



Том № 3

1

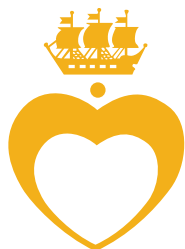
2023

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович





Том № 3

| 1

| 2023

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ (РУБРИКИ)

- Генетические риски и причины заболеваний
- Эпигенетика
- Биомаркеры болезни и здоровья
- Микробиота и антимикробная терапия
- Таргетная терапия заболеваний
- Фармакогенетика и фармакогеномика
- Генная терапия и технологии редактирования генома
- Искусственный интеллект и машинное обучение как инструмент персонализированной медицины



ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Конради А. О.

ОТВ. СЕКРЕТАРЬ: Пospelова М. Л.

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Бабенко А. Ю. (Санкт-Петербург)
Бухановский А. В. (Санкт-Петербург)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Васин А. В. (Санкт-Петербург)
Васичкина Е. С. (Санкт-Петербург)
Дмитриев А. В. (Санкт-Петербург)
Ильин И. В. (Санкт-Петербург)
Каприн А. Д. (Москва)
Копылов Ф. Ю. (Москва)
Максимов А. С. (Санкт-Петербург)
Мокрышева Н. Г. (Москва)
Омельяновский В. В. (Москва)
Пармон Е. В. (Санкт-Петербург)
Самочерных К. А. (Санкт-Петербург)
Секачева М. И. (Москва)
Созинов А. С. (Казань)
Стародубова А. В. (Москва)
Суворов А. Н. (Санкт-Петербург)
Сычев Д. А. (Москва)
Филаретова Л. П. (Санкт-Петербург)
Хатьков И. Е. (Москва)
Шевцов М. А. (Санкт-Петербург)
Шелудько В. Н. (Санкт-Петербург)
Jeroen J. Vax (Нидерланды)
Roberto Ferrari (Италия)
Michel Komajda (Франция)
Gilbert Massard (Люксембург)
Fausto J. Pinto (Португалия)
Panos Vardas (Греция)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Alberico Catapano (Италия)
Giuseppe Faggian (Италия)
Luigi Fontana (Австралия)
Omry Koren (Израиль)
Béla Merkely (Венгрия)
Mark Pitkin (США)
Noam Shomron (Израиль)
Petr Widimský (Чешская республика)
Гринева Е. Н. (Санкт-Петербург)
Дячук В. А. (Санкт-Петербург)
Закьян С. М. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Костик М. М. (Санкт-Петербург)
Малашичева А. Б. (Санкт-Петербург)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Моисеенко В. М. (Санкт-Петербург)
Первунина Т. М. (Санкт-Петербург)
Попова П. В. (Санкт-Петербург)
Софронов Г. А. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Ульрих Е. А. (Санкт-Петербург)
Успенский В. Е. (Санкт-Петербург)
Чехонин В. П. (Москва)
Школьникова М. А. (Москва)
Янишевский С. Н. (Санкт-Петербург)

18+

Журнал зарегистрирован в Государственном
комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-80730
от 29 марта 2021 г.

Периодичность — 6 выпусков в год.
Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Попова Л. П.
Корректурa — Медведева А. В.
Издатель: «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2
Телефон издательства: + 7 (812) 702-37-16

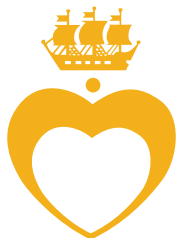
Подача рукописей и переписка с авторами,
размещение рекламы и подписка —
e-mail: pm@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»:
подписной индекс 79638

Архив номеров: [http://www.almazovcentre.ru/
?page_id=78357](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357)

Все права защищены. © 2023.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного
разрешения редакции.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.



Federal State Budgetary Institution
“Almazov National Medical Research Centre”
of the Ministry of Health of the Russian Federation

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

CHIEF EDITOR: Prof. Evgeny Shlyakhto

DEPUTY CHIEF EDITOR: Alexandra Konradi

EXECUTIVE SECRETARY: Maria Pospelova

EDITORIAL BOARD

A. Yu. Babenko (St. Petersburg)
A. V. Bukhanovsky (St. Petersburg)
A. V. Dmitriev (St. Petersburg)
L. P. Filaretova (St. Petersburg)
I. V. Ilyin (St. Petersburg)
A. D. Kaprin (Moscow)
I. E. Khatkov (Moscow)
F. Yu. Kopylov (Moscow)
A. S. Maksimov (St. Petersburg)
N. G. Mokrysheva (Moscow)
V. V. Omelyanovskiy (Moscow)
E. V. Parmon (St. Petersburg)
K. A. Samochernykh (St. Petersburg)
M. I. Sekacheva (Moscow)
V. N. Sheludko (St. Petersburg)
M. A. Shevtsov (St. Petersburg)
A. S. Sozinov (Kazan)
A. V. Starodubova (Moscow)
A. N. Suvorov (St. Petersburg)
D. A. Sychev (Moscow)
E. S. Vasichkina (St. Petersburg)
A. V. Vasin (St. Petersburg)
T. M. Vavilova (St. Petersburg)
Jeroen J. Bax (Netherlands)
Roberto Ferrari (Italy)
Michel Komajda (France)
Gilbert Massard (Luxembourg)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Panos Vardas (Greece)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

Alberico Catapano (Italy)
Giuseppe Faggian (Italy)
Luigi Fontana (Austria)
Omry Koren (Israel)
Béla Merkely (Hungary)
Mark Pitkin (USA)
Noam Shomron (Israel)
Petr Widimský (Czech Republic)
V. P. Chekhonin (Moscow)
V. A. Dyachuk (St. Petersburg)
E. N. Grineva (St. Petersburg)
A. A. Kostareva (St. Petersburg)
M. M. Kostik (St. Petersburg)
A. B. Malashicheva (St. Petersburg)
O. M. Moiseeva (St. Petersburg)
V. M. Moiseenko (St. Petersburg)
T. M. Pervunina (St. Petersburg)
P. V. Popova (St. Petersburg)
M. A. Shkolnikova (Moscow)
G. A. Sofronov (St. Petersburg)
V. A. Tkachuk (Moscow)
E. A. Ulrikh (St. Petersburg)
V. E. Uspensky (St. Petersburg)
S. N. Yanishevsky (St. Petersburg)
S. M. Zakiyan (Novosibirsk)

18+

The Journal is registered by the State Press Committee of the Russian Federation.

Registration Certificate PI No. ФC77-80730 dated March 29, 2021.

Publication frequency: 6 issues per year.
Circulation: 1,100 copies.

Distribution to specialists.

Layout designer: L.P. Popova,
proofreader: A.V. Medvedeva.

Publisher: ALMAZOV FOUNDATION

Address: 2 Akkuratova street,
Saint Petersburg, 197341
Phone: + 7 (812) 702-37-16

For submission, correspondence, advertisement and subscription, please email your inquiry to pm@almazovcentre.ru.

The subscription code in the Rospechat catalogue is 79638.

Previous issues: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357

All rights reserved. © 2023.

Materials published in this Journal should not be reproduced, in full or in part, without the written permission of the publisher.

The editorial board bears no responsibility whatsoever for the contents of advertisements.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕНТГЕНОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ

6 ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МР-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ. ВЗГЛЯД РЕНТГЕНОЛОГА

Труфанов Г. Е., Ефимцев А. Ю.

18 МОДЕРНИЗИРОВАННЫЙ ПРОТОКОЛ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ АНГИОГРАФИИ СЕРДЦА ДЛЯ ДЕТЕЙ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Руденко Н. Н., Скрипник А. Ю., Истомина В. В., Журавель А. В., Алхазисвили А. В., Штенцель Р. Э., Вершинина Т. Л., Васичкина Т. С., Боршевецкая А. А., Фокин В. А., Лукин М. В.

27 ВЫЯВЛЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАТОГЕНЕЗА РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПОДКОРКОВЫХ СТРУКТУР

Труфанов А. Г., Полушин А. Ю., Горбунова Е. А., Лукин М. В.

43 МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ КОННЕКТОМА В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Коптева Ю. П., Агафьина А. С., Труфанов Г. Е., Щербак С. Г.

НЕВРОЛОГИЯ

54 ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Николаева А. Э., Поспелова М. Л., Ефимцев А. Ю., Красникова В. В., Маханова А. М., Тонян С. Н.

МИКРОБИОТА И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

64 СПОСОБ СОЗДАНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ШТАММА ЭНТЕРОКОККА L3-SARS НА ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ШТАММА ENTEROCOCCUS FAECIUM L3

Бормотова Е. А., Гупалова Т. В., Суворов А. Н.

72 ПАНЕЛЬ ПРАЙМЕРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕНОВ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ С ДЕТЕКЦИЕЙ РЕЗУЛЬТАТОВ В ФОРМАТЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

Мохов А. С., Климова А. Д., Азаров Д. В., Гончаров А. Е.

80 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АУТОПРОБИОТИКОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА

Артемьев И. А., Ермоленко Е. И., Котылева М. П., Гладышева Н. П., Цапиева А. Н., Гайдукова И. З., Чудинов А. Л., Суворов А. Н., Маслянский А. Л.

БИОМАРКЕРЫ БОЛЕЗНИ И ЗДОРОВЬЯ

98 ВОЛАТОМИКА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ: ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Силантьев А. С., Туттер Д. С., Быкова А. А., Кардонский Д. А., Бетелин Б. В., Чомахидзе П. Ш., Копылов Ф. Ю.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

109 МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ. ОПЫТ НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА

Соловьев В. А., Далматова А. Б., Цветкова Е. В., Мазуренко С. И., Чернявский М. А., Конради А. О.

124 ВОЗМОЖНОСТИ КТ-АНГИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА

Галяутдинова Л. Э., Басек И. В., Карпова Д. В., Марукян Н. В., Наседкин Д. Б., Боршевецкая А. А., Егорова В. С., Лукин М. В.

132 РЕДКИЙ СОЧЕТАННЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ «ПОДКОВООБРАЗНОЕ ЛЕГКОЕ», СЕКВЕСТРАЦИЯ ЛЕГКОГО И СИНДРОМ ГИПОПЛАЗИИ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА

Заверза В. М., Козлова П. В., Машенко И. А., Боршевецкая А. А., Грехов Е. В., Волкова Ю. В., Труфанов Г. Е.

CONTENT

RADIOLOGY

6 ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGY IN MR NEUROIMAGING. A RADIOLOGIST'S PERSPECTIVE

Trufanov G. E., Efimtsev A. Yu.

18 THE MODERATED CT ANGIOGRAPHY OF THE HEART SCANNING PROTOCOL FOR CHILDREN WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

Rudenko N. N., Skripnik A. Yu., Istomina V. V., Zhuravel A. V., Alkhazishvili A. V., Shtenzel R. E., Vershinina T. L., Vasichkina T. S., Borshevetskaya A. A., Fokin V. A., Lukin M. V.

27 IDENTIFICATION OF THE PATHOGENESIS FEATURES OF VARIOUS PHENOTYPES OF MULTIPLE SCLEROSIS BASED ON THE STUDY OF THE MORPHOLOGICAL FUNCTIONAL CONNECTIVITY OF SUBCORTICAL GRAY MATTER STRUCTURES

Trufanov A. G., Polushin A. Y., Gorbunova E. A., Lukin M. V.

43 CONNECTOME MRI IN EVALUATION OF NEUROREHABILITATION RESULTS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Kopteva J. P., Agafina A. S., Trufanov G. E., Scherbak S. G.

NEUROLOGY

54 CEREBROVASCULAR DISORDERS IN PATIENTS WITH POSTMASTECTOMY SYNDROME

Nikolaeva A. E., Pospelova M. L., Efimtsev A. Yu., Krasnikova V. V., Makhanova A. M., Tonyan S. N.

MICROBIOTA AND ANTIMICROBIAL THERAPY

64 METHOD FOR CREATING A RECOMBINANT STRAIN OF ENTEROCOCCUS L3-SARS BASED ON BIOLOGICALLY ACTIVE STRAIN ENTEROCOCCUS FAECIUM L3

Bormotova E. A., Gupalova T. V., Suvorov A. N.

72 PANEL OF PRIMERS FOR EVALUATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE GENES WITH REAL TIME DETECTION OF RESULTS

Mokhov A. S., Klimova A. D., Azarov D. V., Goncharov A. E.

80 USE OF AUTOPROBIOTICS IN THE COMPLEX THERAPY OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Artemev I. A., Ermolenko E. I., Kotyleva M. P., Gladysheva N. P., Tsapieva A. N., Gaydukova I. Z., Chudinov A. L., Suvorov A. N., Maslyansky A. L.

BIOMARKERS FOR DISEASE AND HEALTH

98 VOLATOMICS IN HEALTHCARE: TECHNICAL BASIS AND CLINICAL APPLICATION

Silantyev A. S., Tuter D. S., Bykova A. A., Kardonsky D. A., Betelin V. B., Chomakhidze P. S., Kopylov P. Y.

CLINICAL CASES

109 MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME. EXPERIENCE OF ALMAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTRE

Soloviev V. A., Dalmatova A. B., Tsvetkova E. V., Mazurenko S. I., Chernyavsky M. A., Konradi A. O.

124 CT ANGIOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE MESENTERIC THROMBOSIS: A CASE REPORT

Galyautdinova L. E., Basek I. V., Karpova D.V., Marukyan N. V., Nasedkin D. B., Borshevetskaya A. A., Yegorova V. S., Lukin M. V.

132 A RARE CONSTELLATION OF HORSESHOE LUNG WITH LUNG MALFORMATION AND HYPOPLASTIC LEFT HEART SYNDROME: A CASE REPORT

Zaverza V. M., Kozlova P. V., Mashchenko I. A., Borshevetskaya A. A., Grekhov E. V., Volkova Yu. V., Trufanov G. E.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 004.8+616-073.75:616-006.484.04

ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МР-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ. ВЗГЛЯД РЕНТГЕНОЛОГА

Труфанов Г. Е., Ефимцев А. Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ефимцев Александр Юрьевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: atralf@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.02.2023
и принята к печати 15.02.2023.

РЕЗЮМЕ

Искусственный интеллект (ИИ) в последние годы является предметом особого интереса в области лучевой диагностики. Специалисты считают, что развитие и внедрение технологий ИИ позволят повысить точность диагностики, ускорить получение объективной информации, снизить ее вариабельность и оптимизировать рабочий процесс диагностических подразделений ЛПУ. За прошедшие годы ИИ прошел путь от простых систем, основанных на определенных правилах, до сложных алгоритмов глубокого обучения, способных с высокой точностью анализировать медицинские изображения.

Несмотря на определенный прогресс, использование ИИ в медицинской визуализации все еще ограничено. Существует множество проблем, которые необходимо преодолеть, прежде чем его можно будет широко внедрить в клиническую практику. Например, для обучения алгоритмов ИИ требуется большое количество высококачественных аннотированных данных, а такие данные пока недоступны для основной части патологии и любого из методов визуализации. В этой статье рассмотрены возможности ИИ и некоторые из текущих проблем, связанных с применением ИИ в нейровизуализации.

Ключевые слова: искусственный интеллект, машинное обучение, МРТ, нейровизуализация, радиомика.

Для цитирования: Труфанов Г.Е., Ефимцев А.Ю. Технологии искусственного интеллекта в МР-нейровизуализации. Взгляд рентгенолога. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(1):6-17. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-6-17.

ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGY IN MR NEUROIMAGING. A RADIOLOGIST'S PERSPECTIVE

Trufanov G. E., Efimtsev A. Yu.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Efimtsev Aleksandr Yu.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: atralf@mail.ru

Received 01 February 2022; accepted 15 February 2022.

ABSTRACT

Artificial Intelligence (AI) has been the subject of particular interest in the field of radiology in recent years. Experts believe that the development and implementation of AI technologies will improve diagnostic accuracy, speed up the acquisition of objective information, reduce its variability, and optimize the workflow of diagnostic departments of medical institutions. Over the years, AI has evolved from simple rule-based systems to sophisticated deep-learning algorithms capable of analysing medical images with high accuracy.

Despite some progress, the use of AI in medical imaging is still limited. There are many challenges that need to be overcome before it can be widely adopted in clinical practice. For example, training AI algorithms require large amounts of high quality annotated data, and such data is not yet available for the bulk of pathology and any of the imaging techniques. This article looks at the possibilities of AI and some of the current challenges associated with the application of AI in neuroimaging.

Keywords: artificial intelligence, machine learning, fMRI, neuroimaging, radiomics.

For citation: Trufanov GE, Efimtsev AY. Artificial intelligence technology in MR neuroimaging. A radiologist's perspective. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(1):6-17. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-6-17.

Список сокращений: БА — болезнь Альцгеймера, ГО — гибридное обучение, ИИ — искусственный интеллект, МО — машинное обучение, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость, CAD (computer assisted diagnosis) — компьютер-ассистированная диагностика, CNN (convolutional neural network) — сверточная нейронная сеть, FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) — импульсная последовательность инверсия–восстановление с ослаблением сигнала от жидкости.

ВВЕДЕНИЕ

Искусственный интеллект (ИИ) в последние годы является предметом особого интереса в области лучевой диагностики. Специалисты считают, что развитие и внедрение технологий ИИ позволят повысить точность диагностики, ускорить получение объективной информации, снизить ее вариабельность и оптимизировать рабочий процесс диагностических подразделений ЛПУ. За прошедшие годы ИИ прошел путь от простых систем, основанных на определенных правилах, до сложных алгоритмов глубокого обучения, способных с высокой точностью анализировать медицинские изображения.

Применение ИИ в радиологии берет свое начало с 1980-х годов, когда были разработаны первые системы вспомогательной автоматизированной диагностики (CAD). Для классификации медицинских изображений эти системы использовали простые алгоритмы, такие как линейный дискриминантный анализ и деревья решений. В 1990-х и начале 2000-х годов ИИ в радиологии сосредоточился на разработке систем автоматизированного обнаружения (CAD), которые были предназначены для идентификации и выделения подозрительных областей на медицинских изображениях, например, на маммограммах. Эти системы были основаны на статистических моделях и методах распознавания образов, но окончательный диагноз все равно основывался на данных, предоставляемых врачом-рентгенологом (Wang и др., 2012 г.).

С появлением алгоритмов глубокого обучения ИИ за последние годы достиг значительного прогресса в лучевой диагностике. Такие алгоритмы глубокого обучения, как сверточные нейронные сети (CNN), способны автоматически оценить сложные особенности и взаимосвязи на медицинских изображениях, что позволяет им достигать высоких уровней точности в задачах классификации и сегментации изображений. Например, в исследовании Litjens и соавторов (2017 г.) было показано, что алгоритмы глубокого обучения (ГО)

превосходят традиционные алгоритмы машинного обучения (МО) в таких задачах, как классификация и сегментация патологических изменений на медицинских изображениях.

В последние годы ИИ и МО стали широко используемыми терминами, которые вызывают смешанные чувства у нейрорадиологов. Провокационные заявления работающих с данными лиц о том, что рентгенология устареет как специальность в течение следующих пяти лет и что утратится необходимость обучать врачей-рентгенологов, вызвали волнения среди специалистов в этой области в середине прошлого десятилетия. Однако прошло более пяти лет, а врачей лучевой диагностики еще не заменили алгоритмы, и, если не считать временного снижения нагрузки в связи с пандемией COVID, загрузка подразделений лучевой диагностики продолжает расти. Общее отношение ко взаимовыгодной роли ИИ в рентгенологии за последние годы стало более благоприятным как среди рентгенологов, так и среди специалистов по анализу данных (Litjens и др., 2017 г.).

Несмотря на определенный прогресс, использование ИИ в медицинской визуализации все еще ограничено. Существует множество проблем, которые необходимо преодолеть, прежде чем его можно будет широко внедрить в клиническую практику. Например, для обучения алгоритмов ИИ требуется большое количество высококачественных аннотированных данных, а такие данные пока недоступны для основной части патологии и любого из методов визуализации. Существуют также нюансы, связанные с этическими вопросами применения ИИ в медицинской визуализации, например, реализация возможностей обеспечения прозрачности и интерпретируемости алгоритмов ИИ (Wahid F. и др., 2021 г.).

Таким образом, несмотря на потенциальные преимущества, есть ряд задач, которые необходимо решить, прежде чем ИИ будет доступен для широкого использования (Wang X. и др., 2020 г.). В этой статье мы рассмотрим некоторые из текущих проблем, связанных с применением ИИ в нейровизуализации.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Одним из наиболее значимых преимуществ ИИ в нейровизуализации является его способность автоматизировать анализ сложных и больших объемов данных, что способствует повышению скорости и точности диагностики. Алгоритмы автоматизированного анализа изображений могут

выполнять широкий спектр задач, от выявления патологических изменений в структуре головного мозга до обнаружения «тонких» особенностей с целью проведения дифференциальной диагностики. В качестве примера используемых на сегодня программно-аппаратных средств и комплексов можно привести не один десяток разработок. Они имеют массу отличий, главным из которых является непосредственно архитектура алгоритма МО или ГО (Prastawa M., 2015 г.).

Одним из интересных примеров автоматизированного анализа изображений с помощью ИИ является использование алгоритмов глубокого обучения для выявления болезни Альцгеймера (БА). В настоящее время диагноз БА ставят на основе сочетания клинической оценки, когнитивных тестов и визуализационных исследований. Алгоритмы ИИ можно обучить анализировать данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Для этого используют специальную импульсную последовательность с высоким контрастом между серым и белым веществом и толщиной среза менее 1 мм — T1 MPRAGE (рис. 1).

На ее основе различные алгоритмы и классификаторы помогают найти наиболее характерные признаки, связанные с БА, а именно: атрофические изменения определенных отделов головного мозга. В одном из обзоров литературы, охватывающем период с 2009 по 2022 годы, были проанализированы исследования, в которых изучали нормальное старение, легкое когнитивное расстройство (МСИ) и деменцию (при БА) для прогнозирования перехода МСИ в БА (Frizzell T. O. и др., 2022 г.). Наилучшие результаты продемонстрировали алгоритмы

сверточных нейронных сетей на основе глубокого обучения (средневзвешенная точность 89 %), в отличие от логистической регрессии, метода опорных векторов и других методов ИИ (средневзвешенная точность 76–86 %). В основном, эти алгоритмы самостоятельно ищут различные признаки у предлагаемых наборов данных, что, кстати, позволяет решить две задачи: поиск биомаркеров заболевания и дифференциальная диагностика. Поскольку на сегодняшний день очевидно использование гибридного обучения, то есть метода, позволяющего контролировать решения, принимаемые нейронной сетью, на любом этапе ее обучения (Elmezain M. и др., 2022 г.), вышеуказанные задачи в ближайшем будущем теоретически могут быть решены в контексте практического применения для любой неопухоловой патологии головного мозга. На рисунке 2 представлен результат обработки данных МРТ с выделенными алгоритмом паттернами, характерными для прогрессирования БА (Charles R. Marshall, Ijeoma U., 2022 г.).

Но если определение «тонких» изменений и их взаимосвязей, позволяющих приблизиться к точной дифференциальной диагностике неопухловых заболеваний головного мозга, пока находится на этапе отработки и поиска лучшей модели, то решение более простых или даже рутинных задач с помощью методов ИИ сегодня уже доступно. Здесь для обучения нейронных сетей по большей части используются методы полуавтоматической разметки данных.

Еще один пример — ишемический инсульт. Систематическим методом оценки ишемических изменений на бесконтрастных компьютерных то-

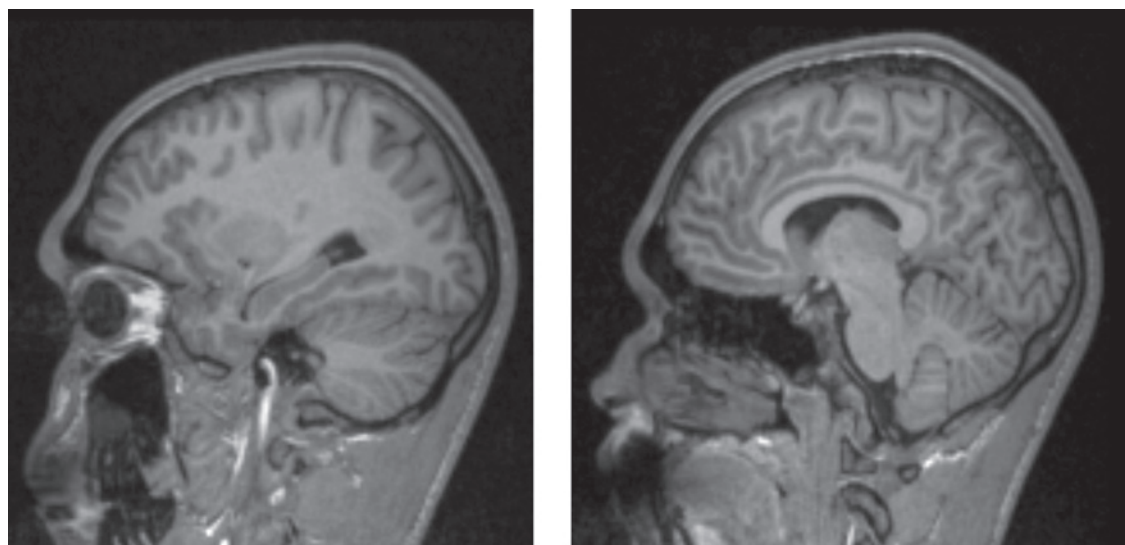


Рис. 1. Импульсная последовательность T1 MPRAGE

мограммах пациентов с острым ишемическим инсультом считается шкала ASPECTS (рис. 3). Однако для ее правильной интерпретации рентгенологу требуется достаточный опыт. За последние годы был предложен целый ряд автоматизированных методов ASPECTS, основанных на машинном обучении, для объективного и быстрого составления рекомендаций по баллам на основе данных бесконтрастной КТ (Cao Z. и др., 2022 г.). Их эффективность сопоставима с результатами работы опытных нейрорадиологов (Hoelter и др., 2020 г.; Naganuma и др., 2021 г.). Hoelter и соавторы пришли к выводу, что среди трех из самых распространенных на рынке программ для подсчета баллов (Syngo.via Frontier ASPECT Score Prototype V2, Brainomix e-ASPECTS и RAPID ASPECTS) наиболее высокая корреляция ($r = 0,871$, $p < 0,001$) была обнаружена между экспертной оценкой и Brainomix (программа e-ASPECTS) (Neuhaus и др., 2020 г.).

Главным эффектом от внедрения такого программного решения является скорость анализа данных и сокращение времени от поступления пациента в клинику с подозрением на ишемический инсульт до принятия решения о проведении тромболитической или тромбэкстракции. Ведь данные обрабатываются автоматически менее чем за минуту и доступны врачу-неврологу практически сразу после выполнения КТ-исследования, и это необходимо, чтобы иметь возможность попасть в «терапевтическое окно».

Еще одним из относительно проработанных на сегодня вариантов прикладного использования

технологий ИИ является сегментация опухолей головного мозга, в частности глиом. Примером ИИ здесь является подход на основе глубокого обучения, который использует 3D сверточную нейронную сеть для точной сегментации патологического образования на МР-томограммах. Сегментация опухолей головного мозга является задачей с высокой вычислительной сложностью, поскольку именно определение границ опухолевого поражения сегодня основная проблема. Конечно, даже со стандартным набором импульсных последовательностей на любом оборудовании МРТ врач может определить зону «патологического изменения МР-сигнала». Однако главная задача — установить зону инфильтрации опухолевыми клетками за пределами участка с измененными характеристиками перфузии или накопления контрастного вещества, типичную для глиом высокой степени злокачественности. Именно это невозможно выполнить даже с применением специальных методик МРТ, и именно в этой связи возможности ИИ здесь представляют очень большой интерес. По данным метаанализа S. Honoré d'Este и соавторов (2021 г.), комбинация мультипараметрической нейровизуализации с алгоритмами ИИ оказалась перспективной для выявления инфильтрации опухолевых клеток у пациентов с глиомами. Ученый Elmezain M. и его коллеги (2022 г.) в своей работе описали усовершенствованный процесс сегментации опухолей головного мозга с использованием комбинации алгоритмов, что позволило достичь высокой точности (Dice = 0,93) (рис. 4). Наличие таких эффектив-

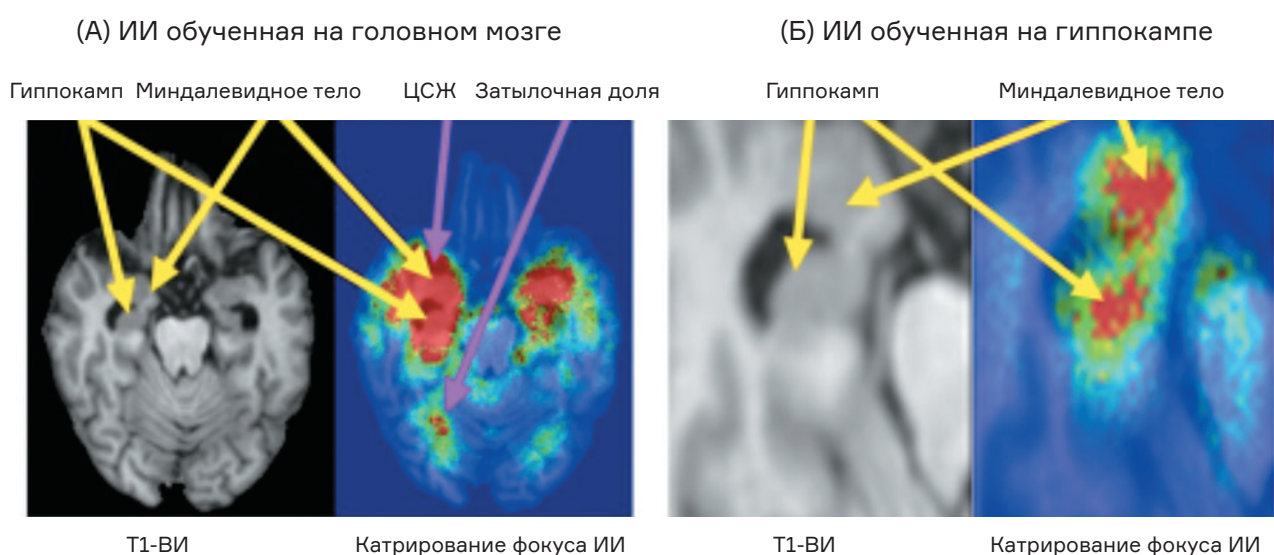


Рис. 2. Паттерны атрофических изменений с тепловой картой, отражающей фокус алгоритма ИИ при оценке данных изменений для классификации болезни Альцгеймера

ных моделей, вероятно, позволит оптимизировать границы резекции опухоли и усовершенствовать планирование лучевой терапии.

Четыре входных модальности в верхнем ряду (T1, T1+CE, FLAIR, T2). В нижнем ряду показаны результаты сегментации с использованием нейронных сетей CapsNet, CapsNet + LDCRF и CapsNet + LDCRF + постобработка. Красным цветом картирована зона некроза, зеленым — отек, синим — зона без контрастного усиления и желтым — зона с контрастным усилением.

Кроме этого, точное определение типа опухоли головного мозга имеет значение для эффективного лечения. Одним из примеров является система на основе глубокого обучения, которая может точно классифицировать опухоли мозга по различным категориям, включая глиомы низкой и высокой степени злокачественности. Было показано, что эта система превосходит традиционные методы клас-

сификации по точности и может помочь рентгенологам проводить более точную и эффективную дифференцировку патологических образований (Arabahmadi M. и др., 2022 г.).

Сегодня здравоохранение в целом находится на стадии трансформации из аналогового в цифровое, и достижения в области персонализированной медицины революционизировали способы оказания медицинской помощи. Нейровизуализация на основе ИИ играет особо важную роль в этой трансформации. Персонализированная медицина предполагает адаптацию тактики лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента, включая генетические, экологические факторы и образ жизни. Обнаружение биомаркеров на основе искусственного интеллекта — это важнейший шаг в развитии персонализированной медицины. Методы на основе ИИ могут помочь в обнаружении новых биомаркеров на основе данных нейро-



Рис. 3. Иллюстрация результатов бесконтрастной КТ, карт параметров СТР и МРР и интерфейса программного обеспечения для оценки ишемического инсульта, согласно ASPECTS

визуализации, определить тренд прогнозирования течения заболеваний (Zhang и др., 2021 г.).

Одно из развивающихся ключевых направлений здесь — радиомика. Это область исследований, которая включает определение количественных характеристик медицинских изображений, в том числе данных нейровизуализации. Методы на основе ИИ помогают извлечь радиомические признаки и дать новое представление об особенностях каждого пациента. Например, ученые применяют алгоритмы МО для обработки МР-томограмм пациентов с опухолями головного мозга и определения визуализационных биомаркеров, которые позволяют идентифицировать тип опухоли (Liu и др., 2021 г.). Это помогает разрабатывать технологии персонализированного лечения для пациентов с опухолями головного мозга.

Еще одним преимуществом использования искусственного интеллекта (ИИ) в нейровизуализации является повышение эффективности и снижение нагрузки на врачей-рентгенологов. Автоматизированные решения для рутинного диагностического процесса позволяют освободить время врачей-рентгенологов для выполнения более сложных и важных задач. Так, автоматическое измерение объема опухолевого поражения или оча-

говой загрузки экономит значительное количество времени за рабочую смену. Это в свою очередь приводит к повышению эффективности и снижению рабочей нагрузки на рентгенологов, позволяя им обрабатывать больший объем исследований.

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

По мнению различных специалистов, ИИ в ближайшем будущем способен произвести революцию в нейровизуализации, однако существует ряд общих проблем и нерешенных задач, которые пока отделяют желаемое от действительного. Основными являются отсутствие стандартизации при разработке и проверке алгоритмов, отсутствие «прозрачности» в работе алгоритмов, предвзятость алгоритмов ИИ (алгоритмическая сегрегация), проблемы конфиденциальности и безопасности данных, а также этические вопросы вынесения заключений с использованием технологий ИИ. Однако одной из самых больших проблем, с которыми столкнулась тематика ИИ в медицинской визуализации, является отсутствие разнообразных и высококачественных данных (Shan и др., 2018 г.). Эффективность моделей ИИ в значительной

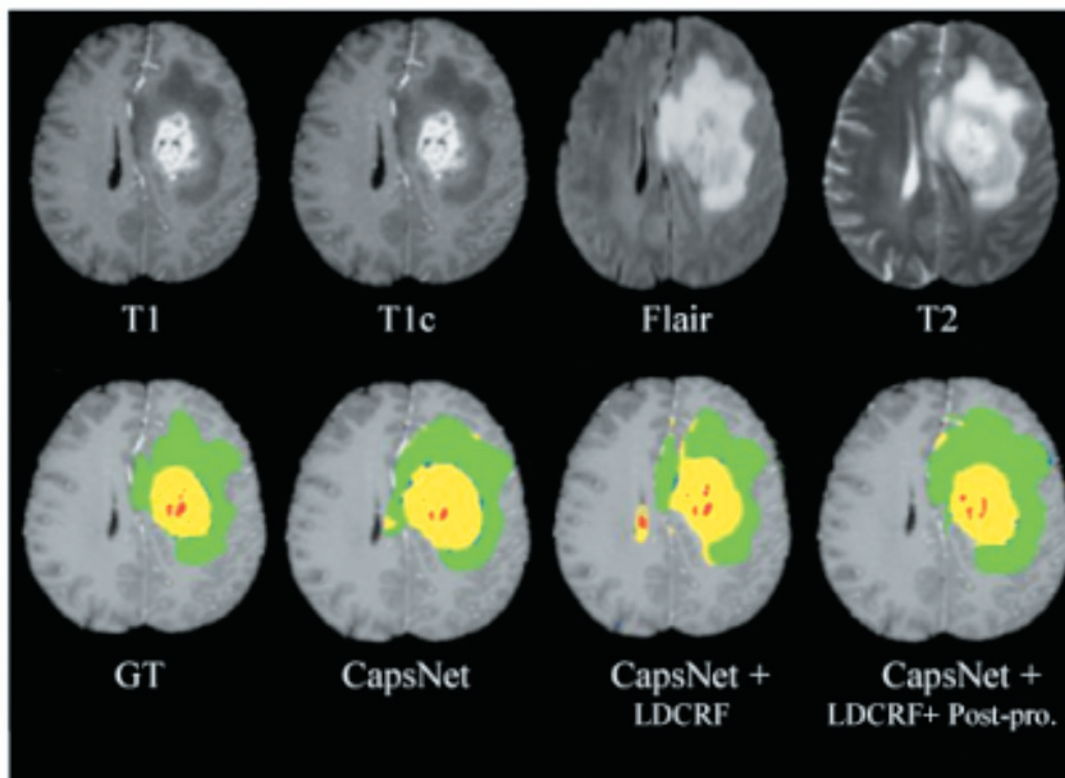


Рис. 4. Результаты сегментации патологического образования на МР-изображениях по набору данных MICCAI BRATS 2015

степени зависит от качества и количества данных, используемых для их обучения (Нои и др., 2018 г.), а нехватка разнообразных аннотированных данных медицинской визуализации ограничивает обобщаемость моделей ИИ (Bermúdez и др., 2019 г.) и приводит к генерации моделей, которые могут неточно отражать изменчивость и сложность реальной медицинской визуализации (Litjens и др., 2017 г.). В своем исследовании Shan и соавторы (2018 г.) показали, что модели ИИ, обученные на ограниченном наборе данных МРТ, работают значительно хуже с данными, полученными при многоцентровых исследованиях. Следует отметить, что на сегодняшний день вопрос с количеством разнообразных данных частично решен, по крайней мере, что касается данных КТ и МРТ головного мозга для выявления часто встречаемой патологии.

