.V. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Infectious Diseases, ORCID: 0000-0002-9505-1569; Mikova O.E. – PhD (Medicine), Deputy Chief Medical Officer; Zavyalova A.A. – 5<sup>th</sup>-year student of the Medical Faculty; Pyankova M.A. – 5<sup>th</sup>-year student of the Medical Faculty].

изменения при саркоме Капоши характеризуются первичной локализацией очагов на лице и верхних конечностях, а при отсутствии антиретровирусной терапии – быстрым прогрессированием и генерализацией патологического процесса. Висцеральные поражения усугубляют течение заболевания и осложняют его прогноз. Пациенты с ВИЧ-ассоциированной саркомой Капоши нуждаются в динамическом наблюдении и комплексной терапии у инфекционистов, дерматовенерологов, онкологов.

**Ключевые слова.** Саркома Капоши, ВИЧ-инфекция, поражения кожи, легкие.

A clinical case of HIV-associated Kaposi's sarcoma with skin and lung lesions is presented. A patient referred to the Perm Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases complaining of rash on the skin of the right wing of the nose, forehead, in the right axillary and right inguinal areas, on the shins. The first skin changes occurred in December 2020 on the right wing of the nose, later the pathological process spread to other areas of the skin. HIV was revealed in 2009 and the patient had not received specialized medical care until 2022 as he had been in prison. Since March 2022, the patient has been registered at the dispensary and regularly receives antiretroviral therapy. In April 2022, PET/CT tests and histological examination of a biopsy of skin rashes were performed. On the basis of these findings the diagnosis of Kaposi's sarcoma with skin and lung lesions was made.

HIV-associated Kaposi's sarcoma is accompanied by lesions of the skin and internal organs. Skin changes in Kaposi's sarcoma are characterized by the primary localization of foci on the face and upper extremities, and without antiretroviral therapy, by rapid progression and generalization of the pathological process. Visceral lesions worsen the course of the disease and complicate its prognosis. Patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma need dynamic monitoring and complex therapy from infectious diseases specialists, dermatovenerologists, oncologists.

**Keywords.** Kaposi's sarcoma, HIV infection, skin lesions, lungs.

## ВВЕДЕНИЕ

Постоянное совершенствование методик работы с пациентами, инфицированными вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), сочетающих своевременную диагностику и назначение антиретровирусной терапии (АРТ), привело к удлинению срока и улучшению качества жизни данных пациентов [1]. Однако показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации и Пермском крае сохраняются на высоких уровнях, варьируясь в пределах 43,2 и 89,2 на 100 000 населения соответственно\*. На фоне

указанной выше тенденции выявляются пациенты, не обращающиеся за медицинской помощью и не получающие антиретровирусную терапию (АРТ), в связи с чем увеличивается количество вторичных вирусных и бактериальных заболеваний, регистрирующихся при данной нозологии, а также число онкологических пациентов среди данных лиц [1–3]. Одним из редко регистрирующихся вторичных заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией является индикатор онкологической патологии – диссеминированная саркома Капоши, опухолевое многоочаговое заболевание сосудистого происхождения с поражением кожи, лимфатических узлов и внутренних органов. Известно, что первое описание данной патологии было сделано в 1872 г. венгерским дерматологом Морицем Капоши, а в основе развития саркомы лежит иммуносупрессия с выраженным нарушением противоопухолевого иммунитета и последующим неопластическим образованием веретенообразных клеток, выстилающих

\* Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, available at: <https://www.rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/> Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю, available at <https://59.ru/text/health/2023/07/28/72544472/> Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Perm Territory.

стенки новых сосудов, капилляров, формированием анастомозов между близлежащими кровеносными сосудами [4; 5]. Саркома Капоши возникает при количестве  $CD_4^+$ -Т-лимфоцитов крови менее  $500/\text{мм}^3$ , диссеминация регистрируется у больных с уровнем  $CD_4^+$ -Т-лимфоцитов менее  $200/\text{мм}^3$  [1; 6].

В связи с вышесказанным нами представлен клинический случай пациента с развитием саркомы Капоши на фоне ВИЧ-инфекции.

### Клинический случай

Пациент Ч., 1981 года рождения, обратился 12.12.2023 г. в Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями с жалобами на высыпания на коже правого крыла носа, лба, в правой подмышечной и правой паховой областях, на голенях, не сопровождающиеся субъективными ощущениями.