В настоящее время не существует единого мнения относительно оптимальных методов разработки и проверки алгоритмов ИИ для нейровизуализации. Это может привести к несогласованности в работе алгоритмов. Отсутствие стандартизации может затруднить сравнение различных алгоритмов ИИ для определения наиболее эффективных в рамках практического применения (Ongena Y. P. и др., 2020 г.).

Поэтому усилия большого количества исследований сегодня направлены преимущественно на стандартизацию процессов создания моделей ИИ для лучевой диагностики, с целью облегчить их интеграцию в клиническую практику. Большинство таких процессов состоит из множества этапов, включающих получение изображений и постобработку. При изучении методов построения моделей становится очевидно, что на каждом этапе формирования конечной модели существует высокая вариабельность среди исследований, в особенности использующих «радиомический» подход. Ключевыми этапами здесь являются: демографические данные пациентов, критерии отбора пациентов, дизайн отбора пациентов, данные молекулярной генетики, получение изображений, предварительная обработка изображений, сегментация зоны патологических изменений, извлечение радиомических признаков и вычисления в рамках машинного обучения. Даже минимальное изменение в одном или нескольких из этих этапов может привести к различиям в точности и воспроизводимости модели (Bernal J. и др., 2022 г.).

Из-за таких методологических вариаций зачастую трудно оценить преимущества модели путем прямого сравнения точности. Также неясно, могут ли результаты исследования быть применены к данным, полученным в другом учреждении

на другом оборудовании. Наконец, значительно осложняет определение воспроизводимости МО отсутствие достаточного описания методологии в опубликованных исследованиях. Негативный вклад сюда вносит скорость развития и применения методов радиомики, из-за которой отсутствует стандартизированный подход к анализу данных и отчетности (Traverso A. и др., 2018 г.). Таким образом, необходима разработка и внедрение стандартных методов визуализации и получения данных, что поможет снизить вариативность, ограничивающую обобщенность данных.

Еще одним проблемным аспектом использования ИИ в нейровизуализации является отсутствие «прозрачности» в работе алгоритмов. Термин «прозрачность» охватывает в своей основе вопросы, связанные с использованием ИИ, такие как интерпретируемость, конфиденциальность, безопасность, справедливость и интеллектуальная собственность. Многие алгоритмы ИИ используют математические модели, которые сложно интерпретировать врачам лучевой диагностики, что затрудняет понимание того, как алгоритмы «ставят диагноз», затрудняет выявление и исправление ошибок в алгоритмах и может привести к ошибкам диагностики. Врачи лучевой диагностики не спешат использовать самые мощные из доступных модели ИИ, поскольку они представляют из себя так называемый «черный ящик», решения и рекомендации которого могут быть не полностью понятны. Кроме того, реализация «ответственности» систем ИИ в тех случаях, когда они совершают ошибки — например, из-за алгоритмической предвзятости, — на сегодняшний день невозможна (Davenport T. и др., 2019 г.). Отсутствие доверия, компромисса и готовности всех заинтересованных сторон мешает внедрению систем ИИ в клиническую практику (Ho P. S. и др., 2019 г.; Gerke S. и др., 2020 г.; WHO, 2021 г.; Martinho A. и др., 2021 г.; Schönberger D., 2019 г.; Manne R. И др., 2021 г.).

Arrieta A. B. и коллеги (2020 г.) утверждают, что проблемы коммуникации между заинтересованными сторонами делают большинство работ недоступными для конечных пользователей и снижают вероятность дальнейшего их развития, и обсуждают, как несоответствие между открытыми исследованиями и целями отрасли в области защиты интеллектуальной собственности способствует отсутствию воспроизводимости и открытости.

Чтобы справиться с этой ситуацией, по мнению ученых, необходимо вовлекать в исследовательский процесс как врачей, так и пациентов, создавать и продвигать инициативы в области открытой науки, которые приведут к улучшению отчетно-

сти, обмена данными и воспроизводимости. Так, Human Connectome Project (2013 г.), а также Mazo и соавторы (2021 г.) приводят данные о недостаточной трансляции исследований рака в клиническую практику, подчеркивая, что этот шаг остается трудным, отчасти из-за опасений по поводу валидации и отчетности, поскольку медицинские ошибки, допущенные необъективным или дефектным ИИ, могут привести к неблагоприятным последствиям. Sajadian и коллеги (2021 г.) обнаружили, что, несмотря на перспективность ИИ в прогнозировании результатов лечения (депрессии), методологическое качество исследований на основе ИИ неоднородно, а те из них, в которых представлены слишком оптимистичные результаты, часто характеризуются недостаточной валидностью.

Таким образом, вопросы, связанные с «прозрачностью» алгоритмов ИИ, стали серьезной задачей, которую необходимо решить для борьбы с «недоверием» медицинского сообщества к ИИ (Wahid F., Alsaied T., 2021 г.).

Еще одним проблемным аспектом использования ИИ в нейровизуализации является «предвзятость» алгоритмов ИИ. Они могут быть обучены на необъективных данных, что может привести к неправильной диагностике и лечению. Например, если алгоритм ИИ обучается на наборе данных, содержащем непропорционально большое количество изображений представителей определенной демографической группы, алгоритм может быть настроен на более точную диагностику заболеваний этой группы населения и менее точную диагностику заболеваний других групп населения (Zech J., 2018 г.).

Существует также ряд рисков информационной безопасности и конфиденциальности, связанных с ИИ, которые включают утечку, взлом и неправомерное использование данных (Kotsiantis и др., 2019 г.). Для обеспечения безопасного и этичного использования ИИ в лучевой диагностике требуется проработка четкой политики и создание руководящих основ сохранения конфиденциальности, а также обеспечение обучения и подготовки медицинских работников, что обсуждалось в исследовании Gulshan и коллег еще в 2016 году, однако спустя почти 10 лет проблема все еще актуальна.

Наконец, возникает вопрос о том, кто несет ответственность за результаты медицинских диагнозов, поставленных на основе данных о патологических изменениях, выявленных с помощью ИИ (O'Neil C., 2016 г.). Нормативная база для медицинского ИИ все еще развивается, и существует недостаток стандартизации в отношении валидации, развертывания, тестирования и внедрения моделей

ИИ (Litjens и др., 2017 г.). Что касается организации и регуляции взаимодействия искусственного интеллекта с врачом и пациентом, на сегодняшний день в России действует законодательство — статья 98 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Медицинские информационные системы, использующие ИИ для интерпретации медицинских данных с результатом, влияющим на принятие врачебного решения, классифицируются как медицинские изделия, согласно критериям информационного письма Росздравнадзора от 13.02.2020 № 02И-297/20, и их необходимо регистрировать в установленном порядке. Таким образом, врач лучевой диагностики становится субъектом обращения медицинских изделий с обязанностями по оценке их безопасности и вытекающей отсюда ответственностью (Гусев А. В. и др., 2021 г.; Карпов О. Э. и др., 2020 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ИИ сегодня — это основной тренд в лучевой диагностике и, в частности, в нейровизуализации. Возможности использования этих технологий сосредоточены на совершенствовании существующих и создании новых алгоритмов МО, позволяющих более эффективно и точно диагностировать патологические изменения на изображениях, сокращая вмешательство человека, особенно в трудоемкие рутинные задачи визуализации. Эти новые горизонты тесно связаны с достижениями в компьютерных науках, включая как программные, так и аппаратные компоненты, а также с созданием больших и хорошо организованных медицинских баз данных. Большинство доступных сегодня МО-фреймворков являются бесплатными и с открытым исходным кодом: Caffe, Tensorflow, Apache MXNet или Torch. Эти фреймворки обеспечивают эффективные многопоточные реализации обычных операций в МО, что стимулирует развитие новых проектов (Noguerol T. и др., 2019 г.). Именно изображения и структурированные клинические данные на сегодня являются основными источниками информации для МО. Разработчики и исследователи технологий ИИ предполагают, что внедрение ИИ в практику улучшит научную и лечебную деятельность в нейроонкологии.

Несколько внешних факторов препятствуют широкому внедрению методов МО в медицинскую визуализацию. Одной из основных причин нежелания лучевых диагностов внедрять МО является своего рода недоверие, связанное с непрозрачностью работы алгоритмов МО, использующих так называемые системы «черного ящика». Эти си-

стемы препятствуют оптимальному отслеживанию шагов, необходимых для четкого понимания специалистом последовательности «вход–алгоритм–выход», и поэтому упираются в определенные этические и юридические аспекты.

Внешнее же восприятие со стороны широкой общественности и медицинского сообщества заключается в том, что алгоритмы и машины не способны обеспечить более точную диагностику, чем врачи лучевой диагностики. Более того, подавляющее большинство рентгенологических задач на данный момент не могут быть решены с помощью только лишь алгоритмов МО. Например, интервенционные задачи (диагностические и терапевтические) являются почти исключительной областью деятельности врачей.

Валидация различных потенциальных приложений МО также является сложной и трудоемкой задачей, и это одна из основных причин, препятствующих внедрению МО. Почти все результаты алгоритмов МО нуждаются в проверке специалистами для подтверждения или опровержения рекомендаций, сгенерированных программным обеспечением. Отсутствие интегрированных решений от промышленности для внедрения МО на рабочие станции или в обычную PACS-систему создает большие трудности для внедрения МО в общую клиническую практику. Без интеграции использование методов МО практически невозможно. Это разнообразие приводит к отсутствию консенсуса на многих этапах, что является проблемой, которую необходимо преодолеть в ближайшем будущем.

В заключение следует упомянуть один из главных вопросов, который по-прежнему задают многие специалисты: «Заменит ли ИИ врача-рентгенолога?» На него пока никто не может дать однозначный ответ. Поскольку важно понимать срок, о котором идет речь, и степень «замены». До сих пор не изучен эффект от применения ИИ, и каждая последующая итерация апробационных мероприятий несет в себе новые непредсказуемые изменения. Ведь все равно в основе оценки систем с ИИ лежит человеческое восприятие, выражающееся в своего рода доверии к той или иной системе ИИ. Работы по прогнозированию эффективности, хоть и имеют место, но, по мнению специалистов, являются нецелесообразными, ведь они занимают значительное количество времени и попросту не успевают за разработками новых решений с ИИ, которые в свою очередь ведутся непрерывно, и их количество продолжает расти. Одно известно достоверно, по аналогии с ситуацией внедрения ИИ в экономическую сферу (Bickley S. J., 2022 г.), главным по-прежнему остается человек.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Гусев А.В., Морозов С.П., Кутичев В.А., Новицкий Р.Э. Нормативно-правовое регулирование программного обеспечения для здравоохранения, созданного с применением технологий искусственного интеллекта, в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2021;43(1):36–45. <https://doi.org/10.17116/medtech20214301136>
2. Карпов О.Э., Пензин О.В., Веселова О.В. Организация и регуляция взаимодействия искусственного интеллекта с врачом и пациентом. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2020, т. 15, № 2. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.73.34.027.
3. Cao Z, Xu J, Song B, et al. Deep learning derived automated ASPECTS on non-contrast CT scans of acute ischemic stroke patients. Human Brain Mapping. 2022;43(10): 3023–3036. <https://doi.org/10.1002/hbm.25845>
4. Alzheimer's Association. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association. 2021. <https://www.alz.org/alzheimers-dementia>
5. Antoniadis AM, Du Y, Guendouz Y, et al. Current Challenges and Future Opportunities for XAI in Machine Learning-Based Clinical Decision Support Systems: A Systematic Review. Appl. Sci. 2021;11:5088.
6. Arabahmadi M, Farahbakhsh R, Rezazadeh J. Deep Learning for Smart Healthcare-A Survey on Brain Tumor Detection from Medical Imaging. Sensors (Basel). 2022 Mar 2;22(5):1960. DOI: 10.3390/s22051960.
7. Arrieta AB, Díaz-Rodríguez N, Del Ser J, et al. Explainable Artificial Intelligence (XAI): Concepts, taxonomies, opportunities and challenges toward responsible AI. Inf. Fusion 2020; 58: 82–115.
8. Bernal J, Mazo C. Transparency of Artificial Intelligence in Healthcare: Insights from Professionals in Computing and Healthcare Worldwide. Applied Sciences. 2022; 12(20):10228. <https://doi.org/10.3390/app122010228>
9. Bickley SJ, Chan HF, Torgler B. Artificial intelligence in the field of economics. Scientometrics. 2022;127:2055–2084. <https://doi.org/10.1007/s11192-022-04294-w>
10. Cai H, Jin X. Data Privacy and Security in AI for Medical Imaging: A Review. Journal of Healthcare Engineering. 2019;1–12. <https://doi.org/10.1155/2019/4084297>

11. Cai W, Fan Y. Deep learning in medical imaging: general overview and future promise. *Journal of Medical Systems*. 2019; 43(10):427.
12. Marshall CR, Uchegbu I. Artificial intelligence for detection of Alzheimer's disease: demonstration of real-world value is required to bridge the translational gap, *The Lancet Digital Health*, Volume 4, Issue 11, 2022, Pages e768–e769, ISSN 2589-7500, [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(22\)00190-X](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00190-X).
13. Davenport T, Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthc. J*. 2019;6:94–98.
14. Elmezain M, Mahmoud A, Mosa DT, Said W. Brain Tumor Segmentation Using Deep Capsule Network and Latent-Dynamic Conditional Random Fields. *Journal of Imaging*. 2022; 8(7):190. <https://doi.org/10.3390/jimaging8070190>
15. Frizzell TO, Glashutter M, Liu CC, et al. Artificial intelligence in brain MRI analysis of Alzheimer's disease over the past 12 years: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2022 May;77:101614. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101614. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35358720)
16. Garbin G, Bizzi A, Landini L, Borghi R. Deep learning in medical imaging: Overview and future promises of an exciting new technique. *Insights into Imaging*. 2020;11(3):139. <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00847-1>
17. Gerke S, Minssen T, Cohen G. Ethical and Legal Challenges of Artificial Intelligence-Driven Health Care. In *Artificial Intelligence in Healthcare*, 1st ed.; Bohr, A., Memarzadeh, K., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2020; pp. 295–336.
18. Gulshan V, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA* 316, 2402–2410 (2016).
19. Gur D, Bilgic B, van Bavel JJ. The use of artificial intelligence in neuroimaging. *JAMA Neurology*. 2020;77(4):427–434.
20. Gutman B, Ikram MA, Fenema PJ. Artificial intelligence in radiology: Past, present and future. *European Radiology*. 2019;29(7):4071–4081. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06065-1>
21. Ho PS, Young-Hak K, Young LJ, et al. Ethical challenges regarding artificial intelligence in medicine from the perspective of scientific editing and peer review. *Sci. Ed*. 2019;6:91–98.
22. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal*. 2017;42:60–88.8.
23. Manne R, Kantheti SC. Application of Artificial Intelligence in Healthcare: Chances and Challenges. *Curr. J. Appl. Sci. Technol*. 2021;40:78–89.
24. Martinho A, Kroesen M, Chorus C. A healthy debate: Exploring the views of medical doctors on the ethics of artificial intelligence. *Artif. Intell. Med*. 2021;121:102190.
25. Noguerol T, Paulano-Godino F, Martín-Valdivia M, et al. Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats Analysis of Artificial Intelligence and Machine Learning Applications in Radiology. *Journal of the American College of Radiology*. 2019;16:1239–1247. DOI: 10.1016/j.jacr.2019.05.047.
26. O'Neil C. *Weapons of Math Destruction: How Big Data Increases Inequality and Threatens Democracy*. Crown Publishing Group. 2016.
27. Ongena YP, Haan M, Yakar D, Kwee TC. Patients' views on the implementation of artificial intelligence in radiology: development and validation of a standardized questionnaire. *Eur Radiol*. 2020 Feb;30(2):1033–1040. DOI: 10.1007/s00330-019-06486-0B.
28. Pesapane F, Codari M, Sardanelli F. Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine. *Eur Radiol Exp*. 2018;2(1):35.
29. Prastawa M, Balu N, Kakadiaris IA. Machine learning and neuroimaging. *Neuroimage*. 2015;123, 111–124.
30. Sajjadian M, Lam RW, Milev R, et al. Machine learning in the prediction of depression treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med*. 2021, 1–10.
31. Schönberger D. Artificial intelligence in healthcare: A critical analysis of the legal and ethical implications. *Int. J. Law Inf. Technol*. 2019;27:171–203.
32. Traverso A, Wee L, Dekker A, Gillies R. Repeatability and reproducibility of radiomic features: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102(4):1143–1158.
33. Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, Behrens TE, Yacoub E, Ugurbil K. Consortium, W.M.H. The WU-Minn human connectome project: An overview. *Neuroimage* 2013;80:62–79.
34. Wahid F, Alsaied T. Transparent AI in Medical Imaging: A Review. *Journal of Healthcare Engineering*. 2021: 1–17. <https://doi.org/10.1155/2021/1906314>
35. Wang X, Liu J, Wang Y, Lu L, Shen D. Deep learning in medical imaging: General overview and future promise. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020;8, 663. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00663>
36. WHO. *Health Ethics & Governance of Artificial Intelligence for Health*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021; p. 150.
37. Wu Y, Fan Y, Wang Y, Shen D. Deep learning in medical image analysis. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2019;21:221–248.
38. Zech J. Bias in AI: A Problematic Aspect of AI in Medical Imaging. *Journal of Medical Systems*. 2018;42(8):300. <https://doi.org/10.1007/s10916-018-0958-x>

39. Zhang X, Liu J, Lu L, Shen D. Deep learning-based prognosis prediction for brain tumors using MRI. *Medical Image Analysis*. 2021;66, 101957. <https://doi.org/10.1016/j.media.2021.101957>

40. Zhang X, Ding J. Artificial intelligence in medical imaging: A review. *Journal of Medical Systems*. 2019;43(10):445. <https://doi.org/10.1007/s10916-019-1399-0>

41. Wang S, Summers RM. Machine learning and radiology. *Med ImageAnal* 2012;16:933–51.3.

Информация об авторах:

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий НИО лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ведущий научный сотрудник НИЛ лучевой визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник НИЛ лучевой визуализации, ведущий научный сотрудник группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины».

Author information:

Trufanov Gennadiy E., MD, PhD, professor, chief researcher of the Radiation Diagnostics Research Department, head of Radiation Diagnostics and Medical Imaging Department, Almazov National Medical Research Centre;

Efimtsev Aleksandr Yu., PhD, Associate Professor of Radiation Diagnostics and Medical Imaging Department, leading researcher of Radiation Diagnostics Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre. Leading Researcher of the Research Laboratory of Radiation Imaging, Leading Researcher of the Group for Personalized Treatment of Postmastectomy Syndrome, National Center for Personalized Medicine.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616.127-021.3-091.8:616-073.756.8

МОДЕРНИЗИРОВАННЫЙ ПРОТОКОЛ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ АНГИОГРАФИИ СЕРДЦА ДЛЯ ДЕТЕЙ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ (ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ)

Руденко Н. Н., Скрипник А. Ю., Истомина В. В., Журавель А. В.,
Алхазишвили А. В., Штенцель Р. Э., Вершинина Т. Л.,
Васичкина Т. С., Боршевецкая А. А., Фокин В. А., Лукин М. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Скрипник Алексей Юрьевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: skripnikalexey@mail.ru

Статья поступила в редакцию 12.01.2023
и принята к печати 31.01.2023.

РЕЗЮМЕ

Цель. Усовершенствовать протокол сканирования компьютерно-томографической ангиографии (КТА) сердца у детей с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), имеющих низкую фракцию выброса (НФВ) левого желудочка, для оптимальной визуализации сердца и его магистральных сосудов. **Материалы и методы.** Обследовано 38 пациентов в возрасте от 9 месяцев до 17 лет, проходящих стационарное лечение на отделении детской кардиологии и медицинской реабилитации в детском лечебно-реабилитационном комплексе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Всем участникам данного исследования предварительно выполнялась эхокардиография (ЭхоКГ), на основании данных которой оценивалась, в том числе, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Выборка осуществлялась на основании клинического диагноза, показателя ФВ ЛЖ, роста пациента или длины области сканирования. Были сформированы 2 группы пациентов с ДКМП и низкой фракцией выброса (НФВ) — младшего и старшего возраста; для каждой из этих групп была подобрана контрольная группа, сопоставимая по возрасту и массо-ростовым показателям и с нормальными показателями ФВ ЛЖ. Всем участникам провели КТА на 128-срезовом компьютерном томографе Ingenuity Elite (Philips, Нидерланды) с использованием болюсного внутривенного введения контрастного вещества. В исследуемых группах мы корректировали время начала сканирования ранней и поздней артериальных и венозной фаз. **Результаты.** Выявлена прямая зависимость времени начала сканирования от ФВ ЛЖ и роста пациента. Таким обра-

зом, для пациентов с НФВ были созданы протоколы исследования, в которых смещение времени начала сканирования было равно: для 1-й группы в раннюю артериальную фазу +3с, в позднюю артериальную фазу +5с, в венозную фазу +15с; для 2-й группы в раннюю артериальную фазу +5с, в позднюю артериальную фазу +5с, в венозную фазу +29с. **Заключение.** Разработанный нами протокол сканирования позволяет своевременно законтрастировать камеры сердца и его магистральные сосуды, что необходимо для корректной оценки анатомии и патологических изменений. Выявленные критерии (ФВ, рост пациента) помогают выбрать оптимальные параметры для выполнения КТА сердца у детей с дилатационной кардиомиопатией.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, компьютерно-томографическая ангиография, фракция выброса.

Для цитирования: Руденко Н.Н., Скрипник А.Ю., Истомина В.В., Журавель А.В., Алхазивили А.В., Штенцель Р.Э., Вершинина Т.Л., Васичкина Т.С., Боршевецкая А.А., Фокин В.А., Лукин М.В. Модернизированный протокол компьютерно-томографической ангиографии сердца для детей с дилатационной кардиомиопатией. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(1):18-26. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-18-26.

THE MODERATED CT ANGIOGRAPHY OF THE HEART SCANNING PROTOCOL FOR CHILDREN WITH DILATED CARDIOMYOPATHY (ORIGINAL ARTICLE)

Rudenko N. N., Skripnik A. Yu., Istomina V. V., Zhuravel A. V., Alkhazishvili A. V., Shtenzel R. E., Vershinina T. L., Vasichkina T. S., Borshevetskaya A. A., Fokin V. A., Lukin M. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Skripnik Aleksey Yu.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: skripnikalexey@mail.ru

Received 12 January 2023; accepted
31 January 2023.

ABSTRACT

Purpose. To moderate computed tomography angiography (CTA) of the heart scanning protocol in children with dilated cardiomyopathy and low left ventricle ejection fraction (LVEF) for optimal visualization of the heart and its major vessels. **Materials and methods.** We examined 38 patients aged from 9 months to 17 years, undergoing treatment at the cardiology

department in the of the Rehabilitation Clinic for Children of the Almazov National Medical Research Centre. Firstly, all patients were performed echocardiography (Echo). Echo data evaluated LVEF. The patients were selected based on the clinical diagnosis, the LVEF index, the patient's height (or the length of the scan area). 2 groups of patients with DCM (with low LVEF) were formed - younger and older patients; for each group was formed a control group of patients with normal LVEF values. All patients underwent CTA on a 128-sliced computed tomograph Ingenuity Elite (Philips, Netherlands) after a bolus intravenous contrast medium injection. **Results.** There was revealed a relationship between the start time of the scan and the LVEF, the patient's height. For patients with low LVEF were created study protocols, where scan start time offset was set as: for the group 1 in the early arterial phase +3c, in the late arterial phase +5c, in the venous phase +15c; for the group 2 in the early arterial phase +5c, in the late arterial phase +5c, in the venous phase +29c. **Conclusion.** The moderated scanning protocol presents good contrast enhancement by chambers of the heart and its major vessels. It is necessary for an assessment of the anatomy and pathological changes. The identified criteria (LVEF, patient height) should be considered for CTA of the heart in children with dilated cardiomyopathy.

Key words: computed tomography angiography, ejection fraction, dilated cardiomyopathy left ventricle ejection fraction.

For citation: Rudenko NN, Skripnik AY, Istomina VV, Zhuravel AV, Alkhazishvili AV, Shtenzel RE, Vershinina TL, Vasichkina TS, Borshevetskaya AA, Fokin VA, Lukin MV. The moderated ct angiography of the heart scanning protocol for children with dilated cardiomyopathy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(1):18-26. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-18-26.

Список сокращений: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КТА — компьютерно-томографическая ангиография, КТИ — кардиоторакальный индекс, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФВ — фракция выброса, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография.

ВВЕДЕНИЕ

В ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России ежедневно проходят обследование дети с различными заболеваниями сердца. Оно включает стандартные методы кардиологического обследования, в том числе эхокардиографию (ЭхоКГ), при необходимости выполняют магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерно-томографическую ангиографию сердца (КТА).

В ряде случаев по данным ЭхоКГ обнаруживается снижение сократительной функции миокарда и расширение камер сердца. Данная ситуация может свидетельствовать о наличии такого заболевания, как дилатационная кардиомиопатия (ДКМП).

ДКМП — патология сердечной мышцы, характеризующаяся дилатацией полостей сердца и систолической дисфункцией, является наиболее распространенной кардиомиопатией у детей [1]. Первичная дилатационная кардиомиопатия у детей относится к редкой патологии, ежегодная заболеваемость ДКМП составляет 0,57–1,5 на 100 000 в год и отличается прогрессированием, а также часто приводит к неблагоприятному исходу [2]. Вторичные кардиомиопатии чаще входят в структуру различных орфанных заболеваний.

ДКМП не имеет каких-либо патогномоничных клинических маркеров, что затрудняет ее дифференциальную диагностику с другими некоронарогенными заболеваниями сердца (за исключением ДКМП вследствие негенетических нарушений) [3]. В связи с тем, что ДКМП имеет полиэтиологичный характер, для верификации диагноза врачи используют инвазивные методы исследования миокарда. Например, при ДКМП, развивающейся вследствие миокардита, золотым стандартом и единственным абсолютным методом диагностики остается эндо-

миокардиальная биопсия (ЭМБ) [4]. К сожалению, возможности проведения ЭМБ ограничены у ряда пациентов с ДКМП, что делает особенно актуальным поиск наиболее информативных неинвазивных методик и критериев диагностики.

Основным методом диагностики ДКМП является эхокардиография. Метод ЭхоКГ является широкодоступным и позволяет в реальном времени оценить размер и морфологию камер сердца, систолическую и диастолическую функции, а также работу клапанов и кровотоков [5, 6]. Основными признаками ДКМП при ЭхоКГ являются: дилатация левого желудочка (ЛЖ), правого желудочка (ПЖ) и левого предсердия (ЛП) (дилатация ЛП часто сочетается с митральной регургитацией и относительной недостаточностью митрального клапана), снижение фракции выброса ЛЖ, гипокинезия/акинезия задней стенки ЛЖ и (или) межжелудочковой перегородки (МЖП), признаки легочной гипертензии, признаки умеренной гипертрофии миокарда задней стенки ЛЖ и (или) МЖП компенсаторного характера. Также возможно образование тромбов в ЛЖ, что тоже можно обнаружить при ЭхоКГ [6]. Степень дилатации ЛЖ переменна и зависит от стадии заболевания и тяжести дисфункции левого желудочка [7].

Также в диагностике ДКМП применяются лучевые методы исследования: рентгенография, компьютерно-томографическая ангиография (КТА) и магнитно-резонансная томография (МРТ). На рентгенограмме грудной клетки часто определяется усиление легочного рисунка, у 1/3 больных обнаруживаются признаки легочной гипертензии в виде расширения корней легких. Форма сердца чаще шаровидная, митральная или трапециевидная, увеличение кардиоторакального индекса (КТИ) — более 60–65 % [5]. Также могут наблюдаться сопутствующие плевральные выпоты.

При МРТ сердца возможно визуализировать как анатомические дефекты, так и функциональные нарушения. Пациенты с ДКМП нередко имеют противопоказания к проведению МРТ: имплантированные устройства (например, искусственные водители ритма) либо показания к их имплантации (невозможность контроля в динамике); сложность длительного пребывания в положении лежа и без движения у детей (соответственно длительное пребывание ребенка в наркозе), клаустрофобия и пр. [8, 9]. Также МРТ сердца не является широкодоступным, в связи с тем, что для выполнения данного исследования предъявляются особые требования к оборудованию и программному обеспечению, также исследование является весьма операторозависимым [10–12].

Исходя из вышеперечисленного, перспективным представляется изучение диагностических возможностей компьютерно-томографической ангиографии сердца у детей.

К плюсам данного метода можно отнести значительное сокращение времени исследования (соответственно уменьшается пребывание ребенка в состоянии медикаментозной аналгоседации); возможность проводить исследование с наличием имплантированных устройств; одновременно метод позволяет исключить наличие сопутствующей патологии (врожденных пороков сердца), оценить состояние коронарных артерий, что необходимо всем больным с ДКМП. Современные компьютерные томографы позволяют значительно снизить лучевую нагрузку на пациента.

В ходе проведения КТА пациентам с ДКМП мы столкнулись с невозможностью применения стандартных протоколов сканирования в связи с получением неудовлетворительного контрастирования или отсутствием наполнения контрастным веществом камер сердца и его магистральных сосудов.

При тщательном анализе анамнеза заболевания пациентов, возможных изменений их гемодинамики, технических характеристик протоколов сканирования и полученных результатов КТА сердца, нами был выделен параметр: фракция выброса (ФВ) ЛЖ.

ФВ — это функциональный показатель, который отражает сократительную функцию желудочка сердца. ФВ ЛЖ — это объем крови, выталкиваемой левым желудочком во время систолы в просвет аорты. Этот параметр рассчитывается исходя из соотношения объема крови, выбрасываемой в аорту, к объему крови, находящейся в ЛЖ в момент его расслабления. При расслаблении ЛЖ вмещает в себя кровь из ЛП, а затем, сокращаясь, он выталкивает часть крови в просвет аорты. Данная часть крови и является фракцией выброса, выраженной в процентах. Норма ФВ ЛЖ составляет 55–70 % по методу Simpson. Низкая фракция выброса (НФВ) определяется менее 40 % [6, 13].

Группа пациентов с дилатацией камер сердца и сниженной сократительной способностью миокарда чаще небольшая, но имеет тяжелое течение заболевания и требует своевременной диагностики генеза для определения персонифицированной дальнейшей тактики ведения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Модернизировать протокол сканирования компьютерно-томографической ангиографии (КТА) сердца для получения своевременного контрасти-

рования камер сердца и его магистральных сосудов у пациентов с ДКМП с НФВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на базе рентгенологического отделения ДЛРК ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. До включения в исследование у родителей участников было получено письменное информированное согласие. У всех пациентов предварительно было выполнено трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) по стандартному протоколу на аппарате Philips I33 согласно Европейским/Американским рекомендациям по эхокардиографии.

В исследование включено 38 пациентов в возрасте от 9 месяцев до 17 лет, из которых у 20 человек был установлен диагноз ДКМП и, на основании данных ЭхоКГ, определялась НФВ. Остальные 18 пациентов имели другие заболевания сердечно-сосудистой системы, не сопровождавшиеся снижением сократительной способности левого желудочка.

КТА проводили на 128-срезовом компьютерном томографе Ingenuity Elite (Philips, Нидерланды) с использованием болюсного внутривенного введения контрастного вещества (Йопромид/Йоверсол 300–370 мг/мл в объеме 1–1,7 мл/кг массы тела). Укладка пациента стандартная: лежа на спине, руки расположены над головой. В протокол КТА сердца, используемый на нашем отделении, в стандартном режиме входит выполнение двух фаз: ранней и поздней артериальной. При необходимости оценить венозную систему протокол исследования дополняли венозной фазой сканирования. Вначале выполняли обзорную томограмму. Далее проводилась серия премониторинга для отслеживания накопления контрастного вещества (КВ) в правых камерах сердца. Болюс-трекер устанавливали на полость правого желудочка, порог накопления

контрастного вещества был установлен в размере 70 HU; в некоторых случаях запуск исследования осуществлялся вручную (начало времени сканирования определялось врачом-рентгенологом со стажем работы не менее 3 лет при попадании КВ в полость правого желудочка). По возможности, исследование проводили при задержке дыхания пациентом на высоте вдоха.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было сформировано четыре группы пациентов: 2 группы с ДКМП, имеющие НФВ (1 — рост 70–100 см; 2 — рост 125–175 см); 2 контрольные группы с нормальными показателями ФВ, соответствующие по росту исследуемым пациентам (1к — рост 60–110 см; 2к — рост 130–180 см).

Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Шапиро-Уилка. Распределение данных отличалось от нормального, в связи с чем данные роста и ФВ для каждой группы пациентов (табл. 1) описывали с помощью медианы, 25 % и 75 % квантилей.

Для 1-й и 2-й групп пациентов были созданы протоколы исследования, в которых смещены тайминги начала сканирования для всех фаз контрастирования. При этом не изменялись технические параметры КТА (напряжение рентгеновской трубки, кВ, и сила тока — на аппаратах Philips, DoseReduseIndex); также не менялся протокол ведения КВ для автоматического инжектора. Полученные данные КТА сердца оценивались тремя врачами-рентгенологами со стажем работы не менее 3 лет (3–9 лет) на предмет своевременности контрастирования сердца и его магистральных сосудов. На основании полученных данных единогласно было принято решение о качественном и своевременном контрастировании вышеуказанных структур.

Таблица 1. Сравнение параметров между группами

Признак	Группа 1 (n=10) Me [Q25;Q75]	Группа 1к (n=10) Me [Q25;Q75]	Группа 2 (n=10) Me [Q25;Q75]	Группа 2к (n=8) Me [Q25;Q75]
ФВ ЛЖ, %	33 [22,25; 34,07]	72 [65,75; 76,75]	24 [13,25; 25]	68 [64,27; 76]
Длина сканирования	146,5 [135,45; 147,8]	151,9 [117,75; 189,5]	253 [244; 273]	267,5 [238,75; 300,75]

Примечание: ФВ ЛЖ, %- фракция выброса левого желудочка. Данные представлены в виде медианы Me, 25% и 75% квантилей.

Были построены графики, отражающие разницу во времени начала сканирования между группами с НФВ и с нормальными показателями ФВ ($\Gamma 1$, $\Gamma 2$, $\Gamma 1$, $\Gamma 2$) (графики 1, 2).

Также приведены выборочные томограммы КТА сердца пациентов 2-й контрольной группы и 2-й группы (рис. 1, 2), иллюстрирующие адекватное контрастирование камер сердца у пациентов со стандартным и модернизированным протоколами сканирования соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартная методика КТА сердца позволяет оценить камеры сердца, сосуды малого и большого кругов кровообращения (артерии и вены), что необходимо в первую очередь для исключения врожденных пороков сердца.

У пациентов с ДКМП зачастую ФВ снижена, что делает неприменимой стандартную методику КТА

сердца. У всех пациентов 1-й и 2-й групп с ДКМП ФВ была снижена, в связи с чем появилась необходимость изменения времени начала сканирования для каждой из фаз (РА, ПА и В).

В случае, если у пациента с ДКМП (при необходимости исключения ВПС) по данным ЭхоКГ показатель ФВ не снижен, — мы рекомендуем применять стандартную методику КТА сердца.

Также мы считаем, что ФВ обязательно должна учитываться врачом-рентгенологом перед выбором протокола сканирования КТА сердца не только у пациентов с ДКМП, но и с другими заболеваниями сердца, чтобы исключить получение неинтерпретируемых данных и повторение исследования, связанного с введением контрастного вещества и лучевой нагрузкой. Наш опыт применения КТА показал, что стандартные методики сканирования не пригодны для диагностики патологических изменений сердца и его магистральных сосудов у пациентов педиатрического профиля с НФВ.

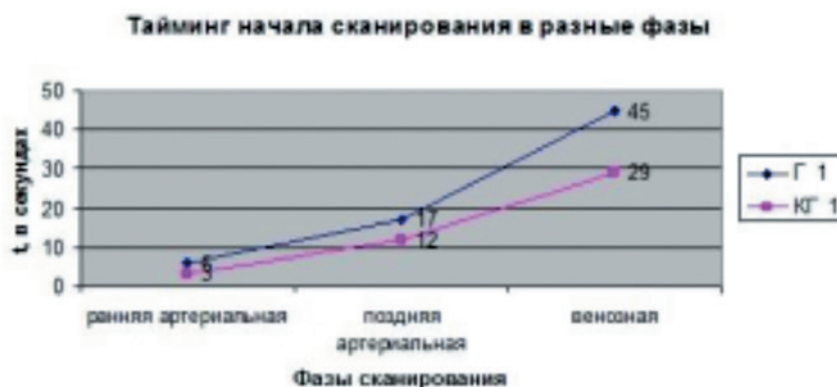


График 1. График, отражающий разницу во времени начала сканирования между первыми группами с НФВ и с нормальными показателями ФВ

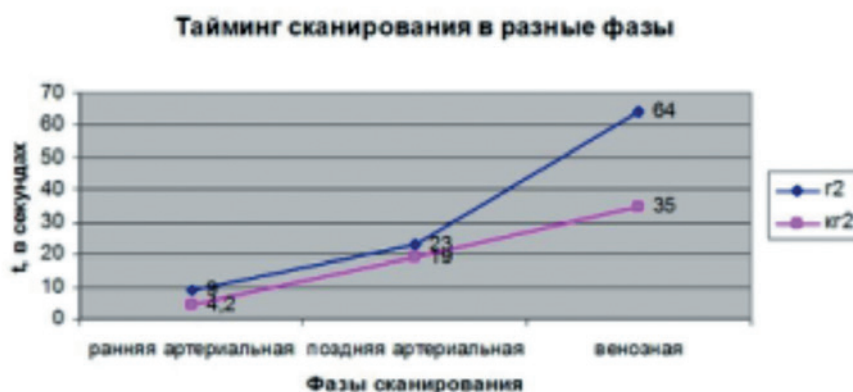


График 2. График, отражающий разницу во времени начала сканирования между вторыми группами с НФВ и с нормальными показателями ФВ

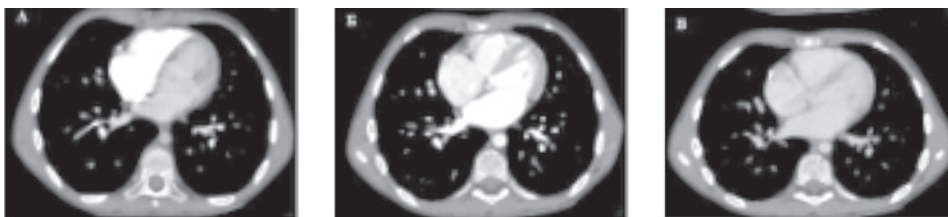


Рис. 1. Пациент без ДКМП в анамнезе с нормальной ФВ ЛЖ. Аксиальная плоскость. Постконтрастное мягкотканное электронное окно

А — ранняя артериальная фаза сканирования (10:43:36 задержка от момента появления КВ в ПЖ составляла 5 сек); Б — поздняя артериальная фаза сканирования (10:43:54 задержка — 18 сек); В — венозная фаза сканирования (10:44:08 задержка — 32 сек). Выборочные томограммы иллюстрируют своевременное контрастирование камер сердца.



Рис. 2. Пациент с НФВ ЛЖ, ДКМП в анамнезе. Аксиальная плоскость. Постконтрастное мягкотканное электронное окно

А — ранняя артериальная фаза сканирования (10:51:49 задержка — 9 сек); Б — поздняя артериальная фаза сканирования (10:52:09 задержка — 29 сек); В — венозная фаза сканирования (10:52:35 задержка — 55 сек). Выборочные томограммы иллюстрируют смещенные тайминги начала сканирования в разные фазы сканирования для получения адекватного контрастирования камер сердца.

Помимо ДКМП, заболеваниями с систолической дисфункцией ЛЖ являются: некоторые ВПС с нарушением функции клапанного аппарата; заболевания перикарда, миокарда и эндокарда; тяжелые нарушения сердечного ритма и проведения; опухоли сердца (может присутствовать более чем одно нарушение) [14].

ВЫВОДЫ

Модернизированный протокол сканирования КТА сердца позволяет получить своевременное контрастирование камер сердца и его магистральных сосудов у пациентов с ДКМП с НФВ.

КТА является высокоинформативным методом лучевой диагностики, к плюсам которого можно отнести высокое пространственное и временное разрешение, короткий период пребывания пациента педиатрического профиля в состоянии медикаментозной аналгоседации, высокую чувствительность и специфичность в выявлении сопутствующей патологии [15]. КТА позволяет с большой точностью получить достоверные данные о состоянии магистральных сосудов и камер сердца.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lin KY, Miyamoto SD, Schumacher KR. Heart Failure in the Child and Young Adult. 2018, p.203–213. ISBN 978-0-12-802393-8.
2. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, et al. Pediatric cardiomyopathies. *Circulation Research* 2017;121(7):855–873. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309386.
3. Ruzhentsova TA, Gorelov AV. The value of acute respiratory viral infections in the development of chronic heart failure disease in children. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2012. Vol. 17. N 3. P. 42–46. In Russian [Руженцова Т.А., Горелов А.В. Значение острых респираторных вирусных инфекций в развитии хронической патологии сердца у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012, 3: 42–46.] DOI: 10.17816/EID40658.
4. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on

Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636–2648,2648a–2648d.

5. Federal clinical guidelines for providing medical care to children with cardiomyopathies. 2014. In Russian [Федеральные клинические рекомендации по оказанию медпомощи детям с кардиомиопатиями, 2014.] <http://zdravalt.ru/upload/iblock/760/7602a35166f72e7a61a5ea33e42579a7.pdf>

6. Clinical guidelines Chronic heart failure. 2020. In Russian [Клинические рекомендации хроническая сердечная недостаточность, 2020.] https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf

7. Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013 Sep;34(33):2636–48, 2648a–2648d. DOI: 10.1093/eurheartj/ehj210. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23824828.

8. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, et al. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the “Working Group on myocardial and pericardial diseases” of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* 2017 Oct 1;18(10):1090–1121. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex034>

9. Elliott P, Charron P, Blanes JR, et al. EORP Cardiomyopathy Registry Pilot Investigators. European Cardiomyopathy Pilot Registry: EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2016;37(2):164–173. DOI:10.1093/eurheartj/ehv539.

10. Stukalova OV, Meladze NV, Ivanova DA, et al. Magnetic resonance imaging of the heart in the diagnosis of sarcoidosis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018; Vol. 90. N 12. P. 101–106. In Russian [Стукалова О.В., Меладзе Н.В., Иванова Д.А. и др. Магнитно-резонансная томография сердца в диагностике саркоидоза. *Терапевтический архив.* 2018; Т. 90. № 12. С. 101–106.] DOI:10.26442/00403660.2018.12.000017.

11. Coelho-Filho OR, Rickers C, Kwong RY, et al. MR myocardial perfusion imaging. *Radiology.* 2013 Mar;266(3):701–15. DOI: 10.1148/radiol.12110918. PMID: 23431226.

12. Newton N, Liu CY, Croisille P, et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic

resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb 22;57(8):891–903. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.013. PMID: 21329834; PMCID: PMC3081658.

13. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.

14. Boogers MJ, van Werkhoven JM, Schuijff JD, et al. Feasibility of diastolic function assessment with cardiac CT: feasibility study in comparison with tissue Doppler imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011 Mar;4(3):246–56. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.11.017. PMID: 21414572.

15. Lim SJ, Choo KS, Park YH, et al. Assessment of left ventricular function and volume in patients undergoing 128-slice coronary CT angiography with ECG-based maximum tube current modulation: a comparison with echocardiography. *Korean J Radiol.* 2011 Mar-Apr;12(2):156–62. DOI: 10.3348/kjr.2011.12.2.156. Epub 2011 Mar 3. PMID: 21430931; PMCID: PMC3052605.

Информация об авторах:

Руденко Наталья Николаевна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики № 3 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Скрипник Алексей Юрьевич, заведующий отделением лучевой диагностики № 3 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-рентгенолог высшей категории, ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Истомина Виктория Викторовна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики № 3 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Журавель Анна Викторовна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики № 3 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алхазисвили Александр Владимирович, к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики № 3 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Штенцель Регина Эдуардовна, врач-рентгенолог рентгеновского кабинета Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазов» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации, врач-кардиолог высшей категории Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., главный научный сотрудник НИО сердечно-сосудистых заболеваний у детей, научный руководитель отделения

детской кардиологии и медицинской реабилитации, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный внештатный специалист — детский кардиолог Северо-Западного федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-педиатр, врач — детский кардиолог высшей категории;

Боршевецкая Анастасия Александровна, ординатор 2 года по специальности «Рентгенология» кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фокин Владимир Александрович, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, заведующий отделом лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лукин Максим Владимирович, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Rudenko Nataliya N., radiologist of Radiology department No. 3 of Almazov National Medical Research Centre;

Skipnik Aleksey Yu., radiologist, Head of the Radiology Department No. 3 of Almazov National Medical Research Centre;

Istomina Victoriia V., radiologist of Radiology department No. 3 of Almazov National Medical Research Centre;

Zhuravel Anna V., radiologist of Radiology department No. 3 of Almazov National Medical Research Centre;

Alkhazishvili Alexander V., PhD, Radiologist of the Radiation Diagnostics Department No. 3 of the Almazov National Medical Research Centre, Assistant of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging of the Almazov National Medical Research Centre;

Shtentsel Regina E., radiologist of Radiology department of Perinatal center of Almazov National Medical Research Centre;

Vershinina Tat'yana L., head of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation, cardiologist, Children's medical and rehabilitation complex Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., MD, Chief Researcher of the Research Institute of Cardiovascular Diseases in Children, Scientific Director of the Department

of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre; Chief Specialist-Pediatric Cardiologist of the Northwestern Federal District of the Ministry of Health of the Russian Federation, pediatrician, pediatric cardiologist;

Borshevetskaya Anastasia A. resident, Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre;

Fokin Vladimir A., Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Radiology and Medical Visualization, Head of Radiology Department, Almazov National Medical Research Centre;

Lukin Maksim V., Resident of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 612.82:616.832-004.2:616-073.756.8

ВЫЯВЛЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАТОГЕНЕЗА РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПОДКОРКОВЫХ СТРУКТУР

Труфанов А. Г.¹, Полушин А. Ю.², Горбунова Е. А.³, Лукин М. В.³

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Труфанов Артем Геннадьевич,
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия им. С. М. Кирова» Минобороны
России,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: trufanovart@gmail.com

Статья поступила в редакцию 10.01.2023
и принята к печати 20.01.2023.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить функциональные изменения таламуса, миндалевидного комплекса и гиппокампальной области методом функциональной МРТ в состоянии покоя и определить их клиническую и прогностическую значимость при различных типах течения РС. **Материалы и методы.** Обследовано 68 пациентов с диагнозом рассеянного склероза (РС): 40 больных с ремиттирующим типом течения (РРС) в стадии ремиссии и 28 — с вторично-прогрессирующим РС без признаков активности и прогрессирования (ВПРС). Группу контроля составили 10 здоровых человек соответствующего возраста и пола без неврологических и соматических заболеваний. Всем пациентам и контрольной группе была выполнена МРТ головного мозга на томографе Siemens Tim Trio с индукцией магнитного поля 3,0 Тл, использованием контрастного усиления, протоколов T1 градиентного эха, REST-BOLD и последующей обработкой полученных данных при помощи программного обеспечения CONN 19c. Клиническая оценка проводилась по шкалам: EDSS, MSSS, MMSE, FAB, MoCA, SDMT, теста Бека и HADS. Всем пациентам было выполнено МРТ головного мозга и МР-морфометрия с помощью программы Freesurfer 6.0. **Результаты.** В ходе исследования были обнаружены различные паттерны

изменения функциональных связей: у пациентов с ВПРС происходит уменьшение интенсивности связей таламуса с другими структурами головного мозга и уменьшение их количества по сравнению с больными с РРС, у которых количество связей существенно выше. Кроме того, у пациентов с ВПРС происходит значительное снижение параметров коннективности гиппокампальной формации слева, а в случае с миндалевидным комплексом — справа, это проявляется в суммарном уменьшении интенсивности связей с другими структурами головного мозга и уменьшении их количества. Нейродегенеративный процесс представлен уменьшением объемов хвостатого ядра и скорлупы, увеличением объема 3-го и боковых желудочков, увеличением объема СМЖ, наличием «черных дыр». От длительности заболевания зависит объем 3-го и боковых желудочков, объем СМЖ (общая нейродегенерация). На степень инвалидизации (EDSS) влияют объемы хвостатого ядра, бледного шара, прилежащего ядра и ствола головного мозга. В свою очередь на когнитивное снижение оказывают влияние объем таламуса, базальных ядер, ствола головного мозга, объем боковых желудочков и уменьшение объемов белого вещества и коры мозжечка. **Заключение.** Таким образом, метод функциональной МРТ в состоянии покоя вносит дополнительный вклад в понимание нейродегенеративных процессов при различных фенотипах рассеянного склероза. А динамическая оценка и наблюдение за объемом подкорковых образований головного мозга с помощью МР-морфометрии может выступать в роли прогностического фактора при переходе ремиттирующе-рецидивирующего фенотипа рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий фенотип.

Ключевые слова: вторично-прогрессирующий РС, гиппокамп, миндалина, рассеянный склероз, РС, таламус, функциональная коннективность, функциональная МРТ.

Для цитирования: Труфанов А.Г., Полушин А.Ю., Горбунова Е.А., Лукин М.В. Выявление особенностей патогенеза различных фенотипов рассеянного склероза на основе изучения морфологической и функциональной организации подкорковых структур. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(1):27-42. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-27-42.

IDENTIFICATION OF THE PATHOGENESIS FEATURES OF VARIOUS PHENOTYPES OF MULTIPLE SCLEROSIS BASED ON THE STUDY OF THE MORPHOLOGICAL FUNCTIONAL CONNECTIVITY OF SUBCORTICAL GRAY MATTER STRUCTURES

Trufanov A. G.¹, Polushin A. Y.², Gorbunova E. A.³, Lukin M. V.³

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Trufanov Artem G.,
S. M. Kirov Military Medical Academy,
Akademician Lebedev str., 6,
Saint Petersburg, Russia, 194044.
E-mail: trufanovart@gmail.com

Received 10 January 2023; accepted
20 January 2023.

ABSTRACT

Objective. The aim of study: to investigate the functional changes in the thalamus, amygdala, and hippocampal region using functional MRI at rest and determine their clinical significance in various types of MS. **Materials and methods.** 68 patients with a diagnosis of multiple sclerosis (MS) were examined: 40 patients with a relapsing-remitting MS (RRMS) in remission and 28 patients with secondary progressive MS without signs of activity and progression (SPMS). The control group consisted of 10 healthy people of the appropriate age and gender without neurological and somatic diseases. All patients and controls underwent MRI of the brain on a Siemens Tim Trio tomograph with a magnetic field induction of 3.0 TL, using contrast enhancement, T1 gradient echo protocols, REST-BOLD, and subsequent processing of the data obtained using CONN 19c software. **Results and conclusion.** In the course of the study, various patterns of changes in functional connections were found: in patients with RRMS, there is a decrease in the intensity of connections of the thalamus with other brain structures and a decrease in their number. In patients with RRMS, a greater number and intensity of connections within the thalamus and other structures of the brain were detected compared to SPMS. In patients with RRMS, there is a significant decrease in the connectivity parameters of the hippocampal formation, which is expressed on the left, and in the case of the amygdala complex – on the right, this is manifested in a total decrease in the intensity of connections with other brain structures and a decrease in their number. Thus, the method of functional MRI at rest makes an additional contribution to the understanding of neurodegenerative processes in various phenotypes of multiple sclerosis.

Key words: amygdala, fMRI, functional connectivity, hippocampus, multiple sclerosis, MS, secondary progressive MS, thalamus.

For citation: Trufanov AG, Polushin AY, Gorbunova EA, Lukin MV. Identification of the pathogenesis features of various phenotypes of multiple sclerosis based on the study of the morphological functional connectivity of subcortical gray matter structures. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023;3(1):27-42. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-27-42.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — заболевание, известное с XV века своей способностью вызывать комплекс нарушений, включая двигательные. РС относят к неизлечимым инвалидизирующим заболеваниям. В настоящее время в мире насчитывается около 2,8 млн таких пациентов, и их число увеличивается на 5 % каждые 10 лет [1].

Этиопатогенез заболевания рассматривают как взаимодействие генетических, эпигенетических, экзо- и эндогенных факторов, которое приводит к демиелинизации и нейродегенерации. Воспалительный процесс может развиваться как в направлении «с периферии в ЦНС» через Т-клеточные механизмы, так и запускаться в ЦНС, посредством первичного поражения ткани мозга, а на более поздних сроках — формирования эктопических В-клеточных фолликулов и кортикальной демиелинизации [2–6]. Дальнейшее совершенствование представлений о патогенезе обеспечивает повышение эффективности терапии, оцениваемой по критериям NEDA. Однако большого прогресса в лечении нейродегенеративной составляющей заболевания пока не достигнуто, что обуславливает необходимость поиска новых подходов к изучению изменений в ткани головного мозга.

В начале этого века была разработана особая методика магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющая оценивать активность нейронов головного мозга, которая получила название функциональной МРТ (фМРТ) [7]. Функциональная МРТ покоя — методика фМРТ, в которой ограничительным условием выступает отсутствие двигательных и когнитивных действий (парадигм) со стороны пациента [8, 9]. В качестве оцениваемого параметра используются колебания оксигенации церебрального кровотока в пространстве и времени (BOLD-сигнал). При анализе этого сигнала выявляются синхронно работающие участки головного мозга, при

этом фиксируется сила их взаимосвязи (коннективности). Эти особенности метода повлияли на выбор фМРТ с целью изучения особенностей функционирования ЦНС у больных с РС при аутоиммунном воспалении и нейродегенерации.

Особый интерес представляет недостаточно изученная проблема структурных и функциональных изменений в медиобазальных отделах височной доли — миндалевидного комплекса, гиппокампальной области и таламуса, а также их вкладе в развитие нейродегенеративного процесса и формирование особенностей когнитивных нарушений у больных РС. Степень коннективности может оказаться ценным маркером и предиктором повреждения связей между ядрами таламуса и различными структурами лимбической системы, что позволит выделить особенности их проявления, включая гетерогенность нейродегенеративного процесса при различных типах течения РС.

Что касается методик нейровизуализации, их использование в исследовательских целях оправдано поиском в данных изображениях биомаркеров в форме структурных [30] и/или функциональных изменений, особенно с количественной оценкой, что позволяет на ранней стадии идентифицировать пациентов с рассеянным склерозом и дифференцировать у них различные двигательные нарушения, связанные с нейродегенерацией [31].

В диагностике различных фенотипов рассеянного склероза удовлетворительные результаты показывает использование методов искусственного интеллекта [32]. Основные методики визуализации включают T1-взвешенные изображения, T2-взвешенные изображения, диффузионно-тензорную визуализацию, МР-морфометрию и функциональную магнитно-резонансную томографию. С помощью различных моделей машинного и глубокого обучения вырисовывается перспектива преодоления субъективных ограничений традиционной диагностики, осуществляемой врачами-рентгенологами,

и переход от субъективного качественного анализа к объективному количественному анализу.

Растущее количество научных исследований и разработок в области интеллектуального ПО демонстрирует определенные результаты. Луо и соавторы [33] применили обучение к данным мультимодальной нейровизуализации. При этом методики машинного обучения, основанные на модели SVM, дают лучшие результаты. Ду и коллеги [34] использовали анализ главных компонент ядра графа для извлечения признаков из дискриминантных подсетей и приняли модель SVM для классификации. Eslami и Saeed [36] использовали модель, основанную на классификаторе KNN, а также разработали метод выбора модели для выбора значения k для KNN. Другая группа ученых из Китая предложили улучшенный метод, который сочетает в себе анализ данных как функциональной связности, так и амплитуды низкочастотных колебаний [37].

Принимая во внимание данные систематических обзоров и метаанализа научных исследований головного мозга с применением методик фМРТп, трактографии и морфометрии, следует отметить, что трактовка их результатов иногда носит противоречивый характер. Это обусловлено немногочисленными и разнородными выборками, различиями в методологии выполнения исследований, различиями используемого программного обеспечения для анализа данных и рядом прочих факторов, не подлежащих объективному контролю. И поэтому четкое выявление конкретных нейровизуализационных маркеров, характеризующих тот или иной патологический процесс, динамику изменений или, тем более, позволяющих прогнозировать какие-либо изменения при патологическом процессе, на сегодняшний день является сложной нерешенной задачей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 68 пациентов с диагнозом РС по критериям McDonald (2017 г.) [12]: 40 больных с ремиттирующим типом течения (РРС) в стадии ремиссии и 28 — с вторично-прогрессирующим РС без признаков активности и прогрессирования (ВПРС) [13]. Группу контроля составили 10 здоровых человек соответствующего возраста и пола без неврологических и соматических заболеваний. Неврологическая оценка пациентов проведена по шкалам инвалидизации (EDSS) и агрессивности РС (MSSS). Когнитивную и психическую сферы тестировали с использованием MMSE, FAB, MoCA, SDMT, теста Бека и HADS.

Всем пациентам и группе контроля (лица без неврологических заболеваний того же возраста) была выполнена МРТ головного мозга на томографе Siemens Tim Trio с индукцией магнитного поля 3,0 Тл, 16-канальной головной катушкой, с использованием контрастного усиления, протокола T1 градиентного эха (176 срезов, размер вокселей: 1 мм, echo time (TE) — 3,41 мс, repetition time (TR) — 1900 мс), который использовался для ориентирования протокола функциональной МРТ — REST-BOLD (47 срезов, размеры вокселей: 3 мм, TE — 30 мс, TR — 3890 мс). Всем пациентам была проведена морфометрическая оценка полученных данных с помощью программы Freesurfer 6.0. Последующая постпроцессинговая обработка полученных нейрофункциональных данных производилась при помощи программного обеспечения CONN 19с [14].

Статистический анализ проводился с использованием t-теста, F-теста, множественной линейной регрессии с поправкой на множественные сравнения Бенджамини-Хохберга (False Discovery Rate, FDR) [10, 11], позволяющий значитель-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Table 1. Characteristics of patients

Группа	Все больные	РРС	ВПРС	Контроль
Количество пациентов	68	40	28	10
Пол (м/ж)	15/53	8/32	7/21	5/5
Возраст (лет)	32,2 ± 7,4	31,8 ± 5,96	33,3 ± 5,7	35,6 ± 2,19
Длительность РС (лет)/Duration of MS (years)	4,19 ± 3,79	2,3 ± 1,5	5,56 ± 4,4	
EDSS	2,63 ± 1,52	1,54 ± 0,5	4,2 ± 0,85	

но уменьшить количество ложноположительных результатов. Значимым считалось отличие с $pFDR\text{-}corr < 0,05$.

Результаты неврологического обследования

Всем пациентам было проведено комплексное нейропсихологическое тестирование (табл. 2).

Результаты контрольной группы соответствовали норме. По результатам не было обнаружено

достоверных различий между стандартными когнитивными шкалами, что указывает на их низкую чувствительность при выявлении когнитивной дисфункции при РС. Отрицательный результат показал письменный раздел SDMT, несмотря на большое расхождение в абсолютных значениях между тестируемыми группами (17,24 %). Высокая степень достоверности ($p = 0,018$) отмечена при проведении устного раздела SDMT.

Таблица 2. Результаты нейропсихологического обследования

Table 2. Results of neuropsychological examination

Группа	PPC	ВПРС	p
EDSS	1,54 ± 0,46	4,17 ± 0,85	< 0,05
MSSS	3,75 ± 1,58	5,96 ± 1,62	< 0,05
MMSE	28,75 ± 1,13	27,56 ± 1,70	> 0,05
FAB	17,5 ± 0,50	16,11 ± 1,65	> 0,05
MoCA	28,42 ± 1,08	26,67 ± 2,23	> 0,05
SDMT устный	57,67 ± 9,39	43,00 ± 8,00	0,018
SDMT письменный	58,00 ± 10,50	48,11 ± 8,98	> 0,05
BDI	8,75 ± 3,38	18,67 ± 7,11	0,008
HADS I	4,67 ± 1,72	8,19 ± 2,74	0,027
HADS II	3,83 ± 1,94	9,56 ± 3,38	0,002
HADS общий	8,50 ± 3,50	17,44 ± 5,72	0,003

Таблица 3. Параметры коннективности левого и правого таламусов у группы контроля и пациентов с PPC и ВПРС (p FDR-corr < 0,05)

Table 3. Connectivity parameters of the left and right thalamus in healthy controls and RMS and SPMS patients (p FDR-corr < 0,05)

Параметр коннективности	Все больные		PPC		ВПРС		Контроль	
	S	D	S	D	S	D	S	D
Суммарная интенсивность связей	226,43 (+241 %)* (+351 %)**	190,49 (+68 %)* (+273 %)**	138,85 (+109 %)*	219,63 (+94 %)*	50,26 (-32 %)* (-64 %)**	51,11 (-122 %)* (-77 %)**	66,49	113,38
Количество связей	48 (+269 %)* (+500 %)**	40 (+67 %)* (+400 %)**	31 (+139 %)*	51 (+113 %)*	8 (-63 %)* (-74 %)**	8 (-200 %)* (-84 %)**	13	24

* — отличие от контроля с $pFDR < 0,05$

** — отличие от ВПРС с $pFDR < 0,05$

*** — отличие от PPC с $pFDR < 0,05$

Таблица 4. Параметры коннективности левого и правого гиппокампов у группы контроля и пациентов с PPC и ВПРС (p FDR-corr < 0,05)

Table 4. Connectivity parameters of the left and right hippocampus in healthy controls and RMS and SPMS patients (p FDR-corr < 0,05)

Параметр коннективности	Больные		PPC		ВПРС		Контроль	
	S	D	S	D	S	D	S	D
Суммарная интенсивность связей	316,23 (+341 %)* (+4750 %)**	378,83 (+227 %)* (+268 %)**	304,02 (+324 %)*	266,27 (+130 %)*	6,52 (-1001 %)* (-98 %)**	102,82 (-13 %)* (-61 %)**	71,77	116,00
Количество связей	74 (+429 %)* (+7300 %)**	81 (+252 %)* (+305 %)**	60 (+329 %)*	56 (+143 %)*	1 (-1300 %)* (-98 %)**	20 (-15 %)* (-64 %)**	14	23

*— отличие от контроля с pFDR < 0,05

** — отличие от ВПРС с pFDR < 0,05

*** — отличие от PPC с pFDR < 0,05

При сравнении PPC и ВПРС, при оценке Шкалы депрессии Бека (BDI) и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) были получены достоверные различия между исследуемыми группами по уровню оценки психических функций, как в суммарных оценках, так и в отдельных подразделах.

Результаты функциональной МРТ покоя

С помощью программного обеспечения CONN v19c в автоматическом режиме нами были получены статистически достоверные (p FDR-corr < 0,05) различия между функциональными связями таламусов, миндалин и гиппокампов у пациентов с PPC и ВПРС, представленные в виде графических схем (рис. 1–3) и числовых параметров связей (табл. 2–4).

Полученные характеристики параметров коннективности представлены в таблице 2. Как следует из таблицы 2, при ВПРС происходит значительное снижение параметров коннективности таламуса с обеих сторон, что проявляется в суммарном уменьшении интенсивности связей с другими структурами головного мозга и уменьшении их количества. При PPC обнаружено статистически достоверно большее количество и интенсивность связей между различными ядерными структурами таламуса по сравнению с ВПРС и контролем.

Результаты МР-морфометрии

Сначала провели оценку связи клинических параметров с изменениями по данным МР-морфо-

метрии. Были выявлены положительные корреляционные связи длительности заболевания с объемом третьего желудочка и боковых желудочков головного мозга, а также объемом ликвора. При оценке корреляционного анализа по шкале инвалидизации РС от различных переменных выявили отрицательные связи средней силы к объемам хвостатого ядра и бледного шара слева, объема ствола головного мозга и хвостатого и прилежащего ядер справа (табл. 6).

При оценке корреляционного анализа шкал MSSS, MMSE и FAB достоверных связей с волюметрическими показателями подкорковых образований не выявлено.

Только Монреальская шкала оценки когнитивных функций показала взаимосвязь с подкорковыми образованиями. Получены положительные связи средней силы (все выше 0,6) с объемами обоих таламусов и хвостатых ядер (табл. 3).

Шкала SDMT (устный раздел) выявила достаточное количество положительных корреляционных взаимодействий (все связи выше 0,6) с волюметрическими показателями хвостатых ядер, левого бледного шара, ствола головного мозга и белым веществом мозжечка слева.

Самое большое количество корреляций было выявлено при анализе связей шкалы SDMT (письменный раздел) с волюметрическими характеристиками структур головного мозга. Впервые были выявлены связи с корой мозжечка с обеих сторон и левым миндалевидным комплексом,

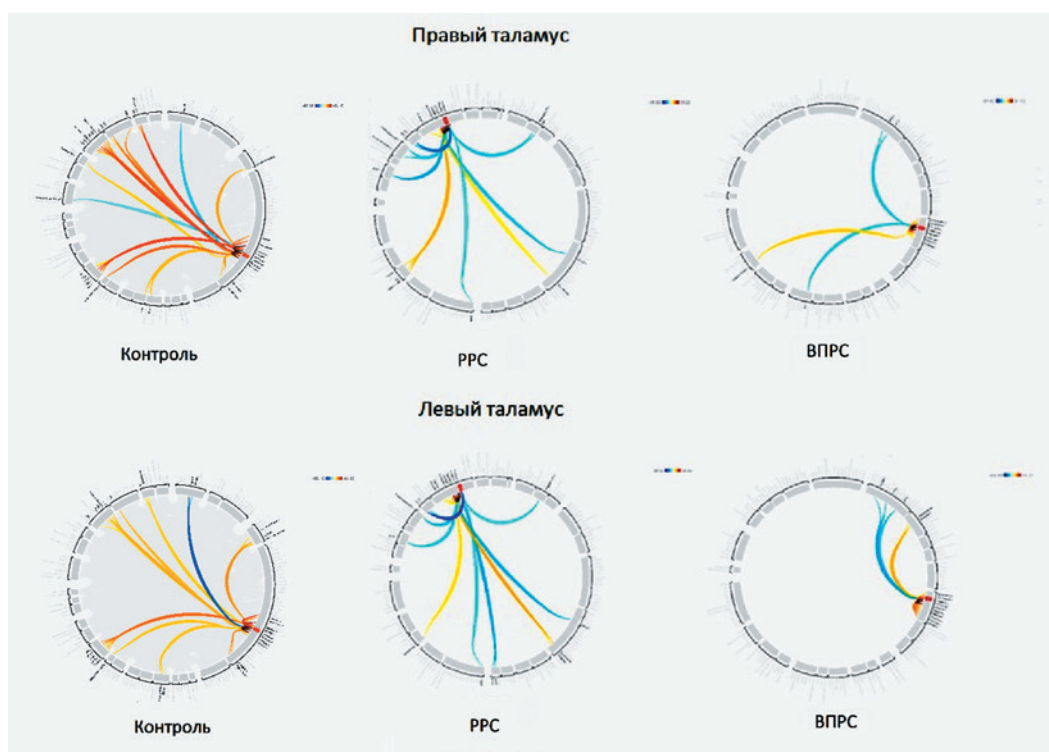


Рис. 1. Различия между функциональными связями таламусов у группы контроля и пациентов с RPC и ВПРС

Figure 1. Differences between the functional connections of the thalamus in healthy controls and patients with RMS and SPMS

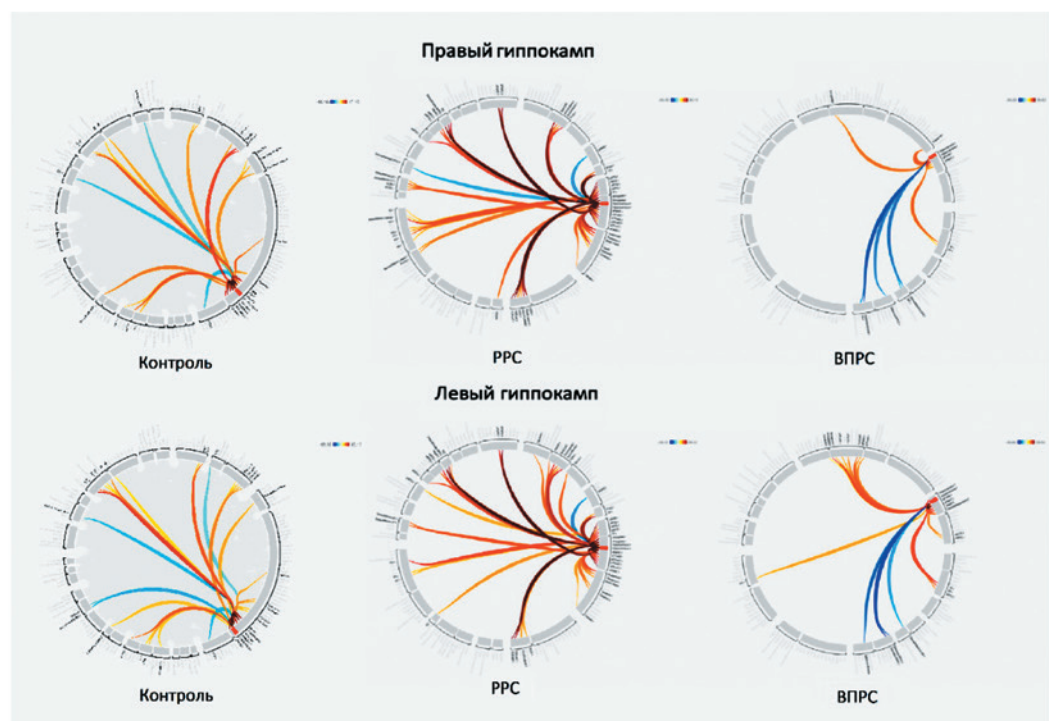


Рис. 2. Различия между функциональными связями гиппокампов у группы контроля и пациентов с RPC и ВПРС

Figure 2. Differences between the functional connections of the hippocampus in healthy controls and patients with RMS and SPMS

показаны корреляции со скорлупой, бледным шаром и хвостатым ядром с обеих сторон, а также левым таламусом и стволом головного мозга (табл. 4).

Также был выполнен анализ корреляционной связи морфометрических параметров головного мозга со шкалами для выявления тревоги и депрессии.

При оценке по шкале депрессии Бека выявлены отрицательные связи средней силы с объемными параметрами ствола головного мозга, левым и правым прилежащими ядрами.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии сравнивалась по 3 разделам: раздел тревоги, раздел депрессии и вся шкала в целом.

Результаты первого раздела шкалы HADS (тревога) показали отрицательные слабые корреляции (с тенденцией к переходу в корреляции средней силы) с волуметрией ствола головного мозга и правого прилежащего ядра. Раздел шкалы HADS (депрессия) выявил только одну отрицательную корреляционную связь слабой силы с объемом ствола головного мозга.

При сравнении общего раздела шкалы HADS, с общей оценкой из первой и второй частей шкалы, корреляции были выявлены с объемом ствола головного мозга и обоими прилежащими ядрами (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении групп пациентов с PPC и ВПРС получены достоверные ($p < 0,05$) различия по длительности заболевания, которые составили $2,33 \pm 1,50$ года для больных с PPC и $5,56 \pm 4,41$ года для больных с ВПРС. Похожие различия ($p < 0,05$) выявлены по баллам шкалы EDSS, при PPC составляли $1,54 \pm 0,46$ балла, при ВПРС $4,17 \pm 0,85$ балла.

По шкале MSSS (тяжести рассеянного склероза), которая является производной от EDSS и показывает скорость прогрессирования заболевания с течением времени, показатели достоверно ($p < 0,05$) различались между пациентами с PPC ($3,75 \pm 1,58$ балла) и ВПРС ($5,96 \pm 1,62$ балла), что отражает четкую закономерность прогрессирования заболевания по мере перехода пациентов от PPC к ВПРС.

Для оценки когнитивной дисфункции использовали шкалы: MMSE, FAB и MoCA, письменный и устный разделы SDMT теста. Раннее определение наличия когнитивной дисфункции позволит вовремя назначить соответствующую терапию, так как сами пациенты обычно начинают отмечать когнитивные изменения при вторично-прогрессирующем течении.

При этом ни одна шкала не показала достоверных различий между PPC и ВПРС, за исключением

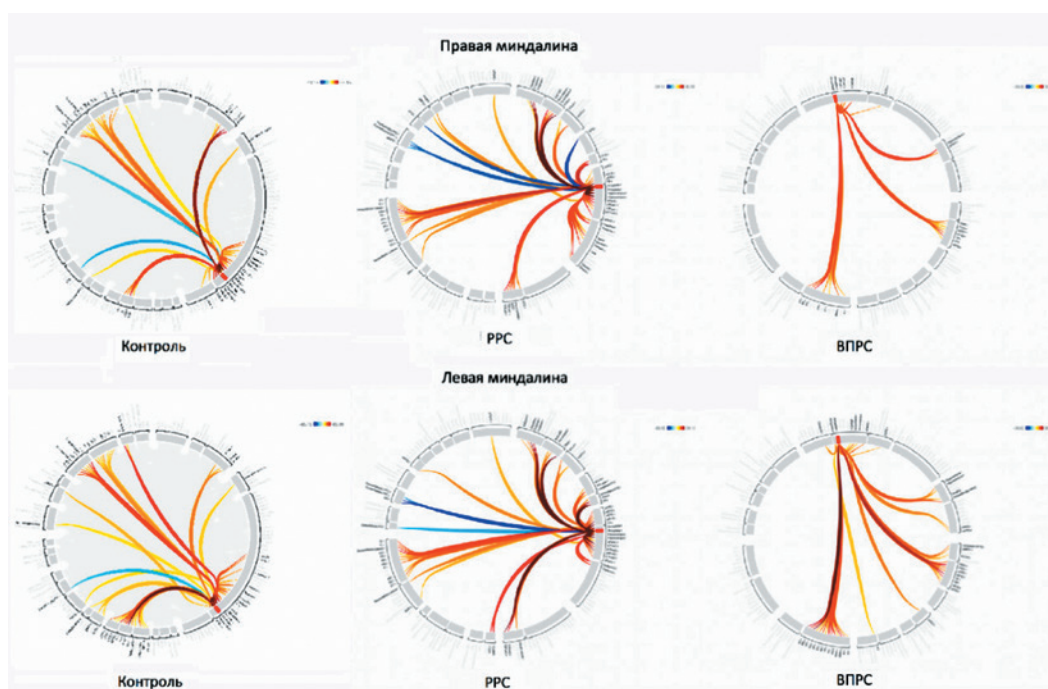


Рис. 3. Различия между функциональными связями миндалин у группы контроля и пациентов с PPC и ВПРС

Figure 3. Differences between the functional connections of the amigdala in healthy controls and patients with RMS and SPMS

письменного раздела SDMT теста. Скорее всего, это связано с низкой чувствительностью стандартных когнитивных шкал к невыраженным когнитивным нарушениям у пациентов с РС на ранних стадиях. При ремиттирующем фенотипе течения РС высокую чувствительность к когнитивным изменениям показал устный раздел SDMT.