Из анамнеза известно, что первые изменения отмечены больным в декабре 2020 г. на коже правого крыла носа, в 2021 г. патологический процесс распространился на лобную область справа и голень. В апреле 2022 г. пациент был направлен в Пермский краевой онкологический диспансер для уточнения диагноза. Выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) и проведено хирургическое иссечение эфлоресценций на правом крыле носа с последующим гистологическим исследованием. По результатам исследований установлен диагноз: саркома Капоши кожи с поражением крыла носа справа, лобной области справа, кожи голеней, легких. Впоследствии в 2022 г. подобные высыпания были отмечены также в правой подмышечной и паховой областях.

Из анамнеза жизни известно, что пациент имеет пять судимостей, образование не-

полное среднее, холост, есть сын 2007 г. рождения.

Перенесенные заболевания: хроническая цитомегаловирусная инфекция с 2005 г., внутривенное введение наркотических веществ с 2007 г., ВИЧ-инфекция с 2009 г. (с марта 2022 г. проводится АРТ), с 2009 г. – хронический вирусный гепатит С, синдром цитолиза легкой степени, кандидоз слизистой оболочки ротовой полости.

Профессиональные вредности отрицает.

Аллергологический анамнез: реакция по типу крапивницы на введение антибактериальных препаратов пенициллинового ряда.

Наследственность по онкологическим заболеваниям не отягощена.

Объективно: состояние удовлетворительное, температура тела  $36,5^\circ\text{C}$ . Рост 170 см, вес 86 кг, индекс массы тела 30. Опорно-двигательный аппарат сформирован пропорционально. Язык влажный, на спинке языка и деснах определяется творожистый налет. Дыхание через нос свободное, в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 74 удара в мин, АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень на 1,0 см ниже края реберной дуги, селезенка не определяется. Симптом сотрясения поясничной области отрицательный с обеих сторон. Пальпируются подчелюстные 1,0 см, передние шейные 0,5 см, подмышечные и паховые 0,5 см лимфатические узлы, эластической консистенции, подвижные, не спаянные с окружающими тканями и между собой, кожа над ними физиологической окраски.

*Status localis:* кожный патологический процесс распространенный, несимметричный, располагается на лице в области лба и правого крыла носа, в правой подмышечной и правой паховой областях, на голенях, представлен полиморфными высыпаниями в виде геморрагических пятен фиолетово-ко-

ричного цвета, округлой и вытянутой формы, диаметром 2,5–3,0 см, с четкими границами и гладкой поверхностью, а также единичных лентикулярных красновато-коричневых округлых папул плотноэластической консистенции (рис. 1). В области правого крыла носа определяется атрофический рубец неправильной формы белого цвета (рис. 2).

Выполнено лабораторное и инструментальное исследование: в общем анализе крови отмечено повышение уровней гемоглобина – 165 г/л, эозинофилов – 5,5 %, лимфоцитов – 52,9 %, снижение содержания сегментоядерных нейтрофилов до 35,6 %. Общий анализ мочи без изменений. В биохимическом анализе крови обнаружено увеличение показателей АСТ – 51,7 ЕД/л, АЛТ – 43,0 ЕД/л, глюкозы – 6,27 ммоль/л. Иммунограмма отличается повышением количества Т-лимфоцитов – 2232/мм<sup>3</sup> (82 %), CD<sub>8</sub><sup>+</sup> – 2024 кл/мм<sup>3</sup> (74 %), значительным снижением CD<sub>4</sub><sup>+</sup> – 197 кл/мм<sup>3</sup> (7 %), изменением соотношения CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>=0,10.

При обследовании пациента на вирусные гепатиты серологические маркеры к гепатиту В не выявлены. Обнаружены антитела к HCV (IgM и Ig G) и анамнестические антитела к цитомегаловирусу. Количественное определение РНК ВИЧ-1 методом ПЦР – 240 копий/мл.

ПЭТ/КТ, проведенные в динамике, позволили выявить образование крыла носа справа с повышенной метаболической активностью, опухолевого генеза, очаговое уплотнение мягких тканей лобной области справа с низкой метаболической активностью (метастазы?), очаговые изменения в легких, наиболее крупные с низкой фиксацией фтордезоксиглюкозы, вероятно, метастазы, множественные очаги фиксации фтордезоксиглюкозы в коже голени.

Патогистологическое исследование биоптата кожи правого крыла носа: эпидермис



Рис. 1. Поражение носа при ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши



Рис. 2. Пятна и папулы фиолетово-коричневого цвета в левой подмышечной области

несколько истончен, в дерме вокруг сосудов пролифераты из округлых и веретенообразных клеток, сосуды расширены, определяются кровоизлияния, отложения гемосидерина, очаги гиалиноза, инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками. Заключение: морфологическая картина соответствует саркоме Капоши.

Диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, ремиссия на фоне приема антиретровирусной терапии. Хронический гепатит С, синдром цитолиза легкой степени. Саркома Капоши кожи и легких. Кандидоз слизистой оболочки ротовой полости.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить, что клинические типы сарком разделены на четыре разновидности – классическая, возникающая у лиц пожилого возраста, иммуносупрессивная, эндемическая (африканская) и ВИЧ-ассоциированная [7]. Описанный нами случай относится к последнему из указанных типов. Согласно литературным данным, ВИЧ-ассоциированная саркома Капоши развивается в возрасте 40 лет, чаще у мужчин, и в 95 % случаев сопровождается кожными проявлениями, причем клиническая картина начинается с поражения кожи лица, верхних конечностей и слизистых оболочек, где образуются мелкие розовато-красные пятна, похожие на укусы насекомых, что и регистрировалось у данного пациента [8; 9]. Зарубежные исследователи отмечают, что при прогрессировании заболевания возникшие пятна увеличиваются до 3–4 см, трансформируясь в узлы и бляшки вишнево-фиолетово-коричневого цвета, распространяясь на другие участки кожного покрова, а элементы приобретают желтый ореол, что свидетельствует о росте опухоли [10]. Помимо кожи, в процесс могут вовлекаться внутренние органы, чаще лимфати-

ческие узлы, желудок, двенадцатиперстная кишка и легкие. Висцеральные поражения ухудшают течение и прогноз заболевания [11]. Таким образом клиническая картина заболевания развивалась у данного пациента согласно отмеченным исследованиям при уровне  $CD_4^+$ -Т-лимфоцитов менее  $200/\text{мм}^3$  крови.

Диагноз пациенту установлен на основании характерной клинической картины и данных гистологического исследования, при котором выявлены разрастания веретенообразных клеток вокруг новообразованных сосудов, лимфоцитарная инфильтрация, диapedез эритроцитов и отложения гемосидерина [12].

Врачам практического здравоохранения необходимо помнить, что при подозрении на ВИЧ-ассоциированную саркому Капоши следует выполнять комплексное обследование пациентов с целью оценки распространенности опухолевого процесса: полный врачебный осмотр слизистых оболочек полости рта, половых органов, УЗИ органов брюшной полости, при необходимости – компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию [13]. Также нужно проводить дифференциальную диагностику заболевания с псевдосаркомами (тип Мали и тип Стюарта – Блюфарба), бацилярным ангиоматозом, пиогенной гранулемой, гломусной опухолью, саркоидозом, гематомами, пигментной крапивницей, красным плоским лишаем, В-клеточной лимфомой кожи [14].

Следует отметить, что лечение ВИЧ-ассоциированной саркомы Капоши начинается с антиретровирусной терапии, при недостаточном эффекте целесообразно добавить химиотерапию. При этом необходимо помнить, что все известные способы терапии не приводят к полному излечению, а дают лишь временное подавление патологического процесса [15].

## ВЫВОДЫ

1. Длительно протекающая ВИЧ-инфекция без применения антиретровирусной терапии способствует развитию опухолевых процессов, прежде всего саркомы Капоши.

2. Саркома Капоши на фоне ВИЧ-инфекции характеризуется первичным поражением лица, патологический процесс носит распространенный характер и быстро прогрессирует, поражая внутренние органы.

3. ВИЧ-ассоциированная саркома Капоши – междисциплинарное заболевание, требующее комплексной терапии у инфекционистов, дерматовенерологов, онкологов.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК /  
REFERENCES**

1. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. 2-е изд. Под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа 2020; 686 / HIV infection and AIDS: national guidelines: 2nd edition. Ed. V.V. Pokrovsky. M.: GEOTAR-Media, 2020; 686 (in Russian).

2. Николенко В.В., Николенко А.В., Миникеева М.Р. Изучение изменений нутритивного статуса у ВИЧ-позитивных пациентов с пневмониями, вызванными *Streptococcus pneumoniae*. Пермский медицинский журнал. 2018; 4: 14–19. DOI: 10.17816/pmj35414-19 / Nikolenko V.V., Nikolenko A.V., Minikeeva M.R. Study of changes in nutritional status in HIV-positive patients with pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. Perm Medical Journal 2018; 4: 14–19. DOI: 10.17816/pmj35414-19 (in Russian).

3. Кошкин С.В., Евсеева А.П., Рябова В.В., Коврова О.С. Особенности течения сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов: клинический случай. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (1): 52–57. DOI: 10.25208/vdv553-2020-96-1-52-57 / Koshkin S.V., Evseeva A.P., Ryabova V.V., Kovrova O.S. Features of the course of syphilis in HIV-infected

patients: a clinical case. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2020; 96 (1): 52–57. DOI: 10.25208/vdv553-2020-96-1-52-57 (in Russian).