Так как стандартные шкалы оценки когнитивной функции обладают низкой чувствительностью, то использовать их при РС нецелесообразно.

Результаты, полученные по шкалам для выявления тревоги и депрессии: шкала BDI (шкала депрессии Бека) и шкала HADS (Госпитальная шкала тревоги и депрессии), были подтверждены после

Таблица 5. Параметры коннективности левой и правой миндалин у группы контроля и пациентов с PPC и ВППС (p FDR-corr < 0,05)

Table 5. Connectivity parameters of the left and right amygdala in healthy controls and RMS and SPMS patients (p FDR-corr < 0,05)

Параметр коннективности	Больные		PPC		ВППС		Контроль	
	S	D	S	D	S	D	S	D
Суммарная интенсивность связей	446,44 (+145 %)* (+101 %)**	359,33 (+142 %)* (+322 %)**	275,94 (+51 %)*	245,12 (+65 %)*	221,61 (+22 %)* (-20 %)**	85,05 (-75 %)* (-65 %)**	182,40	148,60
Количество связей	96 (+113 %)* (+96 %)**	82 (+141 %)* (+356 %)**	58 (+29 %)*	57 (+68 %)	49 (+11 %)* (-16 %)**	18 (-89 %)* (-68 %)**	45	34

* — отличие от контроля с pFDR < 0,05

** — отличие от ВППС с pFDR < 0,05

*** — отличие от PPC с pFDR < 0,05

Таблица 6. Корреляционные связи клинических параметров заболевания с данными МР-морфометрии (p < 0,05)

Table 6. Correlations of clinical parameters of the disease with MR morphometry data (p < 0.05)

Структура	R
Длительность заболевания	
Объем 3-го желудочка	0,84
Объем ЦСЖ	0,67
Объем боковых желудочков	0,78
EDSS	
Левое хвостатое ядро	-0,64
Левый бледный шар	-0,61
Объем ствола головного мозга	-0,64
Правое хвостатое ядро	-0,61
Правое прилежащее ядро	-0,68

Таблица 7. Корреляционные связи шкалы MoCA с данными МР-морфометрии (p < 0,05)

Table 7. Correlations of the MoCA scale with MR morphometry data (p < 0.05)

Структура	R
MoCA	
Левый таламус	0,62
Левое хвостатое ядро	0,61
Правый таламус	0,67
Правое хвостатое ядро	0,61

Таблица 8. Корреляционные связи шкалы SDMT (устный раздел) и SDMT (письменный раздел) с данными МР-морфометрии (p < 0,05)

Table 8. Correlations of the SDMT scale (oral section) and SDMT (written section) with MR morphometry data (p < 0.05)

Структура	R
SDMT (устный раздел)	
Левое хвостатое ядро	0,70
Левый бледный шар	0,64
Ствол головного мозга	0,67
Правое белое вещество мозжечка	0,68
Правое хвостатое ядро	0,72
SDMT (письменный раздел)	
Кора мозжечка слева	0,68
Левый таламус	0,66
Левое хвостатое ядро	0,77
Левая скорлупа	0,64
Левый бледный шар	0,65
Ствол головного мозга	0,83
Левое миндалевидное тело	0,67
Боковые желудочки	0,70
Белое вещество мозжечка справа	0,64
Кора мозжечка справа	0,74
Правое хвостатое ядро	0,80
Правая скорлупа	0,62
Правый бледный шар	0,61

Таблица 9. Корреляционные связи шкалы BDI, шкалы HADS I (раздел «тревога»), шкалы HADS II (раздел «депрессия»), шкалы HADS общий с данными МР-морфометрии ($p < 0,05$)

Table 9. Correlations of BDI scale, HADS I scale (section “anxiety”), HADS II scale (section “depression”), HADS general scale with MR morphometry data ($p < 0.05$) with MR morphometry data ($p < 0.05$)

Структура	R
BDI	
Ствол головного мозга	-0,57
Левое прилежащее ядро	-0,61
Правое прилежащее ядро	-0,53
HADS I (раздел «тревога»)	
Ствол головного мозга	-0,47
Правое прилежащее ядро	-0,45
HADS II (раздел «депрессия»)	
Ствол головного мозга	-0,47
HADS общий	
Ствол головного мозга	-0,50
Левое прилежащее ядро	-0,52
Правое прилежащее ядро	-0,50

консультации врача-психиатра в 100 % случаев. Это позволяет использовать эти шкалы при подопределении на тревожно-депрессивное расстройство.

При ВППС в два раза более выраженные изменения по шкалам BDI и HADS, чем при PPC.

Для определения прогрессирования РС выполнен перекрестный корреляционный анализ между всеми полученными данными. Пациенты были объединены в одну группу для более точного анализа.

Длительность заболевания имела положительные корреляционные связи с объемом боковых и 3-го желудочков, цереброспинальной жидкости. У пациентов с течением заболевания развивается заместительная гидроцефалия, которая более выражена при вторично-прогрессирующем РС.

Достоверные результаты были получены при оценке корреляций со шкалой EDSS (степень инвалидизации). Выявлены отрицательные связи с объемом левого и правого хвостатых ядер, объемом ствола головного мозга и правого прилежащего ядра. По шкале EDSS баллы были тем выше, чем меньше был объем левого и правого хвостатых ядер, объем ствола головного мозга и правого прилежащего ядра.

Достоверных связей при анализе по шкалам MSSS, MMSE и FAB с волюметрическими показателями подкорковых образований не получили.

Только при анализе с использованием шкалы MoCA были положительные корреляции с хвостатыми ядрами и таламусами с обеих сторон. Во многих работах отмечалась связь когнитивных изменений с таламусом [24–27].

Баллы когнитивной шкалы SDMT (устный раздел) выявили положительные корреляционные связи с показателями хвостатых ядер, левого бледного шара, ствола головного мозга и белым веществом мозжечка слева.

Самое большое количество корреляций получили при оценке письменного раздела шкалы SDMT. Корреляции выявлены со скорлупой, бледным шаром и хвостатым ядром с обеих сторон, левым таламусом и стволом головного мозга. Впервые были выявлены связи с корой мозжечка с обеих сторон (слева $r = 0,68$; справа $r = 0,74$), с левым миндалевидным комплексом ($r = 0,67$). Миндалевидный комплекс участвует в формировании психоэмоциональной сферы. При оценке были выраженные

отличия когнитивных функций между пациентами с РРС и ВПРС.

Оценка взаимосвязей структур головного мозга и шкал оценки психоэмоциональной сферы проводилась среди шкалы (шкала депрессии Бека) и подразделов шкалы HADS (Госпитальная шкала тревоги и депрессии).

Оценка шкалы депрессии Бека (BDI) показала отрицательные связи со стволом головного мозга, с левым и правым прилежащими ядрами. Правое и левое прилежащие ядра входят в состав мезолимбического пути. Прилежащее ядро участвует в формировании удовольствия, агрессии и страха. При атрофии этой зоны отмечается увеличение баллов по шкале BDI, и, как следствие, выявляются пациенты с повышенным риском развития депрессии.

Связи по шкале HADS проводились по нескольким подразделам. В результате получили отрицательные корреляции с волюметрией ствола головного мозга и правого прилежащего ядра при оценке раздела тревоги HADS. Похожие результаты получены при оценке по шкале депрессии Бека. При оценке раздела депрессии шкалы HADS отмечена только одна отрицательная корреляционная связь с объемом ствола головного мозга. Общий раздел HADS выявил связь с объемом ствола головного мозга и обоими прилежащими ядрами. Похожий результат получен при анализе по шкале BDI.

Суммируя результаты проведенного исследования, можно сказать, что психоэмоциональное состояние пациентов с РС имеет отчетливую связь с объемом ствола головного мозга, прилежащих ядер. Это может помочь в раннем определении развития тревожного и/или депрессивного состояния для более раннего назначения лекарственной терапии.

Техническое усовершенствование метода МРТ позволило использовать его не только для исследования структурных особенностей головного мозга, но и для изучения его функционирования, что легло в основу фМРТ.

Использование современного интегративного анализа при помощи фМРТ покоя с построением схем, отражающих взаимодействия миндалевидного тела с другими отделами головного мозга, позволяет выявить изменения функциональной коннективности. Последняя отражает совокупный результат повреждения вследствие воспалительного и нейродегенеративного процессов, развивающихся в белом и сером веществе головного мозга. Достоверные различия в параметрах коннективности между правым и левым миндалевидными телами, обнаруженные при РРС и похожие на функциональную латерализацию, свидетельствуют о субкомпенсации благодаря корковой

реорганизации мозга пациентов (табл. 3) на фоне неоднородного снижения параметров коннективности гиппокампов с обеих сторон (табл. 4). При этом при ВПРС, по сравнению с РРС, наблюдается изменение профиля функциональных связей миндалевидного тела с другими структурами головного мозга (рис. 3). Вероятно, это обусловлено перераспределением и обеднением связей в условиях более выраженного воспалительного и, особенно, нейродегенеративного микроглиально-астроглиального повреждения.

Гиппокампальное образование отвечает за кодировку эмоциональной составляющей миндалины, а также участвует в консолидации информации из кратковременной памяти в долговременную [15]. Кроме этого, гиппокампальные ассоциативные области интегрируют сенсорную информацию всех модальностей [16]. Также гиппокамп участвует в процессах нейрогенеза [17], поэтому при усилении нейродегенеративного процесса может способствовать активации процессов нейропластичности для компенсации атрофии [18, 19].

Предполагается, что нейропластичность возможна за счет рекрутирования «молчащих связей», реорганизации дистантных участков коры [20, 21]. Возможность корковой реорганизации у пациентов с РС была предположена после проведения мультимодальной фМРТ, зафиксировавшей статистическое рассогласование результатов атрофии и функциональной связности [22, 23]. Необходимо отметить также противоречивость и неоднозначность сведений [24, 25] о снижении степени функциональной латерализации структур головного мозга, вплоть до ее полного отсутствия [25–27].

Известно, что у пациентов с РРС отмечается повсеместное снижение функциональной связности как между левой миндалиной, затылочными и теменными регионами, так и между средней, задней крючковой извилиной и верхней лобной извилиной с двух сторон [28]. Также снижена коннективность скорлупы с двух сторон и повышена коннективность между гиппокампами с двух сторон и левой миндалиной. Это повышение коррелирует с повреждением белого вещества между правым гиппокампом и ипсилатеральной миндалиной [29].

В проведенном исследовании наблюдается увеличение параметров коннективности всех заинтересованных структур при РРС (табл. 2–4) и левого миндалевидного комплекса при ВПРС (табл. 4). Это демонстрирует расширение рабочих нейросетей для компенсации потерь функционально значимой ткани, которое возможно и на более поздних сроках заболевания, но при условии, что зоны нейрогенеза не подверглись значимой атрофии.

И также свидетельствует о том, что корковая адаптационная реорганизация начинается совместно с дебютом заболевания и, возможно, продолжается до достижения необратимой нейродегенерации.

Кроме этого, было установлено достаточно неоднородное снижение параметров функциональной связности структур гиппокампального образования с другими участками коры головного мозга при ВПРС, что, с одной стороны, визуализирует выраженность нейродегенеративного процесса, а с другой — свидетельствует о неполной компенсации этого процесса в правой гиппокампальной области.

Полученные результаты указывают на различия между РРС и ВПРС, состоящие в резком снижении количества и функциональной активности связей таламуса со многими структурами головного мозга. Особенно это касается корковых связей, которые обеспечивают анализ всей чувствительной информации, поступающей в зрительный бугор и передающейся для дальнейшего анализа и принятия решения, посредством таламо-кортикальных путей.

Уменьшение количества таламо-кортикальных связей, а также отсутствие феномена функциональной латерализации могут объяснять более частое развитие когнитивных нарушений, астенического синдрома, эмоциональных расстройств у пациентов с ВПРС. Функциональные нарушения у таких пациентов, которые выявлены на фМРТ путем оценки степени кровотока в ядрах миндалины и гиппокампа, указывают на происходящий в этих структурах дегенеративный процесс.

Также нами установлено обеднение связей таламуса с подкорковыми структурами при ВПРС. Относительную сохранность продемонстрировали только гиппокамп, хвостатое ядро и скорлупа с левой стороны. Все остальные связи также подверглись дегенерации, в отличие от пациентов с РРС. При РРС в нашем исследовании отмечено повышение связности между гиппокампами с двух сторон и левой миндалиной, а также снижение функциональной коннективности скорлупы с двух сторон. Повышение функциональной коннективности может коррелировать с повреждением белого вещества между правым гиппокампом и ипсилатеральной миндалиной [29].

Таким образом, фМРТ покоя вносит дополнительный вклад в понимание патогенеза, в частности, роли нейродегенеративного процесса и нейропластичности при различных типах течения РС. Выявленные выше изменения нельзя объяснить с позиций возрастной нейродегенерации, так как все пациенты, участвующие в исследовании, имели схожий возраст, не превышающий 40 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, динамическая оценка и наблюдение за объемом подкорковых образований головного мозга с помощью МР-морфометрии может выступать в роли прогностического фактора при переходе рецидивирующе-ремиттирующего фенотипа рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий фенотип, что является количественным показателем прогрессирования заболевания и позволит своевременно корректировать иммуномодулирующую терапию, не дожидаясь клинических маркеров прогрессирования, и более точно отслеживать процесс нарастания нейродегенеративной составляющей в патогенезе рассеянного склероза.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 2013. Accessed May 04, 2020. URL: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
2. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007; 17 (2): 210–218. DOI:10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x.
3. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* 2000; 47 (6): 707–717. DOI:10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q.
4. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 365 (23): 2188–2197. DOI:10.1056/NEJMoa1100648.
5. Boyko AN, Boyko OV, Gusev EI. The choice of the optimal drug for pathogenic treatment of multiple sclerosis: a current state of the problem (a review). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2014; 10(2): 77–91. In Russian [Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). // Журнал неврологии и психиатрии. 2014. № 10, вып. 2. С. 77–91.]
6. Bisaga GN. Multiple sclerosis: from morphology to pathogenesis. SPb, 2015. 104. In Russian [Бисага Г.Н. Рассеянный склероз: от морфологии к патогенезу / Г. Н. Бисага. — СПб, 2015. — 104 с.]

7. DeYoe E, Bandettini P, Neitz J, Miller D, Winans P. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the human brain. *Neurosci Methods*. 1994; 54 (2):171–187. DOI: 10.1016/0165-0270(94)90191-0; PMID:7869750.
8. Peng X, Lam F, Li Y, et al. Simultaneous QSM and metabolic imaging of the brain using SPICE. *Magn Reson Med*. 2018; 79 (1):13–21. DOI: 10.1002/mrm.26972. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29067730.
9. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013; 34 (10):1866–1872. DOI: 10.3174/ajnr.A3263. Epub 2012 Aug 30. PMID: 2293609.
10. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 1995; 57: 289–300. DOI:10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.
11. Benjamini Y, Heller R. False discovery rates for spatial signals. *J Am Stat Assoc*. 2007; 102: 1271–1281. DOI:10.1198/0162145070000000941.
12. Thompson AJ, Banwell B, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurology*. 2018; 17: 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. PMID: 29275977.
13. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83(3): 278–286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560. PMID: 24871874.
14. Nieto-Castanon A. *Handbook of fcMRI methods in CONN*. MA: Hilbert Press, Boston. 2020, 114p.
15. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*. 2013; 153(6):1219–1227. DOI:10.1016/j.cell.2013.05.002. PMID: 23746839.
16. Saygin ZM, Kliemann D, Iglesias JE, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. High-resolution magnetic resonance imaging reveals nuclei of the human amygdala: manual segmentation to automatic atlas. *Neuroimage* 2017; 155:370–382. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.04.046. PMID: 28479476.
17. Ihunwo AO, Tembo LH, Dzamalala C. The dynamics of adult neurogenesis in human hippocampus. *Neural Regen Res*. 2016;11(12):1869–1883. DOI:10.4103/1673-5374.195278.
18. Lipp I, Tomassini V. Neuroplasticity and motor rehabilitation in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2015; 6:59. DOI:10.3389/fneur.2015.00059.
19. Barbarulo AM, Lus G, Signoriello E, et al. Integrated Cognitive and Neuromotor Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Pragmatic Study. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:196. DOI:10.3389/fnbeh.2018.00196.
20. Waxman SG. Demyelinating diseases--new pathological insights, new therapeutic targets. *N Engl J Med*. 1998; 338 (5):323–325. DOI:10.1056/NEJM199801293380610.
21. Lemus HN, Warrington AE, Rodriguez M. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurol Clin*. 2018; 36 (1):1–11. DOI:10.1016/j.ncl.2017.08.002.
22. Rocca MA, Filippi M. Functional MRI to study brain plasticity in clinical neurology. *Neurol Sci*. 2006; 27 Suppl 1:S24–S26. DOI:10.1007/s10072-006-0541-y.
23. Zurita M, Montalba C, Labbé T, et al. Characterization of relapsing-remitting multiple sclerosis patients using support vector machine classifications of functional and diffusion MRI data. *Neuroimage Clin*. 2018; 20: 724–730. DOI:10.1016/j.nicl.2018.09.002.
24. Ksiazek-Winiarek DJ, Szpakowski P, Glabinski A. Neural Plasticity in Multiple Sclerosis: The Functional and Molecular Background. *Neural Plast*. 2015; 2015:307175. DOI:10.1155/2015/307175.
25. Laura G, Silvia T, Nikolaos P, Patrizia P. The Role of fMRI in the Assessment of Neuroplasticity in MS: A Systematic Review [published correction appears in *Neural Plast*. 2019;5181649]. *Neural Plast*. 2018; 2018: 3419871. DOI:10.1155/2018/3419871.
26. Tahedl M, Levine SM, Greenlee MW, et al. Functional Connectivity in Multiple Sclerosis: Recent Findings and Future Directions. *Front Neurol*. 2018; 9:828–832. DOI:10.3389/fneur.2018.00828.
27. Fleischer V, Muthuraman M, Anwar AR, et al. Continuous reorganization of cortical information flow in multiple sclerosis: A longitudinal fMRI effective connectivity study. *Sci Rep*. 2020; 10 (1):806. DOI:10.1038/s41598-020-57895-x.
28. Leonardi N, Richiardi J, Gschwind M, et al. Principal components of functional connectivity: a new approach to study dynamic brain connectivity during rest. *Neuroimage* 2013; 83:937–950. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.019.
29. Zhou F, Zhuang Y, Wang L, et al. Disconnection of the hippocampus and amygdala associated with lesion load in relapsing-remitting multiple sclerosis: a structural and functional connectivity study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1749–1765. DOI: 10.2147/NDT.S84602.
30. Picillo M, Tepedino MF, Abate F, et al. Midbrain MRI assessments in progressive supranuclear palsy subtypes // *J. Neurol. Neurosurg. Psych*. 2020. Vol.9. P. 98–103.
31. Bocchetta M, Iglesias JE, Chelban V, et al. Automated brainstem segmentation detects differential involvement in atypical parkinsonian syndromes // *J. Mov. Disord*. 2020. Vol. 13. P. 39–46. DOI: 10.14802/jmd.19030.
32. Mateos-Pérez JM, Dadar M, Lacalle-Aurioles M, et al. Structural neuroimaging as clinical predictor: A review of machine learning applications // *NeuroImage Clinical*. 2018. Vol. 20. P. 506–522. ISSN 2213-1582.

33. Luo Y, Alvarez TL, Halperin JM, Li X. Multimodal neuroimaging-based prediction of adult outcomes in childhood-onset ADHD using ensemble learning techniques // *NeuroImage Clin.* 2020. Vol. 26. P. 102–238.

34. Du J, Wang L, Jie B, et al. Network-based classification of ADHD patients using discriminative subnetwork selection and graph kernel PCA // *Comput. Med. Imaging Graph.* 2016. Vol. 52. P. 82–88.

35. Iannaccone R, Hauser TU, Ball J, et al. Classifying adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) based on functional and structural imaging. *Eur J Child Adolesc. Psychiatry.* 2015. Vol. 24. P. 1279–1289.

36. Eslami T, Saeed F. Similarity based classification of ADHD using singular value decomposition // In *Proceedings of the Proceedings of the 15th ACM International Conference on Computing Frontiers, Ischia.* 2018. P. 19–25.

37. Shao L, Zhang D, Du H, Fu D. Deep Forest in ADHD Data Classification. *IEEE Access* 2019, 7, 137913–137919.

Информация об авторах:

Труфанов Артем Геннадьевич, д.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Полушин Алексей Юрьевич, к.м.н., руководитель отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, заведующий НИЛ нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, доцент кафедры неврологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Горбунова Елена Алексеевна, аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лукин Максим Владимирович, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Trufanov Artem G., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Kirov S. M. Military Medical Academy;

Polushin Aleksey Y., Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Head of the Research Laboratory of Neurooncology and Autoimmune Diseases of the R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor of the Department of Neurology, First Saint Petersburg State Medical University;

Gorbunova Elena A., PhD Student of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Lukin Maksim V., Resident of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 612.82:616.832-004.2:616-073.756.8

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ КОННЕКТОМА В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Коптева Ю. П.¹, Агафьина А. С.¹, Труфанов Г. Е.², Щербак С. Г.¹

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Коптева Юлия Павловна,
СПб ГБУЗ «ГБ № 40 Курортного
района»,
ул. Борисова, д. 9, г. Сестрорецк, Санкт-
Петербург, Россия, 197706.
E-mail: velialinne@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 08.12.2022
и принята к печати 24.12.2022.

РЕЗЮМЕ

Представленный обзор литературы посвящен оценке функционального состояния коннектома головного мозга при применении специализированных методик магнитно-резонансной томографии (МРТ) — функциональной МРТ покоя и МР-трактографии и возможностям их использования в реабилитации пациентов с рассеянным склерозом (РС).

РС занимает 1-е место среди причин нетравматической неврологической инвалидизации молодых взрослых пациентов в Российской Федерации, а его распространенность продолжает неуклонно расти. Применение комплексной нейрореабилитации — основа восстановления функционального статуса пациентов, страдающих данным заболеванием.

При этом в настоящее время в клинической практике оценка эффективности ее результатов производится сугубо на основании показателей клинических шкал. Применение методики функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (фМРТ покоя) позволяет выявлять связи между различными функционально связанными регионами головного мозга без применения какой-либо внешней стимуляции, а также оценивать состояние коннектома в динамике.

В данной обзорной статье рассмотрены основные направления современных методик нейрореабилитации, оценены нарушения показателей ДТ и фМРТ покоя у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению со здоровыми добровольцами, а также изменения данных показателей в динамике после применения различных методик нейрореабилитации, направленных на восстановление двигательных и когнитивных функций.

Ключевые слова: ДТИ, коннектом, МРТ, МР-трактография, нейрореабилитация, рассеянный склероз, фМРТ покоя.

Для цитирования: Коптева Ю.П., Агафьина А.С., Труфанов Г.Е., Щербак С.Г. Магнитно-резонансная томография коннектома в оценке результатов нейрореабилитации у пациентов с рассеянным склерозом (обзор литературы). *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023; 3(1):43-53. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-43-53.

CONNECTOME MRI IN EVALUATION OF NEUROREHABILITATION RESULTS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS (REVIEW)

Kopteva J. P.¹, Agafina A. S.¹, Trufanov G. E.², Scherbak S. G.¹

¹ Municipal hospital № 40 of Kurortnyi district, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kopteva Julia P.,
Municipal hospital № 40 of Kurortnyi district,
Borisova str., 9, Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia, 197706.
E-mail: velialinne@yandex.ru

Received 08 December 2022; accepted 24 December 2022.

ABSTRACT

The presented literature review is devoted to the assessment of the brain connectivity using specialized magnetic resonance imaging (MRI) techniques — resting state functional MRI and MR tractography, and the possibilities of their use in the rehabilitation of patients with multiple sclerosis (MS).

MS is the leading cause of non-traumatic neurological disability in young adult patients in the Russian Federation, and its prevalence continues to grow steadily. The use of complex neurorehabilitation is the basis to improve the better functional outcome of patients suffering from this disease.

At the same time, in clinical practice, the evaluation of the effectiveness of rehabilitation results is carried out purely on the basis of clinical scales. Resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) makes it possible to identify connections between various functionally related regions of the brain without any external stimulation, as well as to assess the state of the connectome in dynamics.

This review article discusses the main directions of modern methods of neurorehabilitation, assesses impairments in the DTI and rs-fMRI measurements in patients with multiple sclerosis compared with healthy volunteers, as well as changes in these parameters over time after the use of various neurorehabilitation methods aimed at restoring motor and cognitive functions.

Key words: connectome, DTI, multiple sclerosis, MRI, MR tractography, neurorehabilitation, rsMRI.

For citation: Kopteva JP, Agafina AS, Trufanov GE, Scherbak SG. Connectome MRI in evaluation of neurorehabilitation results in patients with multiple sclerosis (review). *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023;3(1):43-53. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-43-53.

Список сокращений: ДТИ — диффузионно-тензорная томография, КФА — коэффициент фракционной анизотропии, МРТ — магнитно-резонансная томография, РС — рассеянный склероз, ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция, фМРТ покоя — функциональная магнитно-резонансная томография покоя, BOLD (Blood oxygenation level dependent) — уровень оксигенации крови, EDSS (Expanded Disability Status Scale) — расширенная шкала оценки степени инвалидизации, TUG-тест (timed up to go test) — тест «встань и иди».

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — это аутоиммунное и потенциально прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), являющееся результатом развития комплекса воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, следствием которого является инвалидизация пациентов и значительное снижение качества их жизни [1, 2].

Распространенность РС в Российской Федерации составляет около 50 случаев на 100 000 населения и продолжает неуклонно расти, следуя общемировой тенденции [3]. Высокую социальную значимость рассеянного склероза обуславливает также тот факт, что РС — это главная причина стойкой нетравматической инвалидизации молодых пациентов неврологического профиля, приводящая к значимым функциональным нарушениям, связанным в том числе и со склонностью заболевания к прогрессированию [4].

Основная причина развития рассеянного склероза до сих пор остается неизвестной, тем не менее,

на данном этапе РС относят к многофакторным заболеваниям, признавая и наличие генетических нарушений у пациентов, и роль факторов окружающей среды, что в комплексе определяет повышение индивидуального риска развития заболевания [5]. При этом окончательный механизм патоморфоза заболевания также не ясен.

Несмотря на негативный морфологический прогноз, применение актуальных методик медикаментозного лечения в корне изменило эволюцию РС, ограничив количество обострений со стороны воспалительного компонента процесса и, как следствие, преломив характер течения рецидивирующе-ремиттирующей фазы [6]. Тем не менее, в настоящее время не существует медикаментозной терапии, точкой приложения которой является ограничение объема сформированных зон дегенерации, потому для восстановления функционального и психоэмоционального статуса пациентов необходимо применение комплексной и качественной реабилитации [7].

Разработка оптимальных протоколов нейрореабилитации требует детального понимания прогностических факторов восстановления функционального статуса пациентов, в том числе и с применением актуальных методик МРТ. Это позволит в дальнейшем не только определить критерии отбора пациентов для направления на ту или иную методику реабилитации, но и внедрить в процесс восстановления их функционального статуса индивидуальный подход благодаря определению конкретных нужд пациентов, а также с большей точностью оценить эффективность проведенных мероприятий, используя объективные данные, полученные на ранних этапах прохождения нейрореабилитации [8].

НАПРАВЛЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

Основная цель нейрореабилитации при РС — восстановление функциональной независимости пациентов. При этом если в ранних исследованиях основное внимание уделялось вовлечению периферической нервной системы в терапевтический процесс, то в настоящее время доказано, что точкой приложения оптимального реабилитационного комплекса должна быть ЦНС, упражнения — ориентированы на выполнение конкретных заданий, что повышает вовлеченность пациентов в целом и обеспечивает более стойкий и выраженный результат [9, 10].

Все реабилитационные мероприятия в целом можно разделить на два ключевых направления: проведение функциональной сенсомоторной нейрореабилитации и применение нейромодулирующих методик.

Актуальность применения активной двигательной реабилитации связана не только с повышением мобильности пациентов и степени их амбулаторности (вплоть до отсутствия зависимости от вспомогательных инструментов передвижения и возвращения к полному самообслуживанию), но и с общей активацией нервной системы, что в результате приводит к снижению болевого синдрома (при его наличии), снижению утомляемости, повышению концентрации внимания, также отмечается положительное кардиореспираторное влияние, увеличение мышечной силы и выносливости, восстановление баланса и точности движений, а также ментального статуса (в том числе степень выраженности депрессии, слабости, снижения когнитивных функций и переживаний пациентов, связанных с функциональными ограничениями на фоне заболевания) [11].

Motl R. W. и соавторы (2018 г.) в своем исследовании выявили снижение частоты клинических рецидивов до 27 % у пациентов с регулярной физической активностью, что доказывает наличие непосредственного влияния тренировок на поздние этапы патогенеза рассеянного склероза [12]. При этом формат проводимых при РС тренировок может варьировать от классических занятий в зале под руководством инструктора-кинезиотерапевта до аквааэробики [13].

Развитие технологий в медицине влияет в том числе и на развитие подходов к нейрореабилитации. Внедрение телемедицинского подхода с возможностью консультаций через интернет позволяет пациентам не только продолжать заниматься в домашних условиях после выписки из стационара, что

положительно влияет на их приверженность к тренировкам, но и обеспечивает удаленный контроль за качеством выполнения упражнений, что приводит к повышению точности движений и восстановлению баланса ходьбы по сравнению с больными, занимавшимися самостоятельно [14].

Активное применение систем виртуальной реальности обеспечивает возможность проводить высокоинтенсивные тренировки, направленные на выполнение конкретного задания, в ходе которых происходит мультисенсорная активация с вовлечением как двигательной системы, так и зрительного, слухового и тактильного компонентов, что повышает обратную связь и способствует формированию более стойкого и выраженного результата, а также отвечает принципам современной нейрореабилитации [15].

Дополнительным положительным эффектом от применения таких систем является ограничение активации контралатеральной гемисферы благодаря наличию зрительно-моторной информации, полученной из виртуального сценария: это соответствует обычному паттерну поведения (выработанному условному рефлексу). Это позволяет повысить результат двигательных тренировок и оптимизировать направленность упражнений [16].

При отсутствии специализированных систем возможно применение даже классических игровых приставок, что доказано в исследовании Yazgan Y. Z. и коллег (2019 г.) [17].

Применение роботов-ассистентов и экзоскелетов в восстановлении двигательной функции у больных рассеянным склерозом остается ограниченным. Такие системы чаще применяются у пациентов с выраженным нарушением амбулаторности, при этом существуют исследования, по результатам которых не было выявлено значительного повышения эффективности проведенных с участием робот-ассистированной системы реабилитационных мероприятий по сравнению с курсами конвенциональной реабилитации [18, 19]. Также выявленное улучшение функционального статуса у пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями является краткосрочным: уже через месяц после окончания курсов нейрореабилитации пациенты возвращаются к прежнему функциональному статусу вне зависимости от степени выраженности эффекта, оцененного сразу после завершения курса реабилитации [20]. Тем не менее, несмотря на противоречивые результаты восстановления двигательной функции, применение робот-ассистированных систем приводит к повышению когнитивного статуса пациентов, положительно влияя на результаты прохождения символьно-цифрового модального теста,

теста Гамильтона на депрессию и общие показатели по шкале EDSS [21, 22].

К группе нейромодулирующих мероприятий относятся физиотерапию, неинвазивную стимуляцию мозга, а также применение антиспастической медикаментозной терапии [23].

Основными задачами применяемого физиотерапевтического лечения являются нормализация мышечного тонуса пациентов, предупреждение развития контрактур, а также выработка компенсаторного механического ответа опорно-двигательного аппарата в ответ на нейропластические изменения центральной нервной системы [24]. Несмотря на разнообразие применяемых методик, в настоящее время отсутствуют исследования, подтверждающие их высокую эффективность и убедительную степень доказательности.

Применение неинвазивной стимуляции мозга и транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в нейрореабилитации обусловлено возможностью данных методов индуцировать изменения в нейрональной проводимости и продуцировать синаптические изменения после повторных сессий [25]. Применение ТМС у пациентов с РС приводит к повышению степени интеграции между кортикоспинальным трактом и двигательными волокнами мозолистого тела, а также к общей активации нейропластического процесса в коре [26].

Другие методики нейростимуляции (функциональная электрическая стимуляция, чрескожная электростимуляция периферической нервной системы, вибротерапия и электроконвульсивная терапия) не имеют доказанного самостоятельного эффекта, тем не менее, их применение возможно не в качестве самостоятельного метода лечения, а в дополнение к двигательным реабилитационным программам в рамках проведения комплексной нейрореабилитации [23, 27–29].

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МРТ ПОКОЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Физической основой бесконтрастной импульсной последовательности BOLD, применяемой при проведении функциональной МРТ, является возможность обнаруживать изменения гемодинамики в функционально активных участках головного мозга посредством отображения разницы между уровнями оксигенированного и дезоксигенированного гемоглобина, изменяющего магнитные свойства крови [30]. Было доказано, что низкочастотные колебания указанного соотношения происходят даже при отсутствии активной внешней стимуля-

ции, что и обосновало возможность применения функциональной МРТ покоя, позволяющей изучать и отображать различные связи между регионами головного мозга, зачастую не связанными напрямую анатомически [31].

В исследованиях, направленных на оценку изменения сетей покоя у пациентов с рассеянным склерозом, были выявлены нарушения коннективности как в сети пассивного режима работы мозга, так и в сенсомоторной, когнитивной, таламической и мозжечковой сетях, при этом исследователи также отмечали повышение коннективности в зрительной и субкортикальной сетях. Отмечалась положительная корреляция между снижением коннективности и объемом вовлечения белого вещества (измеренного на Т2-ВИ), а также между степенью снижения коннективности и функциональным и когнитивным статусом пациентов. При этом изменения в таламической сети носили отрицательную обратную связь: ограничение коннективности коррелировало с лучшим нейрофизиологическим статусом, что позволяет предположить их компенсаторный характер [32].

В работе Charalambous T. и соавторов (2018 г.) также была выявлена положительная корреляция между степенью функциональных нарушений на коннектограммах и клиническим статусом обследуемых пациентов (в том числе баллами по шкале EDSS) [33].

В последующих исследованиях Pasqua G. и коллеги (2020 г.) обнаружили повышение функциональной коннективности в сети пассивного режима работы мозга у пациентов с РС, а также повышение коннективности в лобно-теменных сетях и сети исполнительного контроля, причем корреляция изменений в последних сетях с показателями клинических шкал была невысокой. Общая коннективность на этом фоне была ниже, чем у здоровых добровольцев (что не противоречило данным предыдущих исследований), а степень снижения коннективности в базальных ядрах стойко коррелировала со степенью нарушения мобильности по данным теста на двадцать пять шагов. Также отмечалась прямая корреляция между степенью повышения коннективности в сети пассивного режима работы мозга и увеличением баллов по шкале EDSS, свидетельствующих об ухудшении функционального статуса пациентов [34].

Закономерно, что изменения коннектома у пациентов с преобладанием различных клинических нарушений также отличаются друг от друга. Так, например, у пациентов с преобладанием двигательных нарушений было выявлено снижение коннективности между кортикальными регионами

(лобными, теменными и височными, соответствующими первичной моторной и вспомогательной сенсомоторной зонам) и островковыми зонами (глубоким серым веществом), тогда как коннективность между указанными кортикальными зонами, сенсомоторными сетями мозжечка и таламическими областями повышалась (что не противоречит данным вышеприведенных исследований) [35]. При этом у пациентов с преобладанием когнитивной симптоматики отмечалось снижение коннективности между мозжечком и лобно-островковыми регионами, а зоны повышения коннективности совпадали с данными обследования группы пациентов с двигательными нарушениями. Исследователи предположили, что выявленные изменения демонстрируют компенсаторное влияние функциональных сетей мозжечка.

Отдельные исследователи предлагали использовать данные функциональной МРТ покоя для стратификации пациентов на функциональные группы (ранее предлагалось проводить деление на основании морфологической картины в зависимости от степени вовлечения белого вещества и кортикальной атрофии) [36].

У больных с преимущественным поражением белого вещества на Т2-ВИ было выявлено повышение коннективности в предцентральных извилинах лобных долей с обеих сторон, а также в области вспомогательной сенсомоторной зоны по сравнению с пациентами с преобладанием атрофии серого вещества, тогда как статистически значимых изменений по сравнению со здоровыми добровольцами выявлено не было [37]. Анализ зон интереса (ROI) продемонстрировал снижение регионарной коннективности в центральной сенсомоторной зоне (M1), что коррелировало со степенью снижения функционального статуса и, соответственно, повышением баллов по шкале EDSS. Другие исследователи в качестве маркера разделения на функциональные подгруппы предлагали использовать степень повышения регионарной коннективности в передних отделах сети внимания и снижение силы узловой коннективности в сети пассивного режима работы мозга, а также силу узловой коннективности в зрительных сетях [38]. В связи с неоднородностью получаемых данных исследования в данной области продолжаются.

ПРИМЕНЕНИЕ ФМРТ ПОКОЯ В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

Неоднородность выявляемых изменений коннектома на дореабилитационном этапе создает определенные сложности в трактовке изменений после

курсов восстановительной терапии, а также оценке эффективности отдельных ее методик.

По мере прохождения комплексной нейрореабилитации у пациентов с рассеянным склерозом отмечали повышение функциональной коннективности между первичной соматосенсорной корой и вспомогательными моторными зонами, а также областью покрышки, в то время как коннективность между вспомогательными двигательными зонами и связанными участками мозжечка снижалась [39]. По результатам исследования в качестве основного метода двигательной реабилитации была предложена сенсомоторная тренировка с преимущественным вовлечением супраспинальных отделов (применение направленной ходьбы и другие упражнения для выполнения определенного задания).

По данным других исследователей, изучавших различие механизмов нейропластичности на фоне применения трудотерапии у пациентов с рассеянным склерозом и снижением моторной функции верхней конечности, в результате тренировок происходит не только перераспределение объема серого вещества, но и повышение функциональной коннективности в элементах сенсомоторной сети: при выполнении заданий правой рукой — в левой парагиппокампальной извилине, обеих нижних лобных извилинах и левом островке; при выполнении заданий левой рукой — повышение коннективности в левой фузиформной извилине, правой парагиппокампальной извилине и правой верхней лобной извилине. Дополнительно у правой при выполнении заданий правой рукой происходит снижение активации в левой средней височной извилине и левой угловой извилине [40].

Стоит отметить, что совпадение зон активации и дезактивации с пациентами группы контроля (с РС на фоне конвенциональной реабилитации, а также здоровыми добровольцами и здоровыми добровольцами, проходившими курсы аналогичной трудотерапии) было выявлено в единичных участках, что подтвердило изначальную гипотезу о наличии различных механизмов процесса нейрореабилитации.

Выявленные изменения коннектома носят нестойкий характер: исследование Tavazzi E. и соавторов (2018 г.) выявило повышение функциональной коннективности в области пред- и постцентральных извилин с обеих сторон (в первичной и вспомогательной сенсомоторных зонах) в ответ на тренировку ходьбы, при этом изменения стойко коррелировали с улучшением клинических функциональных показателей, но уже через три месяца не обнаруживались при контрольном исследовании, тогда как степень клинического восстановления функции сохранялась [41].

По результатам отдельных исследований с применением двигательной реабилитации не только выявляется активация в других функционально зависимых регионах (в том числе повышение коннективности между таламусом и правой верхней лобной извилиной, а также левой средней лобной извилиной), но и отмечается наличие дополнительных положительных клинических и функциональных ответов — так, например, было выявлено повышение скорости обработки информации при оценке когнитивного статуса у пациентов [42].

Исследования Huiskamp M. и коллег (2020 г.) также выявили сопутствующее улучшение когнитивных показателей у пациентов, участвовавших в забегах на 5 км, — отмечалось не только стойкое повышение моторной функции по результатам теста с шестиминутной ходьбой, но и повышение показателей SPART-теста, что позитивно коррелировало с повышением коннективности в сети пассивного режима работы мозга (в частности в гиппокампальной ее части) [43].

При этом, по данным Манса R. и соавторов (2021 г.), у пациентов с РС улучшение когнитивного статуса коррелировало непосредственно со снижением патологической активации в сети определения значимости и передней поясной коре, что отчасти может объясняться применением иных реабилитационных методик, в частности специализированных компьютерных программ, воздействующих на другие функционально активные области мозга [44].

При оценке снижения утомляемости на фоне реабилитации терапией сопротивления у пациентов было выявлено повышение функциональной коннективности между левой нижней теменной извилиной и хвостатым ядром (что коррелировало с результатами клинических опросников), а также между лобными и правой островковой долями [45].

Исследования другой группы также установили ключевую роль активации лобно-стриальной сети в качестве маркера снижения утомляемости, при этом в ходе реабилитации использовали методику ориентированного обучения, а коннективность повышалась непосредственно в области вентромедиальной лобной коры и полосатого тела [46].

Несмотря на разнородность результатов применения робот-ассистированной ходьбы у пациентов с рассеянным склерозом, существуют исследования, согласно которым стойкое повышение коннективности между таламусами и вентромедиальной префронтальной корой положительно коррелирует с результатами клинического улучшения двигательной функции (по данным TUG-теста, теста с шестиминутной ходьбой и теста с двадцатью пятью шагами) [47].

Отдельного внимания заслуживают работы, где доказывается роль функциональной МРТ покоя в качестве раннего маркера активации нейрорпластичности в ответ на проведенные реабилитационные мероприятия. По данным Bonzano L. и соавторов (2019 г.), у пациентов, получавших комплексную двигательную реабилитацию, направленную на восстановление функции верхней конечности, на раннем этапе отмечалось только повышение функциональных показателей по данным МРТ, но не улучшение результатов прохождения теста с девятью колышками [48].

Таким образом, применение фМРТ покоя позволяет не только углубленно изучать механизмы нейрорпластичности, но и может способствовать оценке эффективности проводимой нейрореабилитации на ранних этапах и, как следствие, своевременной коррекции выбранного лечения.

МР-ТРАКТОГРАФИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Анатомическим субстратом функциональной коннективности является сохранность волокон белого вещества, проходящих между различными регионами головного мозга [49]. Несмотря на активное внедрение импульсных последовательностей, отображающих состояние миелина в волокнах проводящих путей, в настоящее время главной методикой оценки состояния трактов остается диффузионно-тензорная томография (ДТИ).

Установлено, что у пациентов с РС отмечается выраженное снижение коэффициента фракционной анизотропии мозолистого тела по сравнению со здоровыми добровольцами, а также снижение объема мозолистого тела при проведении морфометрии [50]. Выявленные изменения коррелируют со степенью ухудшения клинко-функционального статуса пациентов, в том числе баллами по шкале EDSS, а также тяжестью течения заболевания, клиническим фенотипом, объемом поражения белого вещества и общим объемом мозга.

Также было установлено, что применение МР-трактографии позволяет оценить микроструктурную организацию очагов демиелинизации с наличием кистозного атрофического компонента, причем у пациентов с большим количеством кистозно-трансформированных очагов были выявлены более стойкие функциональные нарушения, что отображает важность оценки не только объема поражения белого вещества в целом, но и характера его изменений [51].

В оценке РС посредством диффузионно-тензорной трактографии применяют также относительно новые методики, в том числе и построение изо-

бражений по технологии NODDI, разработанной в 2012 году Zhang и коллегами. Методика позволяет оценить плотность нервного волокна, ориентацию и степень содержания ликвора в нем, что демонстрирует большую специфичность и чувствительность у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями по сравнению с традиционной количественной диффузионно-тензорной трактографией [52].

В настоящее время МР-трактография редко применяется в качестве отдельной методики оценки результатов нейрореабилитации. Существуют отдельные исследования, выявляющие повышение коэффициента фракционной анизотропии в контралатеральных

отделах мозолистого тела у пациентов с гемипарезом на фоне рассеянного склероза после прохождения курса терапии сопротивлением, повышение аксиальной диффузивности в ипсилатеральной верхней затылочной извилине, повышение КФА в ипсилатеральной верхней височной извилине, а также снижение средней и радиальной диффузивности в контралатеральном кортикоспинальном тракте [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существующие сложности и большое количество нераскрытых вопросов, связан-

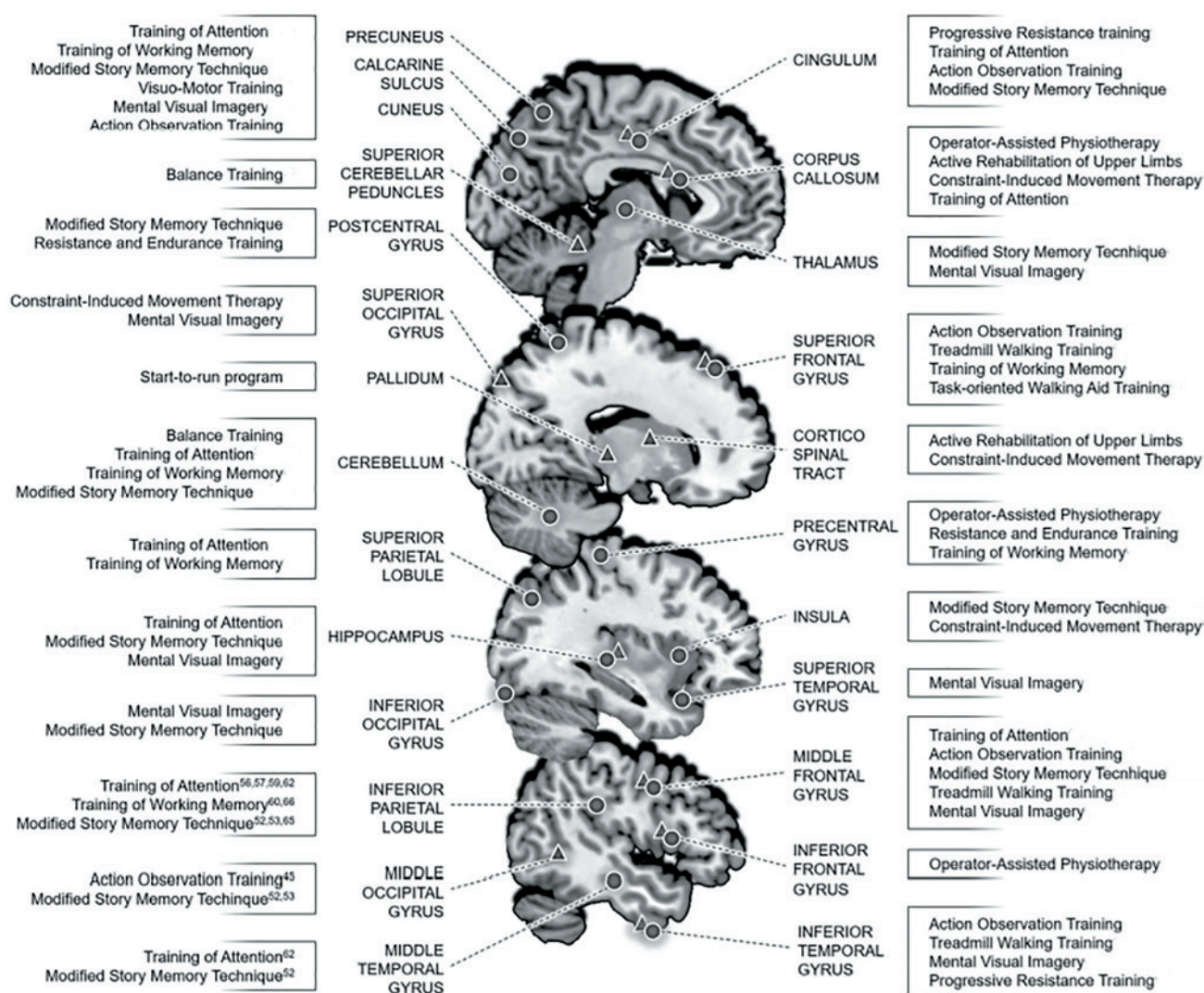


Рис. 1. Области изменения структурной (отмечены треугольниками) и функциональной (отмечены окружностями) коннективности в ответ на применение различных методик нейрореабилитации

Figure 1. Regions of changes in the structural (indicated by triangles) and functional (indicated by circles) connectivity of the brain in response to various rehabilitation methods

ных с патоморфологией РС и механизмами нейропластичности, лежащими в основе адаптации пациентов, направление комплексной нейрореабилитации находится на стадии активного развития. У больных рассеянным склерозом зачастую сложно отделить адаптивные механизмы, связанные с активацией нейропластического процесса, от дезадаптивных механизмов, в основе которых лежит продолжающаяся дегенерация нервных волокон [54]. Тем не менее, накопление существующих знаний в дальнейшем позволит перейти к более персонализированному подходу в реабилитации каждого пациента. На представленной схеме изображены основные изменения по данным МР-трактографии (треугольники) и функциональной МРТ (круги) в ответ на применение методик нейрореабилитации с изменением в различных структурных и функциональных зонах (рис. 1) [55].

В дальнейшем маршрутизация пациентов с рассеянным склерозом может выглядеть следующим образом:

1. Комплексное обследование с применением клинично-неврологического обследования (актуальных модифицированных шкал) и комплексной МРТ с оценкой коннектома головного мозга.
2. Выявление индивидуальных структурных и функциональных нарушений.
3. Планирование комплексной нейрореабилитации с учетом персональных потребностей пациента.
4. Оценка результатов проведенной нейрореабилитации с использованием комплексной МРТ на раннем этапе, при необходимости — коррекция реабилитационных мероприятий.
5. Оценка результатов проведенной нейрореабилитации с использованием клинично-неврологических шкал для установления ее клинической эффективности, а также стойкости выявляемых изменений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Martynov Mlu, Gusev EI, Boiko AN, et al. Multiple Sclerosis. Reference Book. Real Taim 2009. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova. 2012;112(2–2):112–112. In Russian [Мартынов М.Ю., Гусев Е.И., Бойко А.Н. и др. Рассеянный склероз, справочник. М.: Реал Тайм, 2009. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012;112(2–2):112–112.]
2. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. Handbook of Clinical Neurology. 2018; 148:723–730.

3. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet neurology*. 2019;18(3):269–285.
4. Cree BAC, Hauser SL. Multiple Sclerosis In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
5. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017; 389:1347–1356.
6. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2018; 31(6):752–759.
7. Motl RW. Exercise and Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1228: 333–343.
8. Tavazzi E, Cazzoli M, Pirastru A, et al. Neuroplasticity and Motor Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review on MRI Markers of Functional and Structural Changes. *Front Neurosci*. 2021 Oct 6; 15:707675.
9. Amaty B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 14;1(1):CD012732.
10. El-Sayes J, Harasym D, Turco CV, et al. Exercise-Induced neuroplasticity: a mechanistic model and prospects for promoting plasticity. *Neuroscientist*. 2019; 25, 65–85.
11. Lai B, Young HJ, Bickel CS, et al. Current trends in exercise intervention research, technology, and behavioral change strategies for people with disabilities: a scoping review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2017; 96(10):748–761.
12. Motl RW, Barstow EA, Blaylock S, et al. Promotion of exercise in multiple sclerosis through healthcare providers. *Exerc Sport Sci Rev*. 2018; 46(2):105–111.
13. Amedoro A, Berardi A, Conte A, et al. The effect of aquatic physical therapy on patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jun; 41:102–122.
14. Conroy SS, Zhan M, Culpepper WJ, et al. Self-directed exercise in multiple sclerosis: Evaluation of a home automated tele-management system. *J. Telemed. Telecare*. 2018; 24:410–419.
15. Maggio MG, Russo M, Cuzzola MF, et al. Virtual reality in multiple sclerosis rehabilitation: A review on cognitive and motor outcomes. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019; 65:106–111.
16. Molhemi F, Monjezi S, Mehravar M., et al. Effects of Virtual Reality vs Conventional Balance Training on Balance and Falls in People with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2021; 102:290–299.

17. Yazgan YZ, Tarakci E, Tarakci D, et al. Comparison of the effects of two different exergaming systems on balance, functionality, fatigue, and quality of life in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 39:101902.
18. Donzé C, Massot C. Rehabilitation in multiple sclerosis in 2021. *La Presse Médical.* 2021; 50(2):104066.
19. Xie X, Sun H, Zeng Q, et al. Do Patients with Multiple Sclerosis Derive More Benefit from Robot-Assisted Gait Training Compared with Conventional Walking Therapy Motor Function? A Meta-analysis. *Front Neurol.* 2017; 8:260.
20. Straudi S, Manfredini F, Lamberti N, et al. Robotassisted gait training is not superior to intensive overground walking in multiple sclerosis with severe disability (the RAGTIME study): A randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2020;26(6):716–724.
21. Androwis GJ, Sandroff BM, Niewrzol P, et al. A pilot randomized controlled trial of robotic exoskeleton-assisted exercise rehabilitation in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2021; 51:102936.
22. Russo M, Dattola V, De Cola MC, et al. The role of robotic gait training coupled with virtual reality in boosting the rehabilitative outcomes in patients with multiple sclerosis. *Int. J. Rehabil. Res.* 2018; 41:166–172.
23. Etoom M, Khraiweh Y, Lena F, et al. Effectiveness of Physiotherapy Interventions on Spasticity in People with Multiple Sclerosis. A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2018; 97(11):793–807.
24. Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: a Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017; 98: 353–67.
25. Leocani L, Chieffo R, Gentile A, et al. Beyond rehabilitation in MS: Insights from non-invasive brain stimulation. *Mult Scler.* 2019;25(10):1363–1371.
26. Stampanoni Bassi M, Buttari F, Gilio L, et al. Inflammation and Corticospinal Functioning in Multiple Sclerosis: A TMS Perspective. *Frontiers in Neurology.* 2020, 11:566.
27. Etoom M, Khraiweh Y, Foti C. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Spasticity. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017; 96: e198.
28. Camerota F, Celletti C, Di Sipio E, et al. Focal muscle vibration, an effective rehabilitative approach in severe gait impairment due to multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2017;372:33–39.
29. Yahya AS, Khawaja S. Electroconvulsive Therapy in Multiple Sclerosis: A Review of Current Evidence. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2021; 23(2):20r02717.
30. Lu W, Dong K, Cui D, et al. Quality assurance of human functional magnetic resonance imaging: a literature review. *Quant Imaging Med Surg.* 2019;9(6):1147–1162.
31. Puig J, Blasco G, Alberich-Bayarri A, et al. Resting-State Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging and Outcome After Acute Stroke. *Stroke.* 2018;49(10):2353–2360.
32. Rocca MA, Valsasina P, Leavitt VM, et al. Functional network connectivity abnormalities in multiple sclerosis: Correlations with disability and cognitive impairment. *Mult Scler.* 2018;24(4):459–471.
33. Charalambous T, Tur C, Prados F, et al. Structural network disruption markers explain disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; jnnp-2018–318440.
34. Pasqua G, Tommasin S, Bharti K, et al. Resting-state functional connectivity of anterior and posterior cerebellar lobes is altered in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021;27(4):539–548.
35. Tommasin S, De Giglio L, Ruggieri S, et al. Multi-scale resting state functional reorganization in response to multiple sclerosis damage. *Neuroradiology.* 2020;62(6):693–704.
36. Pinter D, Beckmann CF, Fazekas F, et al. Morphological MRI phenotypes of multiple sclerosis differ in resting-state brain function. *Sci Rep.* 2019 7;9(1):16221.
37. Tauhid S, Neema M, Healy BC, et al. MRI phenotypes based on cerebral lesions and atrophy in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2014; 346:250–254.
38. Tozlu C, Jamison K, Gu Z, et al. Estimated connectivity networks outperform observed connectivity networks when classifying people with multiple sclerosis into disability groups. *Neuroimage Clin.* 2021;32:102827.
39. Fling BW, Martini DN, Zeeboer E, et al. Neuroplasticity of the sensorimotor neural network associated with walking aid training in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;31:1–4.
40. Rocca MA, Meani A, Fumagalli S, et al. Functional and structural plasticity following action observation training in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2019;25(11):1472–1487.
41. Tavazzi E, Bergsland N, Cattaneo D, et al. Effects of motor rehabilitation on mobility and brain plasticity in multiple sclerosis: a structural and functional MRI study. *J Neurol.* 2018;265(6):1393–1401.
42. Sandroff BM, Wylie GR, Sutton BP, et al. Treadmill walking exercise training and brain function in multiple sclerosis: Preliminary evidence setting the stage for a network-based approach to rehabilitation. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2018 Feb 21;4(1):2055217318760641.
43. Huiskamp M, Moumdjian L, van Asch P, et al. A pilot study of the effects of running training on visuospatial memory in MS: A stronger functional embedding of the hippocampus in the default-mode network? *Mult Scler.* 2020;26(12):1594–1598.

44. Manca R, Mitolo M, Wilkinson ID, et al. A network-based cognitive training induces cognitive improvements and neuroplastic changes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory case-control study. *Neural Regen Res.* 2021;16(6):1111–1120.

45. Akbar N, Sandroff BM, Wylie GR, et al. Progressive resistance exercise training and changes in resting-state functional connectivity of the caudate in persons with multiple sclerosis and severe fatigue: A proof-of-concept study. *Neuropsychol Rehabil.* 2020;30(1):54–66.

46. Dobryakova E, Hulst HE, Spirou A, et al. Fronto-striatal network activation leads to less fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(9):1174–1182.

47. Androwis GJ, Sandroff BM, Niewrzol P. A pilot randomized controlled trial of robotic exoskeleton-assisted exercise rehabilitation in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51:102936.

48. Bonzano L, Pedullà L, Tacchino A, et al. Upper limb motor training based on task-oriented exercises induces functional brain reorganization in patients with multiple sclerosis. *Neuroscience.* 2019; 410:150–159.

49. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage.* 2010; 52, 1059–1069.

50. Fujimori J, Uryu K, Fujihara K, et al. Measurements of the corpus callosum index and fractional anisotropy of the corpus callosum and their cutoff values are useful to assess global brain volume loss in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;45:102388.

51. Bergsland N, Dwyer MG, Jakimovski D, et al. Diffusion tensor imaging reveals greater microstructure damage in lesional tissue that shrinks into cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2021;31(5):995–1002.

52. Granberg T, Fan Q, Treaba CA, et al. In vivo characterization of cortical and white matter neuroaxonal pathology in early multiple sclerosis. *Brain.* 2017; 140: 2912–2926.

53. Barghi A, Allendorfer JB, Taub E, et al. Phase II Randomized Controlled Trial of Constraint-Induced Movement Therapy in Multiple Sclerosis. Part 2: Effect on White Matter Integrity. *Neurorehabil Neural Repair.* 2018;32(3):233–241.

54. Laura G, Silvia T, Nikolaos P, et al. The role of fMRI in the assessment of neuroplasticity in MS: a systematic review. *Neural Plast.* 2018:3419871.

55. Prosperini L, Di Filippo M. Beyond clinical changes: Rehabilitation-induced neuroplasticity in MS. *Multiple Sclerosis Journal.* 2019; 25(10): 1348–1362.

Информация об авторах:

Коптева Юлия Павловна, врач кабинета КТ и МРТ отделения лучевой диагностики СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района»;

Агафьина Алина Сергеевна, к.м.н., врач-невролог, заведующий отделом клинических и доклинических исследований СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района»;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИО лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района».

Author information:

Kopteva Julia P., radiologist, Municipal hospital № 40 of Kurortnyi district;

Agafina Alina S., PhD., neurologist, head clinical and preclinical research department, Municipal hospital № 40 of Kurortnyi district;

Trufanov Gennady E., MD, DSc, Chief Researcher, Radiological Imaging Laboratory, Head of radiology and medical visualization department, prof. Almazov National Medical Research Centre;

Scherbak Sergey G., MD, DSc, prof. Head of Municipal hospital № 40 of Kurortnyi district.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 618.19:616-006.6:616-08-039.76

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Николаева А. Э., Поспелова М. Л., Ефимцев А. Ю.,
Красникова В. В., Маханова А. М., Тонян С. Н.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Николаева Александра Эрнстовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: shura.nicolaeva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 12.11.2022
и принята к печати 05.12.2022.

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена одному из проявлений постмастэктомического синдрома — цереброваскулярным нарушениям, развивающимся у пациенток после радикального лечения рака молочной железы. В литературном обзоре рассмотрены патогенетические основы формирования цереброваскулярных нарушений, клинические проявления, методы диагностики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: диффузионно-тензорная МРТ, лучевая терапия, постмастэктомический синдром, рак молочной железы, скаленус-синдром, функциональная МРТ, химиотерапия, цереброваскулярные нарушения.

For citation: Николаева А.Э., Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю., Красникова В.В., Маханова А.М., Тонян С.Н. Цереброваскулярные расстройства у пациенток с постмастэктомическим синдромом. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(1):54-63. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-54-63.

CEREBROVASCULAR DISORDERS IN PATIENTS WITH POSTMASTECTOMY SYNDROME

Nikolaeva A. E., Pospelova M. L., Efimtsev A. Yu., Krasnikova V. V., Makhanova A. M., Tonyan S. N.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nikolaeva Alexandra E.,
Almazov National Medical Research
Centre, World-Class Research Centre for
Personalized Medicine,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: shura.nikolaeva@yandex.ru

Received 12 November 2022; accepted
05 December 2022.

ABSTRACT

The article is devoted to one of the manifestations of post-mastectomy syndrome - cerebrovascular disorders that develop in patients after radical treatment of breast cancer. The literature review considers the pathogenetic aspects of cerebrovascular disorders, clinical manifestations, methods of diagnosis and treatment of this pathology.

Key words: breast cancer, cerebrovascular disorders, chemotherapy, diffusion tensor MRI, functional MRI, postmastectomy syndrome, radiation therapy, scalenus syndrome.

For citation: Nikolaeva AE, Pospelova ML, Efimtsev AY, Krasnikova VV, Makhanova AM, Tonyan SN. Cerebrovascular disorders in patients with postmastectomy syndrome. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(1):54-63. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-54-63.

Список сокращений: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, КТ — компьютерная томография, ЛТ — лучевая терапия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПМЭС — постмастэктомический синдром, РМЖ — рак молочной железы, ХТ — химиотерапия, ЦНС — центральная нервная система, ЭЭГ — электроэнцефалограмма.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается возросший интерес к проблеме цереброваскулярных заболеваний, что обусловлено высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью населения от этой патологии. Заболевания сердечно-сосудистой системы наносят значительный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию [1]. В настоящее время хорошо изучены многие этапы как раннего, так и отсроченного ишемического повреждения мозговой ткани.

Цереброваскулярные заболевания встречаются у онкологических больных, значительно ухудшая их состояние и прогноз: так, приблизительно у 15 % больных раком имеются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [2]. Установлено, что больные раком имеют более высокий уровень внутрибольничной постинсультной смертности, а пациенты с ишемическим инсультом и активным онкологическим процессом имеют более молодой возраст и более выраженный неврологический дефицит [2, 3].

Рак молочной железы представляет наиболее частое онкологическое заболевание у женщин: по данным ВОЗ, в 2020 году во всем мире было диагностировано почти 2,26 млн случаев, что превысило показатели заболеваемости раком легких, толстой и прямой кишки. При этом он занимает пятое место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире — 685 000 летальных исходов за 2020 год, и представляет собой основную причину смерти от неопластических заболеваний среди женского населения. За последние годы прогноз выживаемости после лечения рака молочной железы значительно улучшился: с 1991 по 2015 годы летальность уменьшилась на 29 %. На настоящее время показатели 5-летней выживаемости находятся в диапазоне 90 %, а 10-летняя выживаемость составляет порядка 80 %. Повышение показателей выживаемости реализуется благодаря широкому охвату населения и проведению программ скрининга, что обеспечивает раннюю диагностику заболевания [4, 5]. Таким образом, увеличивается ожидаемая продолжи-

тельность жизни пациентов и, соответственно, частота долгосрочных побочных эффектов, связанных с терапией [6].

Основными методами лечения РМЖ являются хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия, реализуемые в зависимости от стадии онкологического процесса. Адъювантная химиотерапия увеличивает частоту излечения у пациентов с первичным раком молочной железы высокого риска и в настоящее время применяется у 60 % пациентов в возрасте до 70 лет [7]. В мире растет количество женщин после радикального лечения РМЖ, страдающих от различных осложнений проведенной терапии, что составляет понятие постмастэктомического синдрома [8].

Постмастэктомический синдром представляет собой совокупность клинических симптомов органического и функционального характера, которые возникают у пациенток после перенесенной радикальной операции по поводу рака молочной железы [9, 3, 11]. Механизм развития постмастэктомического синдрома сложен. Оперативное вмешательство приводит к реактивному воспалению с формированием фиброзных и рубцовых изменений, приводящих к компрессии сосудисто-нервного пучка, развитию контрактур и нарушению лимфооттока. Процесс еще больше отягощается проведением последующей лучевой терапии [12]. Большинство пациентов, излеченных от онкологического заболевания, по-прежнему не могут считаться полностью здоровыми, поскольку возникшие после радикального лечения функциональные нарушения не позволяют им возобновить трудовую деятельность и даже осуществлять полноценное самообслуживание [13].

К основным проявлениям ПМЭС относят послеоперационный дефект на стороне операции, рубцовые изменения подмышечной области, нейропатию плечевого сплетения, нарушение подвижности плечевого сустава, депрессию, тревожные расстройства, лимфатический отек верхней конечности, проявление вертебрально-базиллярной недостаточности. Нарушения со стороны центральной нервной системы, возникающие на фоне комплексного лечения рака молочной железы, приводят к функциональным и структурным изменениям головного мозга пациентов в послеоперационном периоде [14].

В настоящее время показано, что цереброваскулярные заболевания являются одной из ведущих причин смерти женщин в целом и в частности среди тех, кто прошел радикальное лечение рака молочной железы. Установлено, что в послеоперационном периоде показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний являются ведущими

ми в структуре смертности среди больных раком молочной железы старше пятидесяти лет и составляют 35 % от общей смертности, не связанной непосредственно с онкологическим процессом.

У пациенток с ПМЭС отмечается повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, в частности, острых и хронических ишемических и геморрагических нарушений мозгового кровообращения в каротидном и вертебрально-базиллярном бассейнах, не имевших место до проведения комплексного лечения и не связанных с рецидивом основного заболевания или метастатического поражения нервной системы, а развивающихся как ввиду прямого токсического воздействия химио- и лучевой терапии, так и на фоне стеноза или окклюзии позвоночной артерии и ее ветвей спазмированными лестничными мышцами и фиброзно-рубцовыми послеоперационными и постлучевыми изменениями на стороне оперативного лечения, в особенности при применении химиотерапии у лиц с артериальной гипертензией [11, 15].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В последние годы вызывает значительный интерес влияние противоопухолевого лечения на ЦНС, концепция персонализированной медицины позволяет индивидуализировать схемы химиотерапии и лучевой терапии, повышая их безопасность и эффективность, но, тем не менее, у трети пациентов описана тяжелая нейротоксичность данной терапии [6, 14].

Экспериментальные исследования показали связанные с химиотерапией изменения в сосудистой сети головного мозга: уменьшение плотности кровеносных сосудов и снижение интенсивности мозгового кровотока. Предполагается, что это связано с антиангиогенным эффектом цитотоксического лечения. Эпидемиологические исследования установили, что пациенты с раком молочной железы, получавшие лучевую и химиотерапию, имели повышенный риск транзиторных ишемических атак по сравнению с общей популяцией [16].

Комбинированная адъювантная лучевая терапия и химиотерапия при раке молочной железы связаны с более высокой распространенностью церебральных микрокровоизлияний, особенно в глубоких или инфратенториальных областях мозга, что может стать причиной когнитивных нарушений в отдаленном периоде после лечения [16, 17,

6]. Так, по данным van Dam и соавторов (1998 г.), у больных раком молочной железы, прошедших курсы лечения цитостатическими препаратами, отмечается когнитивный дефицит, подтверждаемый при нейропсихологических исследованиях даже спустя годы после прекращения химиотерапии [7, 20]. Поражение сердечно-сосудистой системы обусловлено кардиотоксическими эффектами лекарственных препаратов, применяемых для лечения рака молочной железы. Так, установлена связь между химиотерапией антрациклинами и кардиомиопатией, осложняющейся застойной сердечной недостаточностью, между терапией тамоксифеном и повышенным риском тромбоза глубоких вен и легочной эмболии [3, 8]. По данным исследования S. S. Coughlin и коллег (2020 г.), наиболее частыми осложнениями у женщин, прошедших лечение по поводу рака молочной железы, были: инсульт (5,1 %), венозный тромбоз (5,1 %), застойная сердечная недостаточность (4,4 %) и кардиомиопатия (4,4 %), при этом частота ишемического поражения сопоставима с кровоизлияниями в головной мозг [3]. Как правило, острое нарушение мозгового кровообращения у онкологических больных связано с нарушениями свертывающей системы крови, вызванными индуцируемыми опухолью цитокинами, метастазами рака в центральную нервную систему, нарушениями свертывания, связанными с повреждением сосудов, ассоциированным с химио- и лучевой терапией. Также в качестве основных причин эмболии выделяют небактериальный тромботический эндокардит, эмболию фрагментами опухоли, грибковые септические эмболы, возникающие в ответ на выраженную иммуносупрессивную терапию. Кровоизлияния возникают в паренхиме головного мозга или субдуральном пространстве и чаще связаны с острым диссеминированным внутрисосудистым свертыванием или метастатическим поражением. Одной из наиболее редких причин геморрагического инсульта является гемолиз в результате быстрого введения химиотерапевтического препарата [18].

Считается, что гематоэнцефалический барьер предотвращает попадание большинства цитотоксических агентов в мозг. Новые методы лечения биологическими препаратами и иммуномодулирующими средствами, а также более эффективные схемы лучевой терапии позволили снизить токсичность лечения онкологических больных. Однако некоторые химиотерапевтические вещества, такие как 5-фторурацил, способны диффундировать в небольших количествах через гематоэнцефалический барьер. В рамках нескольких доклинических исследований описывается, что некоторые цито-

токсические вещества (такие как метотрексат и циклофосфамид) при системном введении нарушают деление клеток в областях мозга, ответственных за процессы памяти и обучения. В экспериментах на мышах было обнаружено, что 5-фторурацил и цисплатин повреждают миелинообразующие олигодендроциты и их клетки-предшественники. Помимо непосредственного цитотоксического воздействия, определяются и косвенные нейротоксические эффекты, связанные с окислительным стрессом и нарушениями регуляции иммунного ответа [7, 6].

Метаанализ многочисленных исследований, оценивающих роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы, показал, что пациенты, получающие ЛТ, имеют более высокую смертность от сосудистых причин, чем больные, не получающие таковую. Известно, что при лучевой терапии выявляются изменения, связанные с персистирующим воспалительным процессом (утолщение поверхностных мягких тканей, отек и утолщение слизистой оболочки и мышц и фасциальных влагалищ, которые в отдаленном периоде трансформируются в фиброз с последующим формированием рубца и развитием функциональных нарушений), особенно в надключичной ямке, включающей проксимальные отделы сонной артерии [6, 19]. Доказано, что лучевая терапия вызывает эндотелиальную дисфункцию, провоцирующую микрососудистые поражения. Доклинические исследования показали, что индуцированная лучевой терапией эндотелиальная дисфункция определяет повреждение сосудов со снижением плотности капилляров и ишемией окружающих тканей, что приводит к последующему воспалению, фиброзу и дисфункции [17]. Лучевая терапия влияет и на биологический путь возрастного атеросклероза с ускорением атеросклеротических процессов [6].

СКАЛЕНУС-СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОК, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Помимо токсического действия химиотерапии и лучевой терапии, в развитии нарушений когнитивно-эмоциональной сферы и цереброваскулярных расстройств в вертебрально-базиллярном бассейне, преимущественно представленных на стороне оперативного вмешательства, немаловажное значение имеет воздействие спазмированной передней лестничной мышцы на сосудисто-нервный пучок, отмечающееся более чем в 70 % случаев. Чаще всего к патологическому мышечному дисбалансу, постуральным наруше-

ниям и развитию скаленус-синдрома приводят: удаление малой грудной мышцы, повреждение длинного грудного нерва при радикальной мастэктомии, развитие лимфедемы в послеоперационном периоде и, как следствие, увеличение веса и объема конечности, повреждение вращательной манжеты плеча во время лучевой терапии [21].

Он развивается при сдавлении подключичной артерии между лестничными мышцами и первым ребром. При этом страдают и ее ветви, в том числе позвоночная артерия. Предпосылкой к развитию скаленус-синдрома является врожденное обилие фиброзной ткани в структуре передней лестничной мышцы и возможность ее гиперплазии при внешнем воздействии [22]. Тесные топографо-анатомические связи лестничных мышц, повышение тонуса, гипертрофия, фиброзное перерождение передней лестничной мышцы приводят к уменьшению межлестничного и реберно-ключичного пространств. Это вызывает сдавление плечевого сплетения и раздражение звездчатого ганглия, экстравазальную компрессию подключичной артерии и вены, что в отсутствие должного лечения ведет к нарушению кровообращения в руке, поражению плечевого сплетения, расстройству кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне [23, 22]. Компрессия звездчатого ганглия и позвоночного нерва запускает механизм рефлекторно-ангиоспастической формы синдрома позвоночной артерии. При медиальном расположении передней лестничной мышцы и (или) латеральном смещении позвоночной артерии возникает экстравазальная компрессия первого сегмента позвоночной артерии, что приводит к компрессионно-ирритативной форме синдрома позвоночной артерии [24–26].