4. Cesarman E., Damania B., Krown S.E. Kaposi Sarcoma. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019; 5 (1): 9. DOI: 10.1038/s41572-019-0060-9.

5. Debordes P.A., Hamoudi C., Di Marco A. Metastatic Kaposi sarcoma in a non-HIV patient leading to metacarpal lysis then upper-limb amputation: a case report. *Case Reports. Plast. Surg. Hand. Surg.* 2023; 10 (1): 2251581. DOI: 10.1080/23320885.2023.2251581.

6. Openshaw M.R., Gervasi E., Fulgenzi C.A., Pinato D.J., Dalla Pria A., Bower M. Taxonomic reclassification of Kaposi Sarcoma identifies disease entities with distinct immunopathogenesis. *J. Transl. Med.* 2023; 21 (1): 283. DOI: 10.1186/s12967-023-04130-6.

7. Shiels M.S., Engels E.A. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2017; 12 (1): 6–11. DOI: 10.1097/COH.0000000000000327.

8. Елькин В.Д., Коберник М.Ю., Микова О.Е. СПИД-индикаторный дерматологический синдром у ВИЧ-инфицированного пациента. Пермский медицинский журнал 2022; 32 (1): 131–134 / Elkin V.D., Kobernik M.Yu., Mikova O.E. AIDS is an indicator dermatological syndrome in an HIV-infected patient. *Perm Medical Journal* 2022; 32 (1): 131–134 (in Russian).

9. Кошкин С.В., Евсеева А.П., Рябова В.В., Коврова О.С. Клиническое наблюдение вторичного сифилиса у ВИЧ-инфицированного пациента. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5 (11): 778–781. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-778-781 / Koshkin S.V., Evseeva A.P., Ryabova V.V., Kovrova O.S. Clinical observation of secondary syphilis in an HIV-infected patient. *Russian Medical Inquiry* 2021; 5 (11): 778–781. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-778-781 (in Russian).

10. Vangipuram R., Tyring S.K. Epidemiology of Kaposi sarcoma: review and description of the nonepidemic variant. *Int. J. Dermatol.* 2019; 58 (5): 538–542. DOI: 10.1111/ijd.14080.

11. *Tekcan Sanli D.E., Kiziltas S.* Gastrointestinal Kaposi's Sarcoma. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (13): e45. DOI: 10.1056/NEJMicm2102502.

12. *Vally F., Selvaraj W., Ngalamika O.* Admitted AIDS-associated Kaposi sarcoma patients. Indications for admission and predictors of mortality. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (39): e22415. DOI: 10.1097/MD.00000000000022415.

13. *Nwabudike S.M., Hemmings S., Paul Y.* Pulmonary Kaposi Sarcoma: an uncommon cause of respiratory failure in the era of highly active antiretroviral therapy – case report and review of the literature. *Case Rep. Infect. Dis.* 2016; 2016: 9354136. DOI: 10.1155/2016/9354136.

14. *Radu O., Pantanowitz L.* Kaposi sarcoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137 (2): 289–294. DOI: 10.5858/arpa.2012-0101-RS.

15. *Dupin N.* Update on oncogenesis and therapy for Kaposi sarcoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2020; 32 (2): 122–128. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000601.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:**

Коберник М.Ю. – внесла вклад в концепцию и дизайн исследования; подготовила первый вариант статьи.

Николенко В.В. – редактировала и окончательно утвердила присланную в редакцию рукопись.

Микова О.Е. – предложила идею исследования, оказала помощь в сборе информации.

Завьялова А.А. – основной сбор информации.

Пьянкова М.А. – помощь в сборе информации и оформлении статьи.

Поступила: 22.02.2024

Одобрена: 04.04.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Случай развития ВИЧ-ассоциированной саркомы Капоши с поражением кожи и легких / М.Ю. Коберник, В.В. Николенко, О.Е. Микова, А.А. Завьялова, М.А. Пьянкова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 153–159. DOI: 10.17816/pmj413153-159

Please cite this article in English as: Kobernik M.Yu., Nikolenko V.V., Mikova O.E., Zavyalova A.A., Pyankova M.A. The case of development of HIV-associated Kaposi's sarcoma with skin and lung lesions. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 153-159. DOI: 10.17816/pmj413153-159



Научно-практическое издание

# ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2024. Т. ХLI. № 3

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

---

Выход в свет 27.06.2024. Формат 84×108/16.

Усл. печ. л. 16,8. Тираж 50 экз. Заказ № 031.

Свободная цена.

---

Отпечатано в типографии ИП Серегина О.Н.  
Адрес: 614107, г. Пермь, ул. Металлистов, д. 21, кв. 174.