Соответственно состоянию передней лестничной мышцы выделяют две стадии процесса: функциональную и органическую [27, 28]. Для функциональной стадии характерен повышенный мышечный тонус, умеренная компрессия плечевого сплетения и преходящая дистония сосудов. Эта стадия зачастую формируется как проявление защитной миофиксации для уменьшения выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде. Для второй стадии характерны дистрофические изменения передней лестничной мышцы, стойкая компрессия нервных стволов, вен и артерии, в тяжелых случаях достигающая облитерации и тромбоза [20]. Вторая стадия синдрома передней лестничной мышцы связана с трофическими нарушениями и хронической ишемией в мышце. Проявляется болевым синдромом, сочетающимся с признаками ишемии верхней конечности, при этом передняя лестничная мышца гипертрофирована,

тонически напряжена, с признаками дистрофических изменений [27].

Клинически воздействие спазмированной передней лестничной мышцы на сосудисто-нервный пучок шеи на стороне оперативного вмешательства может проявляться когнитивными нарушениями (преимущественно за счет снижения вербальной памяти и внимания), статико-локомоторной и динамической атаксией. Пациентки часто отмечают наличие эпизодов ухудшения самочувствия, сопровождавшихся утратой сознания, часто сочетаемых с чувством тошноты, развитием системного головокружения. Более чем в 70 % случаев отмечается связь между эпизодами утраты сознания и движениями в шейном отделе позвоночника. Дебют синкопальных состояний и липотимии в половине случаев отмечался уже через год после перенесенного радикального лечения РМЖ [8].

На настоящий момент методы исследования скаленус-синдрома достаточно широки и включают в себя данные клинического осмотра, нейровизуализационное исследование (КТ/МРТ головного мозга, спиральная компьютерно-томографическая ангиография), ультразвуковые методы исследования сосудов головного мозга с функциональными пробами, электроэнцефалографию и исследование акустических слуховых вызванных потенциалов.

По данным клинического осмотра и анамнеза отмечаются когнитивные нарушения (преимущественно за счет снижения вербальной памяти и внимания), депрессия, статико-локомоторная и динамическая атаксия, глазодвигательные расстройства, дроп-атаки, острые нарушения мозгового кровообращения, клиническая картина которых определяется соответствующим бассейном поражения. Определяется ослабление или отсутствие пульсации подключичной и лучевой артерий. При этом аускультативно определяется систолический шум в надключичной области. Характерно снижение артериального давления на ипсилатеральной стороне. При пальпации обнаруживаются гипертрофированная напряженная передняя лестничная мышца, а также болезненность над- и подключичных точек. При осмотре может отмечаться асимметрия скелета в виде сколиоза и усиления кифоза шейного отдела позвоночника, изменение трофики мышц плечевого пояса и конечностей, асимметрия плечевого пояса. Характерно изменение положения головы: она наклонена в сторону болевого синдрома, вероятно, для компенсации напряжения лестничных мышц [23, 22, 29].

Дополнительно для диагностики синдрома передней лестничной мышцы применяется ряд функциональных проб. Так, проба Адсона считается

положительной при исчезновении или ослаблении пульсации на лучевой артерии на стороне поражения при глубоком вдохе, поднимании подбородка и повороте головы в сторону оперативного вмешательства. Проба Алена характеризуется исчезновением или ослаблением пульсации на лучевой артерии при отведении руки, согнутой в локтевом суставе, с одновременным поворотом головы в противоположную оперативному вмешательству сторону. Проба Ланга считается положительной при снижении АД на 20–30 мм рт. ст. при проведении пробы Адсона и пробы Алена [30].

По данным Щипакина А. В. и соавторов (2007 г.), Максимовой М. Ю. и соавторов (2018 г.), при ультразвуковых методах исследования отмечается снижение линейной скорости кровотока по подключичным, позвоночным, лучевым, локтевым артериям, признаки гемодинамически значимой экстравазальной компрессии позвоночной артерии при выполнении позиционных проб на пораженной стороне [23, 22].

С помощью исследования акустических стволовых вызванных потенциалов выявляется нарушение функции стволовых структур на различном уровне, в том числе признаки нарушения генерации и проведения нервного импульса на понтомезенцефальном уровне, и тем самым подтверждается снижение кровотока в вертебрально-базилярной системе [8]. На ЭЭГ выявляются признаки дезорганизации корковой ритмики в фоновой записи: снижение выраженности, а в некоторых случаях отсутствие альфа-ритма с превалированием бета-активности. У пациентов с дроп-атаками регистрируется преимущественно десинхронный тип ЭЭГ с доминированием бета-активности [8, 11, 29].

Методы нейровизуализации (КТ- и МРТ-ангиография) позволяют не только визуализировать компрессию подключичной артерии при скаленус-синдроме и индуцированное лучевой терапией повреждение сосудов — артериопатию со стенозами сосудов, капиллярные телеангиэктазии и кавернозные мальформации [6, 23], но и уточнять нейротоксические последствия химиотерапии. Так, большинство химиотерапевтических препаратов, как правило, вызывают сходные паттерны повреждения вещества мозга на МРТ. Например, острая или хроническая лейкоэнцефалопатия может развиваться после введения метотрексата, 5-фторурацила и флударабина, проявляется на МРТ как двустороннее поражение подкоркового и перивентрикулярного белого вещества с гиперинтенсивностью T2/FLAIR, с ограничением диффузии, без накопления контрастного препарата [6].

Одним из перспективных способов оценки функциональных нарушений головного мозга, в том числе при ПМЭС, является функциональная МРТ-методика, основанная на режиме BOLD (blood oxygenation level dependent), позволяющая определить активацию различных зон головного мозга в зависимости от изменений скорости и интенсивности кровотока. Наиболее часто применяемым вариантом фМРТ является выполнение ее в состоянии покоя (resting state fMRI), что позволяет оценить функциональную связность (коннективность) различных областей головного мозга, составляющих нейронные сети покоя. В настоящее время существует ряд исследований, показывающих роль мозжечка в формировании высших когнитивных процессов благодаря обширным связям с различными областями префронтальной коры [31]. По данным исследований, у пациенток с постмастэктомическим синдромом отмечается снижение общей коннективности, а также уменьшение числа функциональных связей между зонами головного мозга, участвующими в регуляции когнитивных процессов памяти, внимания, эмоций, в регуляции позно-тонических рефлексов [32]. В ряде исследований показано наличие структурных изменений трактов белого вещества у пациенток после адъювантной химиотерапии по поводу лечения РМЖ по данным диффузионно-тензорной МРТ, основанной на измерении диффузии молекул воды вдоль миелиновой оболочки [14].

Перспективным методом выявления путей поражения ЦНС может быть количественное определение различных биомаркеров поражения центральной нервной системы и эндотелия в сыворотке крови. В настоящий момент обсуждается роль молекул для прогнозирования риска развития церебральных нарушений при постмастэктомическом синдроме. Возможно использование молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов 1 типа (PECAM-1), нейрон-специфической енолазы (NSE), антител к разрушенным NMDA-рецепторам (NR-2 AT) [33].

ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На настоящий момент применяются медикаментозные и немедикаментозные методы лечения цереброваскулярных заболеваний в рамках ПМЭС. Используются лекарственные препараты, улучшающие кровообращение головного мозга, в частно-

сти в вертебрально-базилярном бассейне, за счет вазодилатирующих, вентонизирующих, венопротективных и улучшающих реологию эффектов. Симптоматически, с целью купирования головокружения и цефалгического синдрома используют вестибулитики и нестероидные противовоспалительные препараты [8, 34].

При наличии синдрома передней лестничной мышцы применяются миорелаксанты центрального действия. Также активно используются новокаиновые блокады в триггерные точки, инъекции ботулотоксина, трансдермальные терапевтические системы местноанестезирующего действия. Согласно данным литературы, инъекции кортикостероидов и ударно-волновая терапия приводят к эффективному уменьшению симптоматики у 90 % пациентов. Наряду с фармакотерапией в лечебную тактику входят остеопатическое воздействие и физиотерапевтическое лечение (фотоматричная терапия, постизометрическая релаксация) [8, 35].

Применяется и хирургическое лечение. Выбор его определяется в зависимости от формы синдрома передней лестничной мышцы: скаленотомия и артериолиз подключичной артерии при компрессионно-ирритативной форме, скаленотомия и шейно-грудная симпатэтомия при рефлекторно-ангиоспастической форме синдрома передней лестничной мышцы [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблеме цереброваскулярных заболеваний, ассоциированных с постмастэктомическим синдромом, уделяется недостаточное внимание врачей-клиницистов. Тем не менее, это актуальный вопрос, связанный с высокой заболеваемостью, инвалидностью и смертностью данной когорты пациентов. По данным литературы, наиболее часто освещаемыми осложнениями ПМЭС являются лимфедема, рожистое воспаление, остеопороз, снижение самооценки и либидо, гормональные нарушения, фертильность, косметические дефекты, а также неотложные состояния, такие как инсульт или декомпенсированная сердечная недостаточность. Длительно протекающая вертебрально-базилярная недостаточность является инвалидизирующим и значимо снижающим качество жизни пациенток с ПМЭС его проявлением и требует более подробного изучения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pizova NV. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, and approaches to therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):83–89. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-83-89> In Russian [Пизова Н.В. Хронические цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, клинические проявления и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):83–89. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-83-89>]
2. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol*. 2019 Mar;54(3):779–796. DOI: 10.3892/ijo.2019.4669. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30628661; PMCID: PMC6365034.
3. Coughlin SS, Ayyala D, Majeed B, et al. Cardiovascular Disease among Breast Cancer Survivors. *Cardiovasc Disord Med*. 2020;2(1):10.31487/j.cdm.2020.01.01. DOI: 10.31487/j.cdm.2020.01.01. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32661518; PMCID: PMC7357874.
4. Nardin S, Mora E, Varughese FM, et al. Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities. *Front Oncol*. 2020 Jun 16;10:864. DOI: 10.3389/fonc.2020.00864. PMID: 32612947; PMCID: PMC7308500.
5. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
6. Albano D, Benenati M, Bruno A, et al. Imaging side effects and complications of chemotherapy and radiation therapy: a pictorial review from head to toe. *Insights Imaging* 12, 76 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01017-2>
7. de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, et al. Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: converging results from multimodal magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp*. 2012 Dec;33(12):2971–83. DOI: 10.1002/hbm.21422. Epub 2011 Sep 23. PMID: 22095746; PMCID: PMC6870296.
8. Savin LA. Cerebrovascular disorders in patients with post-mastectomy syndrome: author. dis. ... cand. honey. Sciences. 2010. In Russian [Савин Л.А. Цереброваскулярные нарушения у больных с постмастэктомическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2010.]
9. Fakhari S, Atashkhoei S, Pourfathi H, et al. Postmastectomy Pain Syndrome. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 2017;5(1):18–23. <https://doi.org/10.15296/ijwhr.2017.04>
10. Tishakova VE, Filonenko EV, Chissov VI, et al. Physical methods of rehabilitation in cancer patients after combined modality treatment for breast cancer. *Biomedical Photonics*. 2017;6(1):28–37. In Russian [Тишакова В.Э., Филоненко Е.В., Чиссов В.И. и др. Физические методы реабилитации онкологических больных после комбинированного лечения рака молочной железы. *Biomedical Photonics*. 2017. Т. 6, No 1. С. 28–37.]
11. Shikhkerimov RK, Savin AA, Welsher LZ, et al. Pathology of the brachial neurovascular bundle in clinical manifestations of post-mastectomy syndrome. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov*, 2011;6(4):86–90. In Russian [Шихкеримов Р.К., Савин А.А., Вельшер Л.З. и др. [Патология плечевого сосудисто-нервного пучка в клинических проявлениях постмастэктомического синдрома. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*, 2011;6(4):86–90.]
12. Stepanova AM, Merzlyakova AM, Khulamhanova MM, et al. The post-mastectomy syndrome: the secondary lymphedema after the combined treatment of breast cancer (the literature review and own results). *Journal of Modern Oncology*. 2018;20(2):45–49. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.45-49. In Russian [Степанова А.М., Мерзлякова А.М. и др. Постмастэктомический синдром: вторичная лимфедема верхних конечностей после комбинированного лечения рака молочной железы (обзор литературы и собственные результаты). *Journal of modern oncology*. 2018;20(2):45–49.]
13. Yarigin ML, Obmanov IV, Yarigin LM, et al. Postmastectomy syndrome after the radical treatment of the breast cancer with the preservation of the intercostal nerve. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova*. 2013;(8):2527. In Russian [Ярыгин М.Л., Обманов И.В., Ярыгин Л.М. и др. Постмастэктомический синдром после радикальных операций при сохранении ветвей п. Intercostobrachialis. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2013;(8): 2527.]
14. Bukkieva TA, Pospelova ML, Efimtsev AYU, et al. Modern neuroimaging techniques in the assessment of changes in the brain connectome in patients with postmastectomy syndrome. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(1):73–82. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-73-2. In Russian [Буккиева Т.А., Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю. и др. Современные методики нейровизуализации в оценке изменений коннектома головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(1):73–82. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-73-82.]
15. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, et al. Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jun

20;24(18):2779–85. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.0014. Epub 2006 May 15. PMID: 16702581.

16. Koppelmans V, Vernooij MW, Boogerd W, et al. Schagen Prevalence of Cerebral Small-Vessel Disease in Long-Term Breast Cancer Survivors Exposed to Both Adjuvant Radiotherapy and Chemotherapy *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:6, 588–593.

17. Godi C, Falini A. Radiological findings of drug-induced neurotoxic disorders. In: *Clin. neuroradiol.* Springer International Publishing, 2019;1403–1429.

18. Rogers LR. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Semin Neurol*. 2004 Dec;24(4):453–60. DOI: 10.1055/s-2004-861539. PMID: 15637656.

19. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, et al. Stroke Rates and Risk Factors in Patients Treated With Radiation Therapy for Early-Stage Breast Cancer *Journal of Clinical Oncology*, 2006;24:18, 2779–2785.

20. van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Feb 4;90(3):210–8. DOI: 10.1093/jnci/90.3.210. PMID: 9462678.

21. Pospelova ML, Fionik OV, Krasnikova VV, et al. Syndrome of the upper thoracic outlet. Modern approaches to diagnosis and treatment. Tutorial, 2021. In Russian [Поспелова М.Л., Фионик О.В., Красникова В.В. и др. Синдром верхней апертуры грудной клетки. Современные подходы к диагностике и лечению: Учебное пособие, 2021.]

22. Shchipakin VL, Koshcheev AY, Metyolkina LP, et al. The first case of scalenus syndrome verified by multispiral CT angiography // *Annals of Clinical and Experimental Neurology*, 2007. Vol. 1. N. 1. P. 50–55. DOI: 10.17816/psaic442. In Russian [Щипакин В.Л., Кошчев А.Ю., Метёлкина Л.П. и др. Первый случай скаленус-синдрома, верифицированного с помощью мультиспиральной КТ-ангиографии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2007. — Т. 1. — №1. — С. 50–55. DOI:10.17816/psaic442.]

23. Maksimova MYu, Skrylev SI, Koshcheev AY, et al. Vertebrobasilar insufficiency with underlying scalenus syndrome. *Annals of clinical and experimental neurology*, 2018; 12(2): 5–11. DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.1. In Russian [Максимова М.Ю., Скрылев С.И., Кошчев А.Ю. и др. Недостаточность кровотока в артериях вертебрально-базилярной системы при синдроме передней лестничной мышцы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2018; 12(2): 5–11. DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.1.]

24. Vereshchagin NV. Pathology of the vertebrobasilar system and disorders of cerebral circulation. //Moscow, 1980. 307. In Russian [Вережчагин Н.В. Патология вертебрально-базилярной системы

и нарушения мозгового кровообращения. //Москва, 1980. — 307 с.]

25. Zinovieva GA. Long-term results of reconstructive surgery for vertebrobasilar insufficiency // Diss. doc. medical sciences. Moscow, 2005. 253 p. In Russian [Зиновьева Г.А. Отдаленные результаты реконструктивной хирургии вертебрально-базилярной недостаточности // Дисс. докт. мед. наук. Москва, 2005. — 253 с.]

26. Tsitsuashvili GA. Surgical treatment of anterior scalene syndrome muscles / G. A. Tsitsuashvili, V. K. Budzhiashvili, G.V. Javakhishvili and others // *Georgian Medical News*, 2002; 3: 7–10. In Russian [Цицуашвили Г.А. Хирургическое лечение синдрома передней лестничной мышцы / Г. А. Цицуашвили, В. К. Буджиашвили, Г. В. Джавахишвили и др. // *Медицинские новости Грузии*, 2002; 3: 7–10.]

27. Kipervas IP. Peripheral neurovascular syndromes. M.: Medicine, 1987. 243 p. In Russian [Кипervas И.П. Периферические нейроваскулярные синдромы. — М.: Медицина, 1987. — 243 с.]

28. Veselovsky VP. Diagnosis of syndromes of osteochondrosis of the spine / V. P. Veselovsky, M. K. Mikhailov, O. Sh. Samitov // Kazan: Publishing house of Kazan University, 1990. P. 39–64. In Russian [Веселовский В.П. Диагностика синдромов остеохондроза позвоночника / В. П. Веселовский, М. К. Михайлов, О. Ш. Самитов // Казань: Изд-во Казанского университета, 1990. — С. 39–64.]

29. Koshcheev AY. Cerebral circulation disturbances in anterior sleige muscle syndrome abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences Moscow, 2019. In Russian [Кошчев А.Ю. Нарушения мозгового кровообращения при синдроме передней лестничной мышцы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2019.]

30. Pokrovsky AV. Clinical angiology. M.: Medicine, 2004. In Russian [Покровский А.В. Клиническая ангиология. М.: Медицина, 2004.]

31. Belova VV, Vyalkova SV, Bleklov SV, et al. Rehabilitation in patients with postmastectomy syndrome: a clinical case. *Vestnik Ivanovskoy medicinskoy akademii= Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. T. 22, № 2, 2017. In Russian [Белова В.В., Вялкова С.В., Блеклов С.В. Реабилитация пациентов с постмастэктомическим синдромом: клинический пример. *Вестник Ивановской медицинской академии*. Т. 22, № 2, 2017.]

32. Lv H, Wang Z, Tong E, et al. Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know. *ANJR. American Journal of Neuroradiology*. 2018. V.39. No. 8. P. 390–1399. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5527>

33. Pospelova M, Krasnikova V, Fionik O, et al. Potential Molecular Biomarkers of Central Nervous

System Damage in Breast Cancer Survivors. J Clin Med. 2022 Feb 24;11(5):1215. DOI: 10.3390/jcm11051215.

34. Shavlovskaya OA. Neuroprotective therapy of cerebrovascular diseases in outpatient settings. Медицинский совет. 2013;(5):70–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-5-70-77> In Russian [Шавловская О.А. Нейропротективная терапия цереброваскулярных заболеваний в амбулаторно-поликлинических условиях. Медицинский Совет. 2013;(5):70–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-5-70-77>]

35. Magill ST, Brus-Ramer M, Weinstein PR. Neurogenic thoracic outlet syndrome: current diagnostic criteria and advances in MRI diagnostics. Neurosurg Focus, 2015, 39 (3):E7.

Информация об авторах:

Николаева Александра Эрнстовна, аспирант кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборант-исследователь группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Поспелова Мария Львовна, д.м.н., главный научный сотрудник — руководитель группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», доцент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич, д.м.н., заведующий НИО лучевой диагностики, доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник НИЛ лучевой визуализации, ведущий научный сотрудник группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Красникова Варвара Валерьевна, младший научный сотрудник исследовательской группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Маханова Альбина Мансуровна, аспирант кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Тонян Самвел Николаевич, аспирант кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Pospelova Maria L., Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Head of the Group of Personalized Treatment of Postmastectomy Syndrome of the World-Class Research Centre for Personalised Medicine Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Efimtsev Alexander Yu., Doctor of Medical Sciences, Head of the Research Institute of Radiation Diagnostics, Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging of the Almazov National Medical Research Centre; Leading Researcher of the Research Laboratory of Radiation Imaging, Leading Researcher of the Group for Personalized Treatment of Postmastectomy Syndrome, National Center for Personalized Medicine;

Krasnikova Varvara V., Junior researcher of the research group for Personalized Treatment of Postmastectomy Syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Makanova Albina M., postgraduate student of the Department of Neurology and Psychiatry of the Almazov National Medical Research Centre, Junior researcher of the research group for personalized treatment of post-mastectomy syndrome of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Nikolaeva Alexandra E., postgraduate student of the Department of Neurology and Psychiatry of the Almazov National Medical Research Centre, laboratory assistant researcher of the group for personalized treatment of post-mastectomy syndrome of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Tonyan Samvel N., postgraduate student of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 578.834.1:615.3

СПОСОБ СОЗДАНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ШТАММА ЭНТЕРОКОККА L3-SARS НА ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ШТАММА ENTEROCOCCUS FAECIUM L3

Бормотова Е. А., Гупалова Т. В., Суворов А. Н.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Научно-образовательный центр «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бормотова Елена Алексеевна,
НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия
микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр
персонализированной медицины» ФГБНУ
«ИЭМ»,
ул. Академика Павлова, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 197376.
bormotovae@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 05.12.2022
и принята к печати 23.12.2022.

РЕЗЮМЕ

Современная пандемия, вызванная вирусом SARS-Cov-2, существенно повлияла на появление новых инъекционных вакцин, обеспечивающих преимущественно специфический IgG-ответ. Однако общепризнано, что защита от патогенов на поверхности слизистых оболочек, первой преграде на пути проникновения вируса, преимущественно зависит от IgA-ответа. В настоящее время известно, что использование генетически модифицированных микроорганизмов, в том числе пробиотиков, позволяет доставлять терапевтические молекулы через полость рта или носа, вызывая иммунный ответ на слизистых оболочках. Штаммы пробиотиков хорошо исследованы на предмет безопасности для организма, могут сохранять жизнеспособность после прохождения желудочного барьера, улучшают межэпителиальные связи, а также могут генерировать ряд поверхностных структур, усиливающих эффективность вакцинации.

Рекомбинантные пробиотические микроорганизмы, способные продуцировать вакцинные антигены посредством встраивания специфических фрагментов ДНК в их геном, являются одной из перспективных платформ, которые можно использовать для разработки соответствующей вакцины, содержащей специфический антиген для быстрой реакции на вирусные мутации. В данном исследовании мы представляем создание нового кандидата на вакцину против SARS-Cov-2 с использованием фрагмента гена *S1* SARS-Cov-2. В выбранной последовательности произвели замены трех аминокислот, в соответствии с имеющимися данными о мутациях новых вариантов SARS-Cov-2. Этот фрагмент ДНК был вставлен в рамку гена главного белка пилей с доменом d2 энтерококкового оперона, кодирующего пили.

Ключевые слова: вакцины, пробиотики, энтерококк, COVID-19, SARS-Cov-2, S белок.

Для цитирования: Бормотова Е.А., Гупалова Т.В., Суворов А.Н. Способ создания рекомбинантного штамма энтерококка L3-SARS на основе биологически активного штамма *Enterococcus faecium* L3. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(1):64-71. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-64-71.

METHOD FOR CREATING A RECOMBINANT STRAIN OF ENTEROCOCCUS L3-SARS BASED ON BIOLOGICALLY ACTIVE STRAIN ENTEROCOCCUS FAECIUM L3

Bormotova E. A., Gupalova T. V., Suvorov A. N.

Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Bormotova Elena A.,
Institute of Experimental Medicine,
Academician Pavlov str., 12, Saint
Petersburg, Russia, 197376.
bormotovae@rambler.ru

Received 05 December 2022; accepted
23 December 2022.

ABSTRACT

The current pandemic caused by the SARS-Cov-2 virus has significantly influenced the emergence of new injectable vaccines that provide a predominantly specific IgG response. However, it is generally accepted that protection against pathogens at the mucosal surface, which is the first barrier to viral entry, is predominantly dependent on the IgA response. It is now widely accepted that the use of genetically modified microorganisms, including probiotics, allows the oral or nasal mucosal delivery of therapeutic molecules, inducing an immune response in the mucous membranes. Probiotic strains are well studied for safety for the organism and are able to remain viable after passing through the gastric barrier, improve intraepithelial connections, and can generate a number of surface expressed molecules that enhance the effectiveness of vaccination.

Recombinant probiotic microorganisms capable of producing vaccine antigens by inserting specific DNA fragments into their genome are one of the potential platforms that can be used to develop an appropriate vaccine containing a specific antigen for rapid response to viral mutations. Here, we demonstrate the construction of a novel SARS-Cov-2 vaccine candidate employing the gene fragment of S1 SARS-Cov-2 gene. According to the available data on new

variants of SARS-Cov-2 mutations, three amino acid substitutions were made in the chosen sequence. This DNA fragment was inserted in frame into major pili protein gene within d2 domain of enterococcal operon encoding for pili.

Key words: COVID-19, enterococcus, probiotic, SARS-CoV-2, S protein, vaccines.

For citation: Bormotova EA, Gupalova TV, Suvorov AN. Method for creating a recombinant strain of enterococcus L3-SARS based on biologically active strain Enterococcus faecium L3. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(1):64-71. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-64-71.

ВВЕДЕНИЕ

Эпоха вакцинации, открытая Эдвардом Дженнером в конце XVIII века, драматическим образом изменила лицо мировой медицины, начав эру профилактики. Идея использовать в качестве защиты от возможной инфекции измененные бактерии или вирусы, способные при введении в организм стимулировать образование специфических антител и цитотоксических клеток, вызывающих инактивацию патогенов, оказалась плодотворной и в существенной степени помогла снизить заболеваемость и смертность от инфекций. Однако появление новой коронавирусной инфекции (COVID-19), охватившей все континенты, за считанные недели показало, что современная наука к началу эпидемии была совершенно не готова воспрепятствовать данному вирусу: на 9 ноября 2022 года во всем мире зарегистрировано 637 млн случаев заболевания, приведших к 6,6 млн смертей.

В невероятно сжатые сроки были разработаны вакцины против SARS-Cov-2, основанные на самых различных принципах: субъединичные белковые вакцины, РНК-вакцины, реплицирующиеся и нереплицирующиеся вирусные векторные вакцины, инактивированные вакцины, ДНК-вакцины, вакцины с вирусоподобными частицами и живые аттенуированные вакцины [2]. Абсолютное большинство этих вакцин — инъекционные, обеспечивающие специфический иммунный ответ с выработкой иммуноглобулинов класса G, циркулирующих в крови. Таким образом, защитный вакцинальный эффект проявляется только после проникновения вируса через слизистые барьеры в легких и бронхиальном дереве. Альтернативой инъекционных вакцин являются мукозальные вакцины, направленные на выработку специфических иммунных реакций непосредственно в воротах ин-

фекции — слизистых оболочках ротовой полости и верхних дыхательных путей.

Использование пробиотических векторов, несущих вирусные компоненты, является одним из перспективных подходов к созданию вакцин для слизистых оболочек. Ранее в наших исследованиях было описано конструирование живой вакцины L3-COVID-19 против коронавирусной инфекции SARS-Cov-2 на основе пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3 [1]. Исследования показали, что пероральный прием данного вакцинного кандидата обеспечивал формирование протективного иммунитета против SARS-Cov-2. Задачей данной работы стало создание варианта пробиотической вакцины, направленной на защиту от новых штаммов коронавируса SARS-Cov-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Бактериальные культуры

В качестве реципиентов для трансформации из коллекции Института экспериментальной медицины и были получены и использованы штаммы *Enterococcus faecium* L3 и *Escherichia coli* DH5a и M15. Штаммы *E. coli* выращивали в среде Лури-а-Бертрани (LB) (Oxoid, США) при 37 °C при постоянном перемешивании. *E. faecium* L3 и его производные выращивали в бульоне Тодда Хьюитта (ТНВ) («Химедиа», Индия) при 37 °C в течение 14 ч. LB agar (Lennox L agar, Thermo Fisher Scientific) и в качестве твердой среды для культивирования, количественного определения бактерий и идентификации *E. faecium* L3 и устойчивых к эритромицину энтерококковых трансформантов использовали основу на дифференциальном агаре Тодда Хьюитта («Химедиа», Индия) без антибиотика и с 10 мкг/мл эритромицина.

Клонирование фрагмента гена *sarsS1*

Синтез фрагмента гена *sarsS1* и его клонирование в плазмидный вектор pAL2-T было осуществлено фирмой «Евроген» («Евроген», Россия). Для удобства последующего клонирования при синтезе во фрагмент гена *sarsS1* были вставлены сайты рестрикции для NdeI и EcoRI.

Получение рекомбинантного штамма *Enterococcus faecium* L3-SARS

Разработка и клонирование слитого гена *entF-sarsS1*

Для получения слитого гена *entF-sarsS1* и его клонирования были сконструированы ДНК-праймеры, представленные в таблице.

Слитый ген *entF-sarsS1* был получен с использованием рекомбинантной суицидальной плазмиды *pentF-pspf*, которую получили ранее для изготовления живой пробиотической пневмококковой вакцины (Guralova, et al., 2018). Для получения плазмидной ДНК *pentF-sarsS1* из плазмидной ДНК *pentF-pspf* вырезали вставку гена пневмококка *pspf*, проведя гидролиз *pentF-pspf* ферментами NdeI и EcoRI, которые фланкировали последовательность *pspf*. Полученный верхний фрагмент после гидролиза был использован для дальнейшего клонирования. Плазмидная ДНК pAL2-T, содержащая фрагмент гена *sarsS1*, была гидролизована ферментами NdeI и EcoRI. Продукты гидролиза эндонуклеазами были разделены с помощью электрофореза в 1 % агарозном геле, выделены из агарозы с использованием набора QIAquick Gel Extraction kit (Qiagen, США). Выделенные гидролизаты лигировали и трансформировали в гетерологичную систему *E. coli* DH5a с отбором трансформантов на среде с 500 мкг/мл эритромицина. Наличие вставки подтверждалось гидролизом плазмидных ДНК полученных клонов ферментами NdeI и EcoRI. Плазмиду *pentF-sarsS1* выделяли при помощи набора Mini-Prep (Qiagen, США) и использовали для электротрансформации энтерококков.

Трансформация энтерококка интегративной плазмидой *pentF-sarsS1* путем электропорации. Для электропорации *Enterococcus faecium* L3 выращивали в 3 мл среды Тодда-Хьюитта (ТНВ) («Химедиа», Индия) в течение ночи при 37 °С, инокулировали (2 %) в 50 мл среды ТНВ и выращивали до OD 600 = 0,3. Полученную культуру охлаждали на льду, трижды промывали 20 мл 10 % глицерина центрифугированием 3500g при 4 °С. Клеточный осадок суспендировали в 0,5 мл 10 % стерильного раствора глицерина, осаждали и суспендировали в 0,3 мл того же раствора. Электропорацию проводили в кюветах с расстоянием между электродами 1 мм, добавляли в общей сложности 50 мкл клеточной суспензии, при напряжении 2100 В.

К 50 мкл клеток добавляли 300 нг интегративной плазмиды *pentF-sarsS1*. Оптимальная длительность импульса составляла 4–5 мс. После выделения в кювету добавляли 1 мл среды ТНВ; бактериальную суспензию инкубировали в течение 1 ч при 37 °С и наносили на ТНА 10 мкг/мл эритромицина. Через 24 часа контролировали появление трансформантов *Enterococcus faecium* L3-SARS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Разработка и клонирование слитого гена *entF-sarsS1*

Для клонирования была выбрана последовательность ДНК коронавируса размером 533 п.н., кодирующая полноразмерный рецептор-связывающий домен (RBD) белка S.

GCATTGCATATGGATTATTCTGTCCTATATA
ATCCGCATCATTTTCCACTTTTAAGTGTTATG
GAGTGTCTCCTACTAAATTAATGATCTCTGC
TTTACTAATGTCTATGCAGATTTCATTTGTAATT
AGAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAG
GGCAAAGTGGAAAGATTGCTGATTATAATTA
TAAATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTA

Таблица. Олигонуклеотидные праймеры

Название	Ориентация	Нуклеотидная последовательность от 5' к 3'
CS1	прямой	TTGCATATGGATTATTCTGTCCTATATA
CS2	обратный	GTAGAATTCCAAATTAGTAGACTTTTTTA
CS3	обратный	GCCCTGGAGCGATTTGTCTGACTTCATC
B1	прямой	TGAGTGAACCACAGCCAGAA
Seq F	прямой	GGACACCACAACCATCGAAG

TAGCTTGGAACCTCTAACAATCTTGATTCTAAG
GTTGGTGGTAATTATAATTACCTGTATAGATT
GTTTAGGAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGA
GAGATATTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGT
AGCACACCTTGTAATGGTGGTGAAGGTTTAA
TTGTTACTTTTCCTTTACAATCGTATGGTTTCCA
ACCCACTAATGGTGGTGGTTACCAACCATAACA
GAGTAGTAGTACTTTCTTTTGAACCTTCTACATG
CACCAGCAACTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCT
ACTAATTTGGAATTCTACGA

ALHMDYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLN
DLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIA
DYNKYLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGN
YNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTP
CNGVKGFNCFYPLQSYGFQPTNGVGYQPYR
VVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLEFY

В выбранной последовательности, в соответствии с имеющимися данными о мутациях в RBD новых вариантов SARS-Cov-2 [3], произвели замены аминокислот:

- K417N (лизин-аспарагин), нуклеотид G изменили на C;
- E484K (глутаминовая кислота-лизин), нуклеотид G изменили на A;
- N501Y (аспарагин-тирозин), нуклеотид A изменили на T.

Для клонирования использовали синтезированную последовательность фрагмента гена *SarsSI*:

GCATTGCATATGGATTATTCTGTCCTATATA
ATTCCGCATCATTTTCCACTTTTAAAGTGTTATG
GAGTGTCTCCTACTAAATTAATGATCTCTGCT
TTACTAATGTCTATGCAGATTCAATTTGTAATTA
GAGGTGATGAAGTCAGACAAATCGCTCCAGGG
CAAACCTGGAAACATTGCTGATTATAATTATAA
ATTACCAGATGATTTTACAGGCTGCGTTATAGC
TTGGAACCTCTAACAATCTTGATTCTAAGGTTGG
TGGAATTATAATTACCTGTATAGATTGTTTAG
GAAGTCTAATCTCAAACCTTTTGAGAGAGATA
TTTCAACTGAAATCTATCAGGCCGGTAGCACAC
CTTGTAATGGTGTAAAGGTTTAAATTGTTACT
TTCCTTTACAATCGTATGGTTTCCAACCCACTT
ATGGTGTGGTTACCAACCATACAGAGTAGTAG
TACTTTCTTTTGAACCTTCTACATGCACCAGCAA
CTGTTTGTGGACCTAAAAAGTCTACTAATTTGG
AATTCTACGA

ALHMDYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKL
NDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGNI
ADYNKYLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVG
NYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSTP
CNGVKGFNCFYPLQSYGFQPTNGVGYQPYR
VVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLEFY

Рекомбинантная плазмидная ДНК *pentF-sarsSI* была сконструирована, как описано в разделе «Разработка и клонирование слитого гена *entF-sarsSI*». В результате трансформации было получено 5 клонов. Гидролиз плазмидных ДНК, выделенных из полученных клонов, ферментами *NdeI* и *EcoRI* подтвердил наличие вставки во всех клонах. Полученную интегративную плазмиду *pentF-sarsSI* использовали для трансформации энтерококков методом электропорации.

В результате электропорации было получено 3 трансформанта. Из них выделили ДНК и проверили наличие вставки гена *SarsSI* в реакции ПЦР с праймерами CS1 и CS2. Положительный ответ дали 2 трансформанта. С помощью амплификации ДНК, выделенных из полученных клонов, с праймерами B1и CS2 была подтверждена интеграция плазмидной ДНК *pentF-sarsSI* в хромосомную ДНК энтерококков у обоих трансформантов.

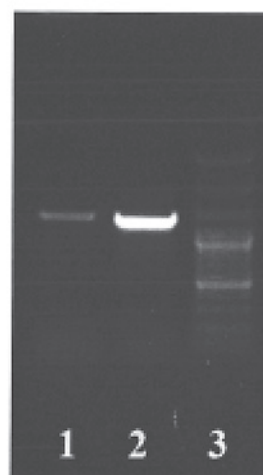


Рис. 1. Электрофореграмма амплифицированных ДНК-фрагментов с праймерами B1 и CS2

Примечание: 1, 2 — продукты ПЦР ДНК, полученных из 2 клонов;

3 — 100 п.н. ДНК маркер (сверху вниз: 3000, 2500, 2000, 1500, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100 нуклеотидных пар).

Плазмидную ДНК, выделенную из одного из положительных клонов, секвенировали с использованием ДНК-праймеров, соответствующих последовательности гена *SarsSI* (праймер CS3) и последовательности хромосомной ДНК энтерококков (праймер B1). Результаты секвенирования ДНК подтвердили интеграцию плазмидной ДНК *pentF-sarsSI* в хромосомную ДНК *Enterococcus faecium*.

Этот клон энтерококка был обозначен как L3-SarsS и выбран в качестве вакцинного кандидата для дальнейшего исследования.



Рис. 2. Схема интеграции плазмиды pT7ermB с *ent-sarsS1* в хромосому штамма *E. faecium* L3

Примечание: *P* — промотор гена *d2*; *d2-1* — фрагмент гена *d2*, кодирующий N-терминальную часть белка D2; *d2-2* представляет собой область гена *d2*, кодирующую центральную часть белка D2; *sarsS1* — фрагмент гена *sarsS1*; *d2-end* представляет собой конец гена *d2*, кодирующего C-конец белка D2; *pT7ermB* — интегративная плазмида. Стрелки соответствуют открытым рамкам считывания в интегрированном элементе. Весь интегрированный элемент *ent-sarsS1* с плазмидой *pT7ermB* отмечен фигурной скобкой.

Схема конструирования энтерококкового клона представлена на рисунке 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время внедряются различные новые вакцины против COVID-19. Безопасность всех одобренных ВОЗ вакцин подтверждена клиническими испытаниями. Однако в последнее время появляется все больше данных о различных поствакцинальных осложнениях: миокардит [4], дисфункция щитовидной железы [5], тромботическая тромбоцитопения [6], неврологические расстройства [7], аллергические реакции [8], аутоиммунный гепатит и некоторые другие побочные эффекты были зарегистрированы после введения вакцин против COVID-19 [9]. Существенной проблемой, обусловившей столь разнообразные поствакцинальные осложнения, явилось использование разнообразных адъювантных препаратов.

Помимо побочных эффектов вакцинации в общей популяции существует также риск развития побочных реакций в таких группах риска, как беременные женщины, пожилые люди, лица с иммунными заболеваниями и синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), реципиенты трансплантатов и онкологические больные [10]. Хотя эффективность вакцинации в профилактике коронавируса бесспорна, важно работать над улучшением существующих препаратов и разработкой безопасных вакцин-кандидатов.

Одним из наиболее перспективных подходов к созданию вакцин для слизистых оболочек является использование пробиотических векторов, несущих вирусные компоненты. Этот подход способствует как формированию гуморального

иммунитета, так и усилению неспецифической активации иммунной системы благодаря иммуномодулирующим свойствам пробиотика [11]. Кроме того, как и другие живые вакцины, эти пробиотические препараты способствуют формированию клеточного компонента адаптивного иммунитета. Основным преимуществом живых мукозальных вакцин является активация всех компонентов иммунной системы, которая вызывает сбалансированный, сильный иммунный ответ непосредственно на слизистых оболочках. При этом, помимо специфического иммуноглобулина класса G на слизистых обнаруживается в первую очередь специфический иммуноглобулин класса A. Применение бактерий пробиотиков (вырабатываются в организме вакцинируемого в процессе бактериальной пролиферации) в качестве векторов вакцинных антигенов не требует использования потенциально небезопасных адъювантов.

Пероральное введение пробиотической вакцины может помочь в проведении иммунизации среди групп населения, которым вакцинация противопоказана, а также, если это необходимо, практиковать частые и повторные иммунизации, такие как иммунизации против сезонных респираторных инфекций. В этом исследовании хорошо изученный пробиотический штамм *Enterococcus faecium* L3 (L3), который обладает рядом уникальных биологических свойств [12], использовали в качестве бактерии-реципиента. Штамм *E. faecium* L3 обладает выраженной антагонистической активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, способностью восстанавливать кишечную микробиоту на фоне дисбактериозных состояний [13], а также оказывать иммуномодулирующее действие на организм хозяина [14].

E. faecium L3 синтезирует множество бактериоцинов, обладающих ингибирующей активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных патогенов, которые обладают не только антибактериальным действием, но и проявляют противовирусные свойства *in vitro*. В штамме *E. faecium* L3, как и у других грамположительных бактерий, были обнаружены пили, которые представляют собой фимбрии длиной 0,3–3 мкм и диаметром 2–10 нм [15]. Эти нити на поверхности бактерий являются субъединицами белка пилина, связанными с помощью ковалентной связи. Они играют важную роль в адгезии и колонизации хозяина. Пили — это высокоиммуногенные структуры, находящиеся под избирательным давлением иммунных реакций хозяина [16]. Благодаря экспозиции целевого антигена на поверхности энтерококка, принцип модификации пилей *E. faecium* L3 вакцинными антигенами является перспективным и привлекательным подходом для создания эффективных живых вакцин.

Белок S отвечает за прикрепление к клетке-хозяину после распознавания рецептора человеческого ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), который играет ключевую роль в провоцировании иммунного ответа во время прогрессирования заболевания и является мишенью для нейтрализующих антител хозяина [17]. Таким образом, белок S служит ключевой мишенью при разработке вакцин против COVID-19. Показано, что эволюция пандемических штаммов вируса происходила преимущественно за счет мутаций в области RBD [18], позволяющих вирусу избегать иммунного распознавания, сформировавшегося в результате вакцинации или из-за болезни.

В данном исследовании для получения вакцинного кандидата против новых вариантов COVID-19 в интегративную плазмиду, вставленную в хромосому *E. faecium* L3, была включена ДНК, кодирующая полную область RBD белка S, содержащая три мутации N501Y, K417N и E484K, как показано в результатах. Две из этих мутаций (E484K и N501Y) находятся в рецептор-связывающем мотиве (RBM) RBD.

Полученная аминокислотная последовательность соответствовала линии бета-коронавируса B.1.351 (SARS-CoV-2), которая вырабатывает антитела, способные связывать не только бета-, но и гамма- и омикронные линии коронавируса [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью исследования явилось создание нового вакцинного кандидата для иммунизации слизистых оболочек против SARS-Cov-2. Фрагмент ДНК SARS-Cov-2, кодирующий белок SarsS1, был ин-

тегрирован в пробиотический геном *Enterococcus faecium*. Полученный штамм L3-SARS будет использован для дальнейших доклинических исследований с целью оценки его способности вызывать специфический гуморальный иммунный ответ, Т-клеточный ответ и защиту от SARS-Cov-2.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование было поддержано Министерством науки и высшего образования РФ. Соглашение № 075-15-2022-302 (20.04.2022). / The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Agreement No. 075-15-2022-302 (20.04.2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Suvorov A, Gupalova T, Desheva Y, et al. Construction of the enterococcal strain expressing immunogenic fragment of SARS-Cov-2 virus. *Frontiers in pharmacology*. 2022; 12:807256.
2. Barajas-Nava L. Development of SARS-CoV-2 vaccines. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. 2021;78(1):66–74.
3. Yuan M, Huang D, Lee C, et al. Structural and functional ramifications of antigenic drift in recent SARS-CoV-2 variants. *Science*. 2021; 373(6556):818–823.
4. Larson K, Ammirati E, Adler E, et al. Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 vaccination. *Circulation*. 2021; 144(6):506–508.
5. Lui D, Lee K, Lee C, et al. Development of Graves' disease after SARS-CoV-2 mRNA vaccination: a case report and literature review. *Frontiers in public health*. 2021; 9:778964.
6. Cines D, Bussell J. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *The New England journal of medicine*. 2021;384:2254–2256.
7. Garg R, Paliwal V. Spectrum of neurological complications following COVID-19 vaccination. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2022; 43(1):3–40.
8. Moghimi SM. Allergic reactions and anaphylaxis to LNP-based COVID-19 vaccines. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2021; 29:898–900.
9. Gambichler T, Scholl L, Dickel H, et al. Prompt onset of Rowell's syndrome following the first BNT162b2

SARS-CoV-2 vaccination. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2021; 35:e415–e416.

10. Negahdaripour M, Shafiekhani M, Moezzi S, et al. Administration of COVID-19 vaccines in immunocompromised patients. *International immunopharmacology*. 2021; 99:108021.

11. Taghinezhad S, Mohseni A, Bermúdez-Humarán L, et al. Probiotic-based vaccines may provide effective protection against COVID-19 acute respiratory disease. *Vaccines*. 2021; 9(5):466.

12. Alekhina GG, Suvorov AN. Enterococcus strain Enterococcus faecium L-3 for preparing curative-prophylactic agents and foodstuffs of curative-prophylactic designation. Patent # RU 2220199 C1, 27.12.2003. In Russian [Алехина Г.Г., Суворов А.Н. Штамм энтерококков Enterococcus faecium L-3 для изготовления лечебно-профилактических средств и продуктов питания лечебно-профилактического назначения. Патент № RU 2220199 C1 от 27.12.2003.]

13. Yermolenko E, Chernish A, Aleshina G, et al. Antagonistic activity of Enterococcus faecium L3 against different groups of pathogenic streptococci. *International congress series*. 2006; 1289: 363–366.

14. Tarasova E, Yermolenko E, Donets V, et al. The influence of probiotic Enterococcus faecium strain L5 on the microbiota and cytokines expression in rats with dysbiosis induced by antibiotics. *Beneficial microbes*. 2010; 1(3):265–70.

15. Telford J, Barocchi M, Margarit I, et al. Pili in gram-positive pathogens. *Nature reviews. Microbiology*. 2006; 4(7):509–19.

16. Danne C, Dramsi S. Pili of gram-positive bacteria: roles in host colonization. *Research in microbiology*. 2012; 163(9–10):645–58.

17. Tai W, He L, Zhang X, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: Implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cellular & molecular immunology*. 2020, 17, 613–620.

18. Mittal A, Khattri A, Verma V. Structural and antigenic variations in the spike protein of emerging SARS-CoV-2 variants. *PLOS Pathogens*. 2022; 18(2): e1010260.

19. Reincke SM, Yuan M, Kornau HC, et al. SARS-CoV-2 Beta variant infection elicits potent lineage-specific and cross-reactive antibodies. *Science*. 2022; 375(6582):782–787.

Информация об авторах:

Бормотова Елена Алексеевна, научный сотрудник отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ»;

Гупалова Татьяна Виталиевна, д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ»;

Суворов Александр Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБНУ «ИЭМ».

Author information:

Bormotova Elena A., research associate at Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Gupalova Tatiana V., leading researcher at Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Suvorov Alexander N., PhD, Dr. Med. Sci., professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Microbial therapy Department of Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 579.842.16:577.18

ПАНЕЛЬ ПРАЙМЕРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕНОВ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ С ДЕТЕКЦИЕЙ РЕЗУЛЬТАТОВ В ФОРМАТЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

Мохов А. С.¹, Климова А. Д.², Азаров Д. В.¹, Гончаров А. Е.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Научно-образовательный центр «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Институт биомедицинских систем и биотехнологий, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Мохов Алексей Сергеевич,
НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия
микроорганизмов и человека»
НЦМУ «Центр персонализированной
медицины» ФГБНУ «ИЭМ»,
ул. Академика Павлова, д. 12,
Санкт-Петербург, Россия, 197376.
E-mail: docalexserg@gmail.com

Статья поступила в редакцию 10.01.2023
и принята к печати 24.01.2023.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Все большее значение приобретает проблема распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей нозокомиальных инфекций. С целью совершенствования микробиологического мониторинга целесообразно применение методов, позволяющих быстро определять наибольшее количество детерминант антибиотикорезистентности. В связи с этим представляется актуальной разработка ПЦР тест-систем для детекции генов антибиотикорезистентности, в частности, для скрининга госпитализируемых пациентов и выявления случаев внутрибольничного заражения. **Цель.** Разработать панель праймеров для детекции генов антибиотикорезистентности с помощью ПЦР с визуализацией результатов в режиме реального времени. **Материалы и методы.** Для дизайна специфичных праймеров и зондов использовались референсные последовательности из баз данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI). Подбор праймеров и оценку специфичности осуществляли при помощи программ NCBI PrimerBlast и Primer3. Тестирование праймеров для ПЦР-амплификации ряда генов антибиотикорезистентности проводилось на штаммах *Klebsiella pneumoniae*. Данные штаммы были выделены из клинического материала реанимационных пациентов с COVID-19, и проведено полногеномное секвенирование штаммов с детальной оценкой резистомы, вируломы. Осуществлено сравнение результатов полногеномного секвенирования и мультиплексной real-time ПЦР. **Результаты.** Нами разработан набор праймеров для детекции генов антибиотикорезистентности, в том числе карбапенемаз, с помощью мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. **Заключение.** Разрабо-

танная панель праймеров может быть использована для скрининга изолятов *Klebsiella pneumoniae* на наличие генов резистентности, в дальнейшем требуется расширение спектра детектируемых генов и апробация панели на клиническом материале.

Ключевые слова: гены антибиотикорезистентности, карбапенемазы, клебсиелла, мультиплексная полимеразная цепная реакция, резистом, NDM.

Для цитирования: Мохов А.С., Климова А.Д., Азаров Д.В., Гончаров А.Е. Панель праймеров для оценки генов антибиотикорезистентности с детекцией результатов в формате реального времени. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(1):72-79. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-72-79.

PANEL OF PRIMERS FOR EVALUATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE GENES WITH REAL TIME DETECTION OF RESULTS

Mokhov A. S.¹, Klimova A. D.², Azarov D. V.¹, Goncharov A. E.¹

¹ Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Institute of Biomedical Systems and Biotechnologies, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mokhov Aleksey S.,
Institute of Experimental Medicine,
Academician Pavlov str., 12, Saint
Petersburg, Russia, 197376.
E-mail: docalexserg@gmail.com

Received 10 January 2023; accepted 24 January 2023.

ABSTRACT

Introduction. The problem of the spread of antibiotic resistance among pathogens of nosocomial infections is becoming increasingly important. In order to improve microbiological monitoring, it is advisable to use methods that allow you to quickly determine the largest number of antibiotic resistance determinants. In this regard, it seems relevant to develop PCR test systems for detecting antibiotic resistance genes, in particular, for screening hospitalized patients and identifying cases of nosocomial infection. **Purpose.** Develop a panel of primers for detection of antibiotic resistance genes using PCR with real-time visualization of results. **Materials and methods.** For the design of specific primers and probes, reference sequences from the databases of the National Center for Biotechnology Information (NCBI) were used. Primer selection and specificity assessment were performed using the NCBI PrimerBlast and Primer3 programs. Primers for PCR amplification of a number of antibiotic resistance genes were tested on strains of *Klebsiella pneumoniae*. These

strains were isolated from the clinical material of intensive care patients with COVID-19 and whole genome sequencing of the strains was carried out with a detailed assessment of the resistome, virulome. The results of whole genome sequencing and multiplex real-time PCR were compared. **Results.** We have developed a set of primers for the detection of antibiotic resistance genes, including carbapenemase, using real-time multiplex PCR. **Conclusion.** The developed panel of primers can be used to screen *Klebsiella pneumoniae* isolates for the presence of resistance genes; further expansion of the spectrum of detected genes and testing of the panel on clinical material is required.

Key words: antibiotic resistance genes, carbapenemases, *Klebsiella*, multiplex polymerase chain reaction, NDM, resistome.

For citation: Mokhov AS, Klimova AD, Azarov DV, Goncharov AE. Panel of primers for evaluation of antibiotic resistance genes with real time detection of results. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(1):72-79. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-72-79.

Список сокращений: БЛРС — бета-лактамаза расширенного спектра, ИСМП — инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие поколений устойчивых к антибиотикам бактерий и их глобальное распространение являются результатом многолетнего неослабевающего давления отбора, вызванного широким использованием антибиотиков в сфере здравоохранения и в животноводстве [1]. Все это приводит к снижению эффективности антибактериальной терапии, а также к росту заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [2], что негативно отражается на сроках госпитализации, стоимости лечения, росте смертности от внутрибольничных инфекций [3]. При этом отмечается снижение темпа создания и внедрения в практику новых антибиотиков [4]. Приоритетный статус разработок в области создания новых антимикробных препаратов получили представители группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды *Enterobacter*) [5, 6], штаммы которых сформировали множественную и экстремальную лекарственную устойчивость, что обуславливает их высокую клиническую и эпидемиологическую значимость как возбудителей ИСМП [7].

Пандемия COVID-19 обострила проблему распространения и циркуляции в стационарах бактерий с множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью. В частности, данные микробиоло-

гического мониторинга, проведенного в отделениях реанимации и интенсивной терапии в ковидных стационарах, продемонстрировали циркуляцию гипервирулентных, мультирезистентных штаммов *K. pneumoniae*. Летальный исход у реанимационных больных часто был ассоциирован с присоединением бактериальной инфекции, в том числе карбапенем-резистентных энтеробактерий [8, 9]. Штаммы энтеробактерий, продуцирующие бета-лактамазу расширенного спектра (БЛРС), наиболее распространены в отделениях интенсивной терапии, неонатальной реанимации и трансплантации. Практические сложности связаны с тем, что стандартные методы оценки чувствительности бактерий к антибиотикам, времязатратны и не определяют конкретный механизм резистентности [10]. Своевременное выявление больных и носителей антибиотикорезистентных штаммов бактерий является важнейшим элементом инфекционного контроля в условиях стационара. В данной связи остается критичным вопрос о создании точных и быстрых методов детекции генов антибиотикорезистентности для целей микробиологического мониторинга и инфекционного контроля.

Цель работы заключалась в разработке панели праймеров для ПЦР-детекции генов антибиотикорезистентности, в том числе карбапенемаз.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании были использованы шесть мультирезистентных штаммов *K. pneumoniae*, охарактеризованных ранее методом полногеномного секвенирования, выделенных из

клинического материала реанимационных пациентов с COVID-19 (NCBI BioProject PRJNA748260, PRJNA788329).

На основании антибиотикограмм и данных полногеномного секвенирования был отобран перечень целевых генов антибиотикорезистентности:

Таблица 1. Последовательности праймеров и зондов для детекции генов антибиотикорезистентности

Table 1. Synthetic oligonucleotide primers for the detection of antibiotic resistance genes

Сет / Set	Ген/семейство генов/ Gene/Gene family	Последовательность 5'–3'/ Primer sequence 5'–3'		Размер ПЦР-продукта (п.о.)/ PCR product size (bp)	Флуорофор/ Fluorophore
1	<i>qnrS</i>	Прямой праймер/ Forward primer	TGATCTCACCTTCACCGCTT	222	ROX
		Обратный праймер/ Reverse primer	TCACACGCACGGAAGCTCTAT		
		Зонд/proba	TGCAAGTTTCCAACAATGCC		
	<i>bla_{SHV}</i>	Прямой праймер/ Forward primer	GATCCACTATCGCCAGCAG	233	FAM
		Обратный праймер/ Reverse primer	CCTCATTCAGTTCCGTTtCCC		
		Зонд/proba	GATTGACTGCCTtTTTGCGC		
	<i>APH(3')-Ia</i>	Прямой праймер/ Forward primer	ATGCCTCTTCCGACCATCAA	173	HEX
		Обратный праймер/ Reverse primer	AcAGGAATCGAATGCAACCG		
		Зонд/proba	TTACTCACCCTGCGaTCCC		
2	<i>Tet(A)</i>	Прямой праймер/ Forward primer	TCATGCTCGGAATGATTGCC	238	ROX
		Обратный праймер/ Reverse primer	TAGATCGCCGTGAAGAGGAG		
		Зонд/proba	GCTACATCCTGCTTGCCtTT		
	<i>bla_{NDM}</i>	Прямой праймер/ Forward primer	AGCAAATGGAACTGGCGAC	213	FAM
		Обратный праймер/ Reverse primer	CCTGCTTGATCCAGTTGAGG		
		Зонд/proba	ACGGTTTGATCGTCAGGGAT		
	<i>bla_{TEM}</i>	Прямой праймер/ Forward primer	GTGCACGAGTGGGTTACATC	172	HEX
		Обратный праймер/ Reverse primer	GAATAGTGTATGCGGCGACC		
		Зонд/proba	TTCTGCTATGTGGYGCGGTA		

3	Sul	Прямой праймер/ Forward primer	GCTGGTGGTTATGCACTCAG	224	ROX
		Обратный праймер/ Reverse primer	TTTGAAGGTTTCGACAGCACG		
		Зонд/proba	GATTTTCTTGAGCCCCGCA		
	AAC(6')-Ib	Прямой праймер/ Forward primer	AGTCGTACGTTGCTCTTGGA	237	FAM
		Обратный праймер/ Reverse primer	CAAACCCCGCTTTCTCGTAG		
		Зонд/proba	GACGGAHGGTGGGAAGAAGA		

qnrS, *bla*_{SHV}, *APH(3')-Ia*, *Tet(A)*, *bla*_{NDM}, *bla*_{TEM}, *Sul*, *AAC(6')-Ib*. Для поиска консервативных участков в последовательностях генов для подбора праймеров и зондов провели множественное выравнивание референсных последовательностей, доступных в NCBI Gene. Дизайн праймеров и зондов проводили с использованием программного обеспечения NCBI PrimerBlast и Primer3. Последовательности праймеров представлены в таблице 1.

Для выделения ДНК был использован комплект реагентов «ДНК-сорб» («Амплисенс», Россия).

Амплификация ДНК проводилась на приборе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США) по следующей программе: первичная денатурация — 95 °C, 3 мин; 45 циклов: 95 °C, 30 сек; 57 °C, 30 сек; 72 °C, 30 сек. Детекцию результатов проводили в режиме реального времени. В работе использовали qPCRmix-HS («Евроген», Россия).

Для определения оптимальной температуры отжига праймеров мы провели моноплексные реакции ПЦР с использованием температурного градиента 55–65 °C, также мы выбрали оптимальную продолжительность предварительной денатурации и каждого шага цикла ПЦР. В последующем мы выбрали соотношение праймеров и зондов для мультиплексной real-time ПЦР, используя результаты, полученные при проведении моноплексных реакций ПЦР.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе, на основании данных микробиологического мониторинга и полногеномного секвенирования репрезентативных штаммов, которые циркулируют в стационарах, оказывающих медицинскую помощь пациентам с COVID-19, нами был определен перечень генов-мишеней для создания панели праймеров. В качестве модельно-

го организма использовали штаммы *K. pneumoniae*, которые обладают множеством генов антибиотикорезистентности. Данный микроорганизм был выбран в связи с широким распространением в ковидных стационарах и обострением проблемы, связанной с его распространением [11].

В связи с широким распространением и клинической значимостью мультиантибиотикорезистентных штаммов клебсиелл и других грамотрицательных бактерий, для формирования панели праймеров нами были выбраны следующие гены/семейства генов: *qnrS*, *bla*_{SHV}, *APH(3')-Ia*, *Tet(A)*, *bla*_{NDM}, *bla*_{TEM}, *Sul*, *AAC(6')-Ib*.

Гены семейств *bla*_{SHV}, *bla*_{TEM} и ген *bla*_{NDM} являются генетическими детерминантами резистентности к β-лактамам. На β-лактамы антибиотики — пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы приходится примерно две трети от всех назначаемых антибиотиков [12]. Ген *bla*_{NDM} кодирует металло-β-лактамазу, способную гидролизовать большинство β-лактамов антибиотиков. Эти препараты используются в качестве терапии первой линии при тяжелых инфекциях и для лечения полирезистентных грамотрицательных бактериальных инфекций. Бета-лактамазы TEM представляют собой одно из наиболее клинически значимых семейств бета-лактамаз. Первый из обнаруженных в этой группе, TEM-1 гидролизует ранние цефалоспорины, в дополнение ко многим пенициллинам [13, 14]. TEM-3 была первой из β-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС), которые имеют увеличенный субстратный спектр, включая цефалоспорины третьего поколения. Также были отобраны генетические маркеры резистентности к аминогликозидам — *aph(3)-Ia* [15], тетрациклином — *tet(A)* [16], фторхинолонам — *aac(6')-Ib*, сульфонидам — *Sul* [17] и к хинолонам — плазмид-опосредованные гены устойчивости *qnrS* [18].

Таблица 2. Сравнение результатов детекции генов антибиотикорезистентности

Table 2. Resistance genes identified in the working collection as a result of real-time PCR

Изолят/Isolate	Сравнение результатов Секвенирование/ПЦР/Comparison of results Sequencing/PCR							
	<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{SHV}	APH(3')- Ia	AAC(6')- Ib	Tet(A)	qnrS	Sul	<i>bla</i> _{NDM}
4893	+/+	+/+	-/-	+ /+	+ /+	+ /+	+ /+	+/-
5085	+/+	+/+	-/-	+/+	+ /+	+ /+	+ /+	+ /+
4774	-/-	+/+	+ /+	+/-	-/-	+ /+	+ /+	+/+
083	+/+	+/+	-/-	+/+	-/-	+ /+	+/-	+/+
387	+/-	+/+	-/-	+/-	-/-	-/-	-/-	-/-
390	+/+	+/+	-/-	+/-	-/-	+ /+	+/-	+/+
446	+/-	+/-	-/-	-/-	-/-	+ /+	+/-	+/-
Чувствительность/ Sensitivity	0,67	1	1	0,75	1	1	0,75	0,67
Специфичность/ Specificity	1	1	1	1	1	1	1	1

В результате проведенной апробации real-time ПЦР были получены результаты, представленные в таблице 2.

В ходе апробации праймеров неспецифической амплификации с человеческой ДНК не наблюдалось. Показатели чувствительности и специфичности ПЦР-детекции относительно данных полногеномного секвенирования оказались достаточно высокими и составили от 0,67 до 1.

В развитие проекта планируются дополнительные исследования, направленные на оценку разрешающей способности данной панели, тестирование на большем количестве изолятов, апробация панели на клиническом материале и/или смывах с объектов внешней среды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами разработан набор праймеров для ПЦР-детекции генов антибиотикорезистентности. Разработка панели для выявления генов антибиотикорезистентности является перспективным направлением. Внедрение молекулярно-генетических методов детекции детерминант антибиотикорезистентности в рутинную практику позволит усовершенствовать микробиологический мониторинг мультиантибиотикорезистентных штаммов бактерий в условиях стационара.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated that there is no potential conflict of interest.

Финансирование / Funding

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение № 075-15-2022-302 (20.04.2022). / Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Agreement No. 075-15-2022-302 (04/20/2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Davies J. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance / J. Davies, D. Davies. Microbiology and Molecular Biology reviews. Microbiol Mol Biol Rev. 2010. Vol. 74. №. 3. P. 417-33. DOI: 10.1128/MMBR.00016-10.
2. Vinogradova KA. Resistance of microorganisms to antibiotics: resistome, its volume, diversity and development. / K. A. Vinogradova, V. G. Bulgakov, A. N. Polin, P. A. Kogevin. Antibiotics and Chemotherapy. 2013. No. 58. P. 38–41. In Russian [Виноградова К.А. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам: резистома, ее объем, разнообразие и развитие / К. А. Виноградова, В. Г. Булгакова, А. Н. Полин, П. А. Кожевин. Антибиотики и химиотерапия. 2013. № 58. С. 38–41.]

3. Pendleton JN. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens / S. P. Gorman, B. F. Gilmore. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2013. Vol. 11, № 3. P. 297–308. DOI: 10.1586/eri.13.12.
4. Namazova-Baranova L.S. Antibiotic resistance in the modern world / L. S. Namazova-Baranova, A. A. Baranov. *Pediatric Pharmacology.* 2017. No. 14 (5). S. 341–354. In Russian [Намазова-Баранова Л.С. Антибиотикорезистентность в современном мире / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов. *Педиатрическая фармакология.* 2017. № 14 (5). С. 341–354.]
5. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *The Journal of infectious diseases.* 2008. Vol. 197. № 8. P. 1079–1081.
6. Shrivastava SR. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics / S. R. Shrivastava, P. S. Shrivastava, J. Ramasamy. *Journal of Medical Society.* 2018. Vol. 32. № 1. C. 76. DOI: 10.4103/jms.jms_25_17.
7. Detection of the *sul2-strA-strB* gene cluster in an ice core from Dome Fuji Station, East Antarctica / R. Aec, J. Nodac, Y. I. Iizukad, et al. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2019. Vol. 17. P. 72–78. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.11.005.
8. Characteristics of hypervirulent multi-antibiotic resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients with severe COVID-19 / A. E. Goncharov, D. V. Azarov, A. S. Mokhov, et al. *Infectious Diseases.* 2022. V. 20, No. 2. S. 33–40. In Russian [Характеристика гипервирулентных мультиантибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* у стационарных пациентов с тяжелым течением COVID-19 / А. Е. Гончаров, Д. В. Азаров, А. С. Мохов и др. *Инфекционные болезни.* 2022. Т. 20, № 2. С. 33–40.]
9. Mokhov AS. Hospital strains of nosocomial pathogens with extreme resistance to antibiotics: the impact of the COVID-19 pandemic / A. S. Mokhov, L. A. Kraeva, E. A. Lebedeva, et al. *Bulletin of hematology.* 2022. V. XVIII, No. 1. P. 4. In Russian [Мохов А.С. Госпитальные штаммы нозокомиальных патогенов с экстремальной устойчивостью к антибиотикам: влияние пандемии COVID-19 / А. С. Мохов, Л. А. Краева, Е. А. Лебедева и др. *Вестник гематологии.* 2022. Т. XVIII, № 1. С. 48.]
10. Antibiotic resistance in the hospital: are we in control? / S. V. Yakovlev, D. N. Protsenko, T. V. Shakhova, et al. *Antibiotics and chemotherapy.* 2010. V. 55. No. 1–2. S. 50–58. In Russian [Антибиотикорезистентность в стационаре: контролируем ли мы ситуацию? / С. В. Яковлев, Д. Н. Проценко, Т. В. Шахова и др. *Антибиотики и химиотерапия.* 2010. Т. 55. № 1–2. С. 50–58.]
11. Spread of multi-antibiotic-resistant pathogens associated with medical care in hospitals for the treatment of patients with COVID-19 / A. E. Goncharov, L. P. Zueva, A. S. Mokhov, et al. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2021. V. 20, No. 2. S. 68–73. In Russian [Распространение мультиантибиотикорезистентных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в стационарах для лечения пациентов с COVID-19 / А. Е. Гончаров, Л. П. Зуева, А. С. Мохов и др. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2021. Т. 20, № 2. С. 68–73.]
12. Rezazadeh M. Plasmid-Mediated Quinolone-Resistance (*qnr*) Genes in Clinical Isolates of *Escherichia coli* Collected from Several Hospitals of Qazvin and Zanjan Provinces, Iran. / M. Rezazadeh, H. Baghchesaraei, A. Peymani. *Osong Public Health Res Perspect.* 2016; 7(5):307–312. DOI: 10.1016/j.phrp.2016.08.003.
13. Lachmayr KL. Anthropogenically induced reservoirs of antibiotic resistance: the case of Massachusetts Bay. Doctoral dissertation. Harvard School of Public Health, 2007.
14. Matthew M. Plasmid-mediated beta-lactamases of Gram-negative bacteria: properties and distribution. *J Antimicrob Chemother.* 1979 Jul;5(4):349–58. DOI: 10.1093/jac/5.4.349.
15. Medeiros AA. Beta-lactamases. *Br Med Bull.* 1984 Jan;40(1):18–27. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a071942.
16. Evaluation of phenotypic and genotypic patterns of aminoglycoside resistance in the Gram-negative bacteria isolates collected from pediatric and general hospitals / L. Azimi, S. Armin, H. Samadi Kafil, et al. *Mol Cell Pediatr.* 2022 Feb 4;9(1):2. DOI: 10.1186/s40348-022-00134-2.
17. The Prevalence of *tet(A)* and *tet(M)* Tetracycline Resistance Genes in Municipal Wastewater / J. Hubeny, M. Buta, W. Zieliński, et al. *Journal of Ecological Engineering.* 2019;20(10):1–6. DOI:10.12911/22998993/112714.
18. Antunes P. Dissemination of sulfonamide resistance genes (*sul1*, *sul2*, and *sul3*) in Portuguese *Salmonella enterica* strains and relation with integrons / P. Antunes, J. Machado, J. C. Sousa, L. Peixe. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Feb;49(2):836–9. DOI: 10.1128/AAC.49.2.836-839.2005.

Информация об авторах:

Мохов Алексей Сергеевич, научный сотрудник лаборатории инновационных методов микробиологического мониторинга НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»;

Климова Алина Дмитриевна, бакалавр, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Институт биомедицинских систем и биотехнологий;

Азаров Даниил Валерьевич, заведующий лабораторией инновационных методов микробиологического мониторинга НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»;

Гончаров Артемий Евгеньевич, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории инновационных методов микробиологического мониторинга НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Author information:

Mokhov Aleksey S., Researcher, Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring, Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Klimova Alina D., bachelor, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University. Institute of Biomedical Systems and Biotechnologies,

Azarov Daniil V., Head of the Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring, Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Goncharov Artemy E., Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring, Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616.721+616.72-002.77-085

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АУТОПРОБИОТИКОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА

Артемов И. А.^{1, 2}, Ермоленко Е. И.¹, Котылева М. П.¹,
Гладышева Н. П.¹, Цапиева А. Н.¹, Гайдукова И. З.^{3, 4},
Чудинов А. Л.³, Суворов А. Н.¹, Маслянский А. Л.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Научно-образовательный центр «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Артемов Илья Андреевич,
НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия
микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр
персонализированной медицины» ФГБНУ
«ИЭМ»,
ул. Академика Павлова, д. 12, Санкт-
Петербург, Россия, 197376.
E-mail: iliartilia@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 12.01.2023
и принята к печати 24.01.2023.

РЕЗЮМЕ

Спондилоартриты (СпА) — группа хронических воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, при которых страдает осевой скелет и наблюдаются внеаксиальные проявления, в том числе воспалительные заболевания кишечника. При рассматриваемой патологии часто возникают нарушения кишечного микробиома. Также дисбиоз кишечника может быть усилен проводимой терапией. Целью исследования являлась оценка эффективности введения аутопробиотиков на фоне базисной противовоспалительной терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).

Больные СпА, получавшие терапию НПВС, были разделены на две группы. Одна группа дополнительно к основной терапии получала аутопробиотическую закваску на основе индигенных *Enterococcus faecium* (группа А). Вторая группа получала только среду Surgo, являющуюся основой для приготовления аутопробиотика (группа S). В группе

А после терапии в большей степени по сравнению с группой S наблюдалось уменьшение выраженности болевого синдрома, диспепсических явлений. При помощи ПЦР-РВ в группе А не выявлены существенные изменения микробиоценоза кишечника за исключением увеличения содержания *Enterobacter* spp. и снижения популяции лактобацилл. Особенностью изменений в группе S являлось уменьшение общей бактериальной массы, содержания бактероидов, фекалибактерий и энтеробактера, увеличение количества метанобревибактера. В группе А было обнаружено только восстановление количественного содержания лактобацилл, коррелирующего со снижением концентрации IL-10 в сыворотке крови.

Доказана эффективность использования аутопробиотических энтерококков как элемента комплексной терапии СпА, приводящего к уменьшению выраженности симптомов заболевания, нивелированию диспепсических симптомов и нарушений микробиоты кишечника.

Ключевые слова: бактероиды, лактобациллы, микробиота, НПВС, спондилоартрит, IL-10.

For citation: Артемьев И.А., Ермоленко Е.И., Котылева М.П., Гладышева Н.П., Цапиева А.Н., Гайдукова И.З., Чудинов А.Л., Суворов А.Н., Маслянский А.Л. Использование аутопробиотиков при комплексной терапии аксиального спондилоартрита. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(1):80-97. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-80-97.

USE OF AUTOPROBIOTICS IN THE COMPLEX THERAPY OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Artemev I. A.^{1, 2}, Ermolenko E. I.¹, Kotyleva M. P.¹, Gladysheva N. P.¹, Tsapieva A. N.¹, Gaydukova I. Z.^{3, 4}, Chudinov A. L.³, Suvorov A. N.¹, Maslyansky A. L.^{1, 2}

¹ Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Clinical rheumatological hospital No 25", Saint Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Artemev Ilya A.,
Institute of Experimental Medicine,
Academician Pavlov str., 12, Saint
Petersburg, Russia, 197376.
E-mail: iliartilia@yandex.ru

Received 12 January 2023; accepted 24 January 2023.

ABSTRACT

Spondyloarthritis (SpA) is a group of chronic inflammatory diseases of the musculoskeletal system involving of the axial skeleton and extra-articular manifestations such as inflammatory bowel diseases. Some violations of the intestinal microbiome often occur during the course of spondyloarthritis. Also, intestinal dysbiosis can be enhanced by ongoing therapy. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of combined therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and autoprobiotics supplementation.

SpA patients treated with NSAID were divided into two groups: group A which took autoprobiotic based on indigenous culture of *Enterococcus faecium*, and group S which took only Supra medium, which is the basis used for making of autoprobiotic. Reducing of pain intensity, dyspeptic phenomena were observed to a greater extent in group A compared to group S. PCR-RT testing revealed no significant changes in intestinal microbiocenosis in patients with SpA, except of a decrease in the *Lactobacillus* population, which was restored only in group A. A feature of the changes in group S was a decrease in the total bacterial mass, amounts of *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Enterobacter* and expansion of *Methanobrevibacter* population. The tendency to restore the quantitative content of *Lactobacillus*, correlating with a decrease of IL-10 concentration, was found only in group A.

In our study the effectiveness of enterococcal autoprobiotic supplementation as an element of complex therapy of patient suffering from SpA has been proven. The use of an autoprobiotic leads to a decrease in the severity of the symptoms of the disease, the leveling of dyspeptic symptoms and microbiota disorders.

Key words: Bacteroides, IL-10, Lactobacillus, microbiota, NSAIDs, spondyloarthritis.

For citation: Artemev IA, Ermolenko EI, Kotyleva MP, Gladysheva NP, Tsapieva AN, Gaydukova IZ, Chudinov AL, Suvorov AN, Maslyansky AL. Use of autoprobiotics in the complex therapy of axial spondyloarthritis. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(1):80-97. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-80-97.

Список сокращений: аксСпА — аксиальный спондилоартрит, АС — анкилозирующий спондилит, БПВБ — базисный противовоспалительный препарат, ВЗК — воспалительное заболевание кишечника, КОЕ — колониеобразующие единицы, МРТ — магнитно-резонансная томография, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, нр-аксСпА — нерентгенографический аксиальный спондилоартрит, перСпА — периферический спондилоартрит, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, р-аксСпА — рентгенографический аксиальный спондилоартрит, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СпА — спондилоартрит, СРБ — С-реактивный белок, СРК — синдром раздраженного кишечника, УПБ — условно-патогенные бактерии, ФНО —

фактор некроза опухоли, ФППП — функциональный персонифицированный пищевой продукт, ФТМ — фекальная трансплантация микробиоты, ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, IL — interleukin, LEI — Leeds Enthesitis Index, MASES — Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, SPARCC — Spondyloarthritis Research Consortium of Canada index.

ВВЕДЕНИЕ

Спондилоартриты (СпА) — группа хронических воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, имеющих общие клинические, генети-

ческие и патофизиологические особенности с распространенностью среди популяции от 0,2 до 1,6 % населения [1]. Современная классификация СпА разделяет заболевания на две группы, основываясь на клинических проявлениях: при аксиальном спондилоартрите (аксСпА) наблюдается изолированное вовлечение аксиального (осевого) скелета, проявляющееся болью воспалительного характера в спине, при периферическом спондилоартрите (перСпА) происходит поражение периферических суставов в виде моно-/олигоартрита, дактилита [2]. В свою очередь, аксиальный спондилоартрит подразделяется на нерентгенографический аксСпА (нр-аксСпА), при котором признаки сакроилиита визуализируются при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ), и рентгенографический аксСпА (р-аксСпА) или анкилозирующий спондилит (АС) с четкими рентгенологическими признаками сакроилиита. Назначение патогенетической терапии пациентам с аксСпА препятствует развитию выраженных структурных изменений в опорно-двигательном аппарате, приводит к значимому улучшению качества жизни и предотвращает инвалидизацию трудоспособного населения.

За последние несколько десятилетий в исследованиях, посвященных изучению патогенеза СпА, выявляется нарушение микробного представительства микробиоты кишечника у пациентов, страдающих аксСпА [3]. В свою очередь, дисбактериоз кишечника в совокупности с определенными геномными изменениями, участвующими в поддержании гомеостаза иммунной системы кишечника, определяют развитие субклинического (микроскопического) воспаления в толще стенки кишки [3, 4]. Современные данные о клеточно-молекулярных механизмах патогенеза СпА позволяют выдвинуть гипотезу о концепции «болезни барьерного органа», как доклинической стадии развития заболеваний, входящих в группу СпА, в основе которой «лежит нарушение иммунной толерантности к аутологичной синантропной микробиоте у генетически предрасположенных лиц» [5]. При спондилоартрите отмечены изменения микробиоты кишечника в виде снижения биоразнообразия и увеличения представительства *Ruminococcus gnavus*, *Dialister* spp. [6, 7]. Также отмечено снижение содержания бактерий, относящихся к родам *Akkermansia*, *Ruminococcus* и *Pseudobutyrvibrio* [8]. Экспериментальные и клинические данные указывают на определяющее влияние бактериальных метаболитов, продуцируемых микробиотой кишечника, на состояние проницаемости кишечной стенки и соотношение субпопуляций Т-хелперных (Th) и Т-регулятор-

ных (T-reg) клеток в стенке кишечника. Имеются сообщения о некоторых видах микроорганизмов, например, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, определяющих направленность иммунного ответа по Th17 пути [9], что, предположительно, является важнейшим компонентом патогенеза заболеваний группы спондилоартритов. Таким образом, одним из возможных методов терапии пациентов с активным аксСпА является количественная и качественная модификация сообществ кишечных бактерий, а также и их метаболитов, как возможный способ прямого или косвенного модулирования иммунного ответа у пациента.

В настоящее время существуют несколько способов коррекции микробного представительства кишечника: пробиотики, пребиотики и фекальная микробная трансплантация (ФМТ). Однако каждый из них не всегда бывает эффективным [10]. Использование одного из наиболее перспективных из рассматриваемых средств, ФТМ, основанной на полной или частичной замене микробиоты реципиента введением фекальных проб условно здорового донора, продемонстрировало убедительные результаты в рамках клинических исследований на пациентах с псевдомембранозным колитом и воспалительными заболеваниями кишечника [11–14]. Однако в недавно опубликованном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по ФТМ у пациентов с псориатическим артритом не было найдено различий в терапевтической эффективности между экспериментальной группой и группой контроля [15]. Недостатком ФТМ являются нетаргетное воздействие на микробиом, трудность подбора здоровых доноров, а также сложность рандомизации данных, учитывая индивидуальные различия состава кишечных микробиоценозов как у доноров, так и у реципиентов ФМТ.

Способ, основанный на использовании штаммов собственных бактерий человека с целью коррекции дисбиотических состояний, может служить альтернативой ФМТ. Данный метод персонифицированной микробной терапии предполагает выделение индигенных штаммов *Enterococcus faecium*, их генетический анализ, приготовление на основе непатогенных энтерококков функционального персонифицированного пищевого продукта (ФППП) и его введение *per os* в концентрациях, рекомендованных для пробиотиков [16, 17]. Рассматриваемый подход способствует коррекции нарушений микробного биоценоза кишечника, что продемонстрировано в исследованиях на лабораторных животных [18]. Впоследствии данная технология была успешно применена при терапии синдрома раздраженного

кишечника (СРК) и коррекции дисбиоза кишечника после использования антибиотиков [19]. Известно, что как селективные, так и неселективные нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), используемые при терапии СпА, могут влиять на состав кишечной микробиоты у животных и человека [20]. Поэтому аутопробиотики, обеспечивающие коррекцию нарушений кишечного микробиоценоза, могут рассматриваться как дополнительный компонент терапии СпА.

ЦЕЛЬ

Целью данного исследования являлась оценка эффективности введения аутопробиотиков в виде ФППП на фоне базисной противовоспалительной терапии активного аксСпА при помощи НПВС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

В исследование включены пациенты с нр-аксСпА и р-аксСпА, вне зависимости от носительства гена HLA-B27, с умеренной или высокой активностью основного заболевания, несмотря на постоянную базисную терапию НПВС. Набор пациентов осуществлялся в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с июня 2021 года по сентябрь 2022 года в соответствии с критериями включения и невключения.

В рандомизированное исследование было включено 20 человек с нр-аксСпА и р-аксСпА, из исследования выбыли по парамедицинским причинам 3 человека. Мужчины — 47,1 %, женщины — 52,9 %. Медиана возраста участников составила 36 (27,85) лет. Среди них носительство гена HLA-B27 выявлено у 15 пациентов, что составило 76,4 %. У 47,1 % пациентов (n = 8) верифицирован р-аксСпА, у 52,9 % (n = 9) — нр-аксСпА. У 41,2 % исследуемых (n = 7) было выявлено изолированное поражение позвоночника, у остальных 58,8 % пациентов (n = 10) в патологический процесс были вовлечены также и периферические суставы.

Критерии включения: 1) диагностированный нр-аксСпА, соответствующий критериям ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) 2009 года, или диагностированный АС, согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984; 2) возраст 18–65 лет; 3) средняя или высокая активность основного заболевания по индексам Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) и The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS); 4) наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: 1) наличие иного ревматологического заболевания; 2) текущая высокая активность заболевания, требующая немедленного изменения лечения или имеющая противопоказания к плацебо-контролируемой терапии в течение 12 месяцев; 3) верифицированные ВЗК, целиакия, пищевая аллергия, лактазная недостаточность или другие кишечные заболевания; 4) наличие тяжелых соматических заболеваний (онкологических болезней, заболеваний почек, печени и др.), хронических болезней в стадии декомпенсации (сахарный диабет и др.) или тяжелых острых и хронических инфекций (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис, туберкулез); 5) наличие проведенной биологической терапии в течение предшествующих 6 месяцев до включения в исследование; 6) использование базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (сульфосалазин, лефлуномид и др., за исключением метотрексата) в течение 3 месяцев до включения; 7) системные и/или локальные (внутрисуставные) инъекции стероидов в течение 3 месяцев до включения; 8) прием антибактериальных препаратов в течение 3 месяцев до включения; 9) беременные или кормящие женщины; 10) отказ пациента от участия в исследовании.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. В. А. Алмазова. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Изготовление аутопробиотиков

Методика изготовления аутопробиотиков на основе непатогенных *Enterococcus faecium*, выделенных из фекалий, разработана ранее [17]. Пробы фекалий для приготовления аутопробиотика были взяты у пациентов за 14 дней до начала проведения терапии. Все выделенные культуры аутопробиотических энтерококков были идентифицированы до вида и исследованы на наличие генов патогенности. Непатогенные *E. faecium*, выделенные от пациентов, выращенные на среде Supro (Supro Plus 2640 DS, Solae, Belgium, концентрация 40 г/л), послужили основой для создания аутопробиотика, персонифицированного функционального пищевого продукта.

Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Пациенты случайным образом были разделены на две группы: А — принимающие аутопробиотик, и S — получавшие соевый продукт Supro Plus 2640 DS.

На протяжении всего периода исследования больные находились под наблюдением врача-ревматолога. Определялась активность заболевания на основании данных композитных индексов

BASDAI, ASDAS, проводились подсчеты числа болезненных суставов (ЧБС), числа припухших суставов (ЧПС), оценка индексов энтезитов (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada index (SPARCC), Leeds Enthesitis Index (LEI)). Также пациенты получали консультацию гастроэнтеролога в начале терапии, а также дважды после: через 5 и 10 дней от старта терапии. Пациенты вели ежедневные дневники в течение приема экспериментального препарата.

Лабораторные методы

Всем пациентам было проведено стандартное лабораторное обследование (клинический анализ крови, СОЭ, СРБ). Исследование клинического анализа крови выполнялось на гематологическом анализаторе Mindray BC-5500. Определение концентрации СРБ проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Abbott Diagnostics Technologies AS.

Уровень содержания цитокинов: альфа-ФНО, IL-8, IL-10, IL-1 бета, IL-6, IL-18, MCP-1, гамма-интерферона в сыворотке крови определяли при помощи иммуноферментного анализа, используя тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, РФ).

ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентно-мечеными зондами Taqman проводилась на приборе Bio-Rad с использованием тест-системы «Колонофлор Премиум», ООО «АльфаЛаб» (Санкт-Петербург, РФ). Данная методика позволяет оценить общее количество бактерий, а также количество облигатных и условно патогенных представителей микробиоты: *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium difficile*,

Enterococcus spp., *Escherichia coli*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Proteus mirabilis vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp., *Clostridioides difficile*, *Clostridium perfringens*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Methanobrevibacter* spp., *Fusobacteria* sp., *Akkermansia* sp., *Acinetobacter* spp., *Prevotella* spp., *Ruminococcus* spp., *Roseburia* spp., *Prevotella* spp., *Methanobrevibacter* spp., *Streptococcus* spp., *Blautia* spp. и др.

Статистические методы

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS29.0 (IBM, США). Количественные показатели представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (боксплоты включают медиану, 25-й; 75-й перцентили).

Для сравнения количественных показателей применялся критерий Вилкоксона для независимых выборок. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Статистическую обработку данных о концентрации микроорганизмов в кале выполняли после предварительной логарифмической трансформации исходных величин с помощью программы Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, США) с использованием критерия Вилкоксона. Различия между группами считали статистически достоверным при $p < 0,05$. Графики и диаграммы построены в программе Excel 2016. Для каждой группы вычисляли дескриптивные характеристики: частота встречаемости признака (для дискретных признаков), среднее значение показателя (М), минимум, максимум, медиана и квартили для признаков с непрерывным распределением.

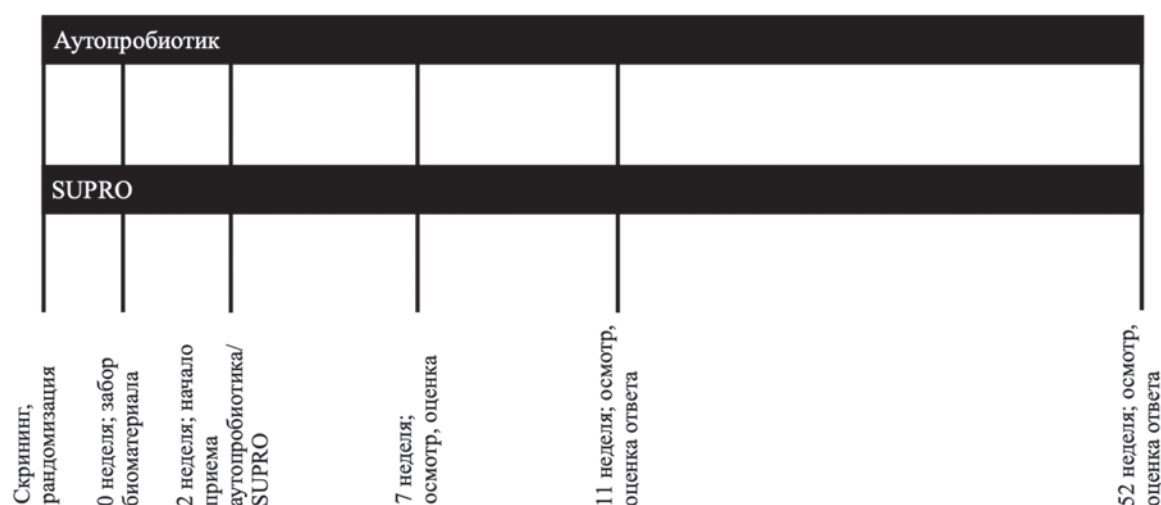


Рис. 1. Дизайн исследования

Поиск корреляций между исследуемыми параметрами осуществляли с помощью теста Спирмена с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Талса, Оклахома, США). Различия при $p < 0,05$ считались достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические и лабораторные данные

Пациенты случайным образом были разделены на две группы: А — принимающие аутопробиотик,

и S — получающие соевый продукт Supro. Результаты основных исследований больных представлены в таблице 1.

Как видно из представленных в таблице данных, существенных отклонений от нормальных значений СОЭ и СРБ выявить не удалось. Обращало на себя внимание только снижение СРБ в сыворотке крови пациентов из группы S (рис. 2).

Не было выявлено разницы в уровне маркеров воспалительной активности в группе аутопробио-

Таблица 1. Результаты клинико-лабораторных исследований больных до и после терапии

Показатель	Аутопробиотик			Supro		
	До терапии	После терапии	p-value	До терапии	После терапии	p-value
СРБ	3,41 [0,16; 26,04]	3,11 [0,31; 31,02]	0,477	2,24 [0,5; 5,6]	0,98 [0,2; 4,08]	0,028*
СОЭ	17 [4; 55]	9 [2; 73]	0,959	10 [2; 20]	9 [2; 16]	0,059
BASDAI	4,8 [1,2; 6,6]	3,8 [0,6; 5,7]	0,004*	4,6 [1,8; 8,3]	2,1 [0,5; 7,9]	0,028*
ASDAS	3,97 [2,08; 5,41]	2,6 [1,4; 5,28]	0,021*	3,02 [2,55; 5,35]	2,03 [1,42; 5,0]	0,028*
ЧБС	1 [0; 3]	1 [0; 2]	0,038*	1 [0; 3]	0 [0; 1]	0,157
ЧПС	0 [0; 2]	0 [0; 2]	1,000	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,317
MASES	1 [0; 9]	0 [0; 8]	0,024*	0 [0; 13]	0 [0; 11]	0,180
SPARCC	0 [0; 12]	0 [0; 11]	0,042*	0 [0; 16]	0 [0; 15]	0,180
LEI	0 [0; 6]	0 [0; 4]	0,059	0 [0; 4]	0 [0; 4]	0,317

Примечание: * - статистически значимые различия в сравнении с исходной точкой.

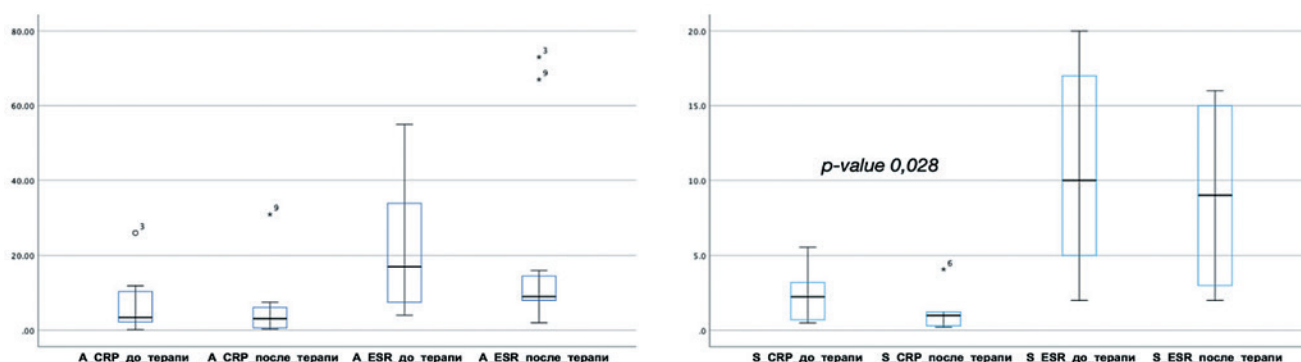


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей маркеров острофазовой активности иммунитета

тика (медиана СРБ до и после терапии 3,41 [0,16; 26,04] и 3,11 [0,31; 31,02] соответственно ($p = 0,477$); медиана СОЭ до и после терапии 17 [4; 55] и 9 [2; 73] соответственно (0,959). Однако достоверное снижение концентрации СРБ было достигнуто в группе контроля (медиана СРБ до и после терапии 2,24 [0,5; 5,6] и 0,98 [0,2; 4,08] соответственно ($p = 0,028$)) (рис. 2).

До описания влияния терапии на основные проявления СпА следует подчеркнуть, что в группе

А метеоризм был выражен в меньшей степени, чем в группе S (рис. 3).

На фоне проводимой терапии отмечается статистически значимое снижение активности акс-СпА как в группе аутопробиотика, так и в группе Supro (рис. 4); медиана индекса BASDAI до и после терапии в группе аутопробиотика составила 4,8 [1,2; 6,6] и 3,8 [0,6; 5,7] соответственно ($p = 0,004$), а группе контроля — 4,6 [1,8; 8,3] и 2,1 [0,5; 7,9] соответственно ($p = 0,028$).

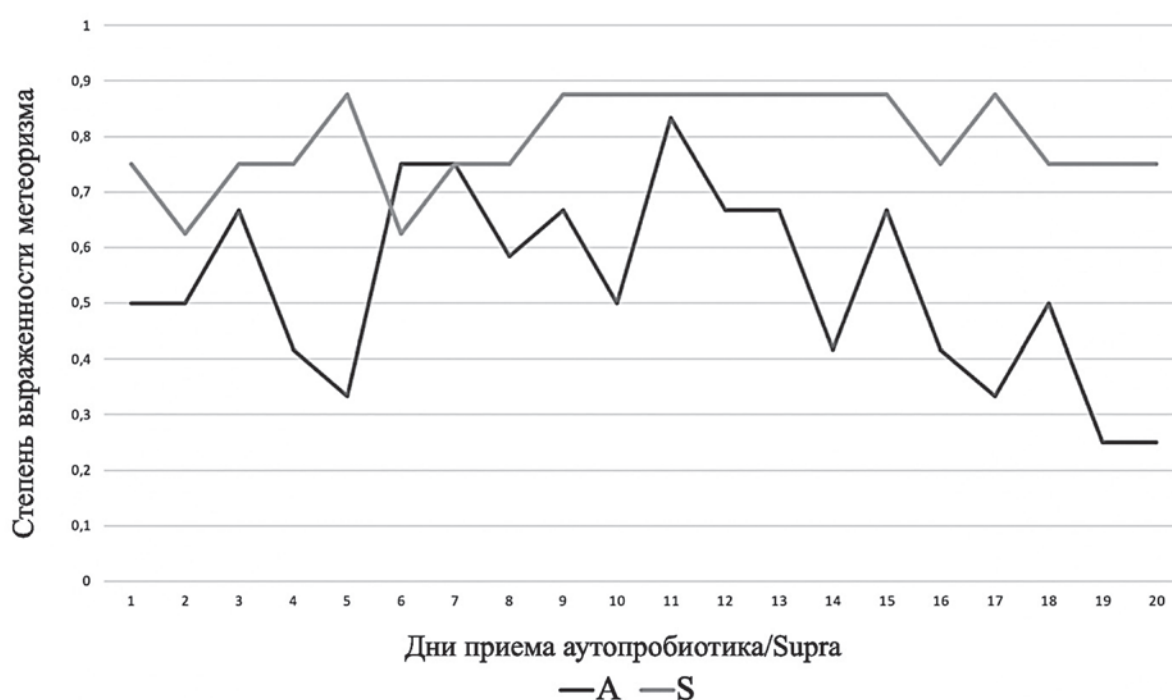


Рис. 3. Динамика изменений выраженности метеоризма у больных спондилоартритом в период терапии

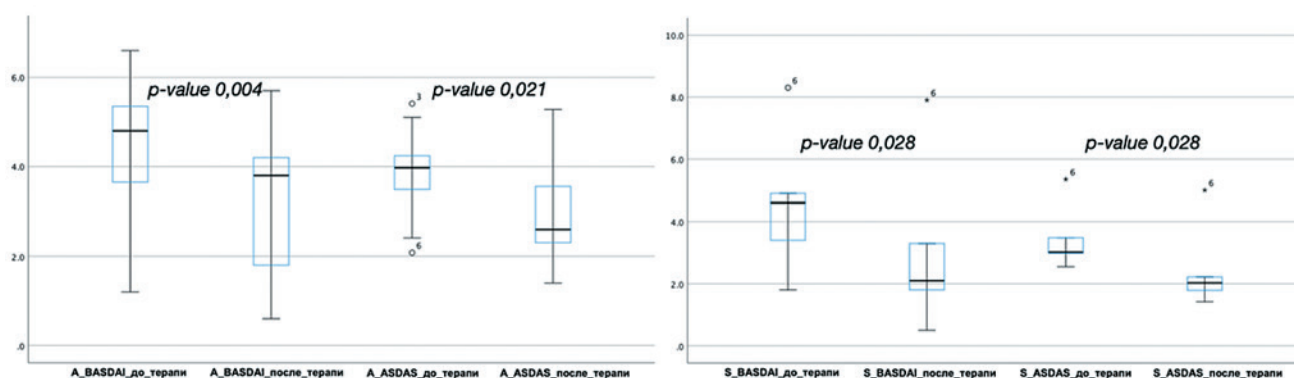


Рис. 4. Динамика изменений клинической активности спондилоартрита по данным композитных индексов BASDAI и ASDAS в группах терапии аутопробиотиком и Supro

Схожие изменения обнаружены и при расчете медианы индекса ASDAS: 3,97 [2,08; 5,41] до терапии и 2,6 [1,4; 5,28] после терапии в группе пациентов, принимающих аутопробиотик ($p = 0,021$), а также 3,02 [2,55; 5,35] до терапии и 2,03 [1,42; 5,0] после терапии в группе контроля ($p = 0,028$). При исследовании индексов энтезитов и определении ЧБС и ЧПС, отмечено статистически значимое снижение ЧБС (медиана ЧБС до и после терапии 1 [0; 3] и 1 [0; 2] соответственно ($p = 0,038$)) и индексов энтезитов (медиана индекса MASES до и после терапии 1 [0; 9] и 0 [0; 8] соответственно ($p = 0,024$); медиана индекса SPARCC до и после терапии 0 [0;

12] и 0 [0; 11] соответственно ($p = 0,042$)) в группе аутопробиотика. В свою очередь, данных изменений не было выявлено в группе контроля (рис. 5).

Исследование микробиоты кишечника

Исследование кишечной микробиоты при помощи ПЦР-РВ позволило охарактеризовать количественное содержание 32 маркерных бактерий, содержание которых, по данным литературы, существенно меняется при дисбиотических состояниях, обусловленных различными эндогенными и экзогенными причинами. Все анализы проводили, сопоставляя полученные данные с нормальными пока-

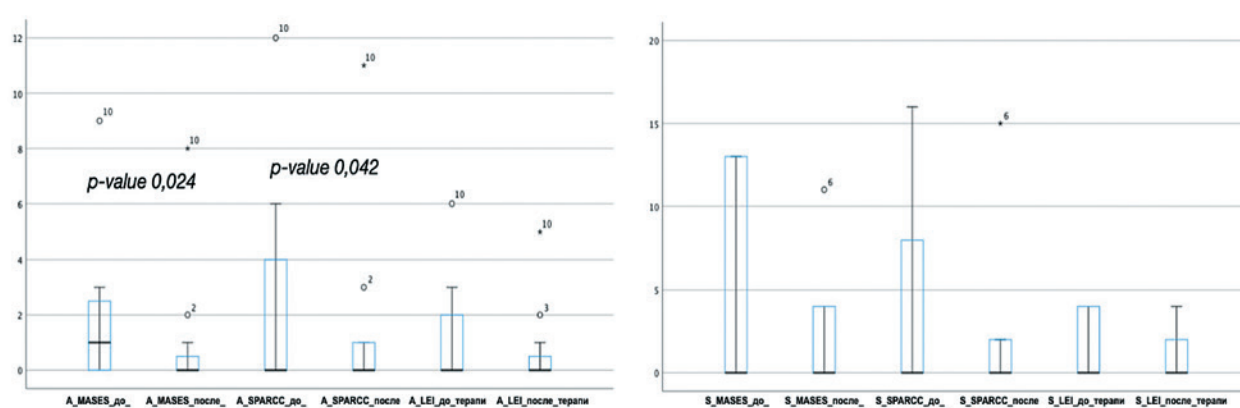


Рис. 5. Динамика изменений индексов энтезитов MASES, SPARCC, LEI в группах терапии аутопробиотиком и Supro

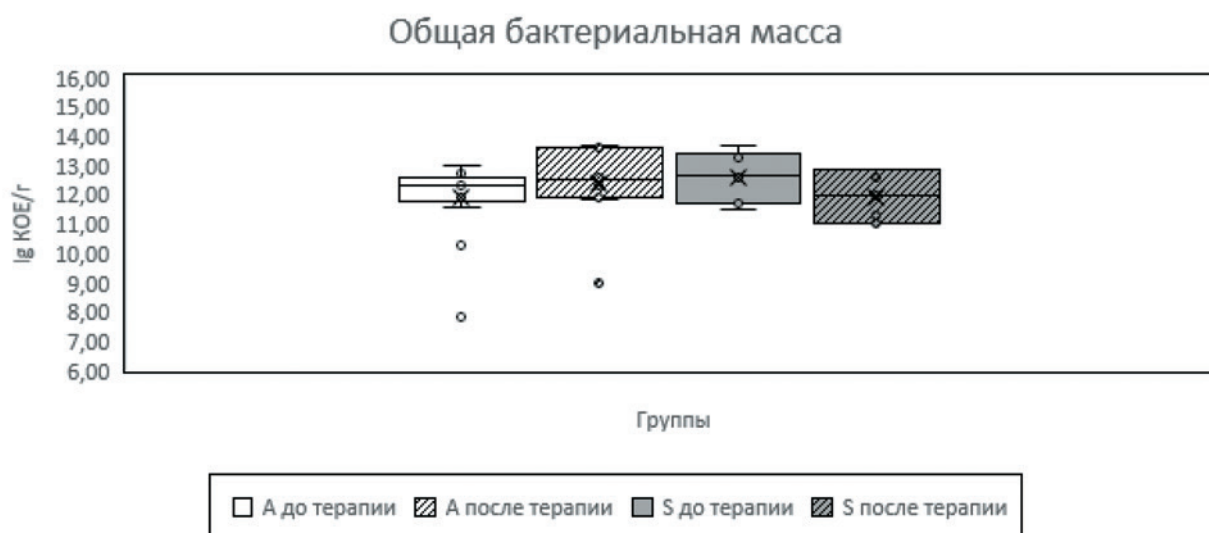


Рис. 6. Общая бактериальная масса до и после терапии больных спондилоартритом
Примечание: результаты представлены в виде боксплота. Медиана — на боксплоте; х — среднее значение. Серым цветом выделены границы нормы для общей бактериальной массы в кишечной микробиоте для здоровых людей — не более 12 lg КОЕ/г.

зателями, характерными для здоровых людей. Эти данные были предоставлены фирмой-изготовителем тест-системы (ООО «АльфаЛаб»).

Все исследуемые группы по медианной оценке общей бактериальной массы (рис. 6) соответствова-

ли диапазону, установленному для здоровых людей (не более 12 lg КОЕ/г). В то же время выявлено статистически достоверное ($p = 0,027$) снижение общей бактериальной массы в группе S после терапии относительно группы S до терапии.

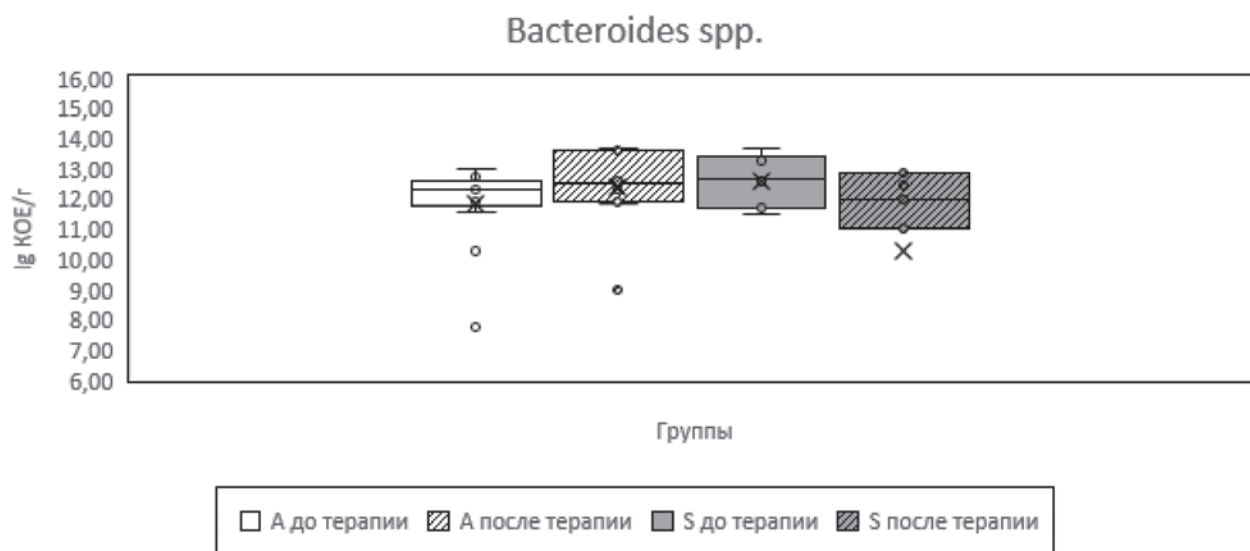


Рис. 7. Содержание *Bacteroides* spp. (*B. fragilis* группа) до и после терапии больных спондилоартритом

Примечание: результаты представлены в виде боксплота. Медиана — на боксплоте; x — среднее значение. Серым цветом выделены границы нормы для *Bacteroides* spp. в кишечной микробиоте для здоровых людей — 9–12 lg КОЕ/г.

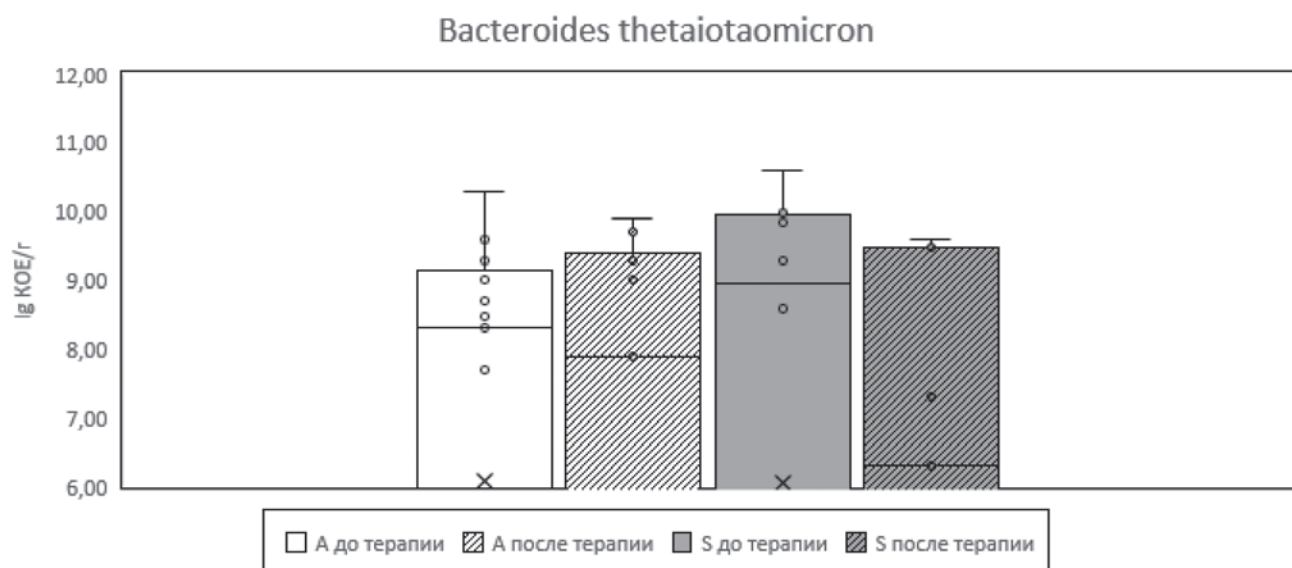


Рис. 8. Содержание *Bacteroides thetaiotaomicron* до и после терапии больных спондилоартритом

Примечание: результаты представлены в виде боксплота. Медиана — на боксплоте; x — среднее значение.

Количественное содержание *Bacteroides* spp. (*B. fragilis* группы) во всех исследуемых группах, кроме группы S, после терапии несколько превышали верхнюю границу нормы для здоровых людей (12 lg КОЕ/г). Отмечено снижение рассматриваемого показателя после терапии без использования аутопробиотиков ($p = 0,027$) (рис. 7).

В группе S количественное содержание *Bacteroides thetaiotaomicron* снижалось ($p = 0,043$). (рис. 8).

Содержание *Faecalibacterium prausnitzii* во всех группах входило в диапазон нормы, установленной для здоровых людей (рис. 9). В группе S значения этого показателя снижались ($p = 0,017$).

В группе S до терапии содержание *Enterobacter* spp. превышало верхнюю границу нормы. Остальные группы по этому показателю входили в диапазон нормы (рис. 10). После терапии НПВС без использования аутопробиотика частота встречае-

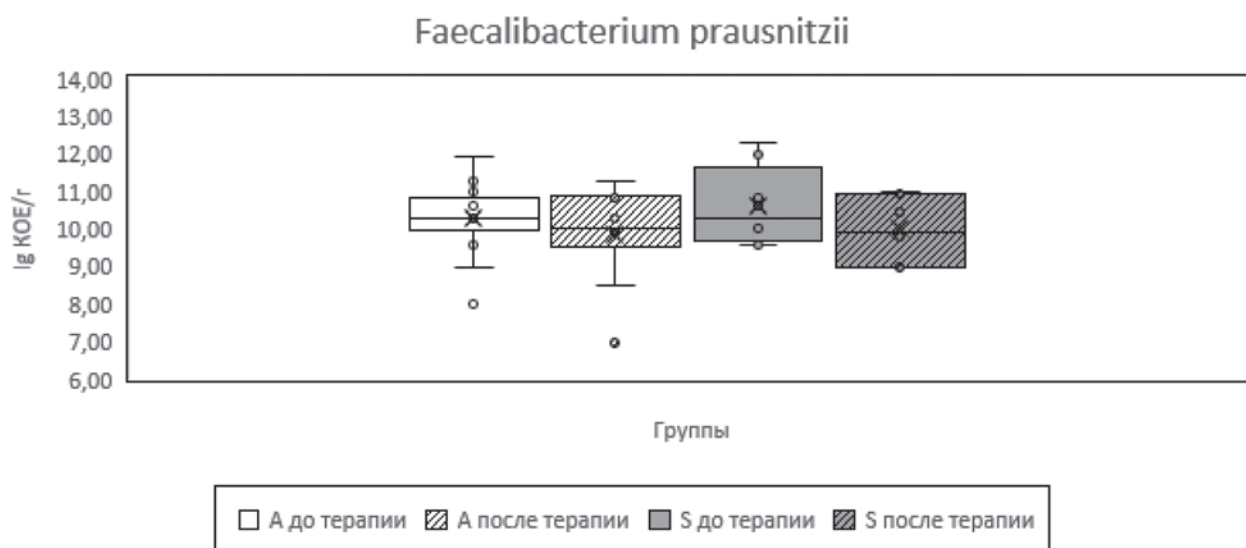


Рис. 9. Содержание *Faecalibacterium prausnitzii* до и после терапии больных спондилоартритом

Примечание: результаты представлены в виде боксплота. Медиана — на боксплоте; х — среднее значение. Серым цветом выделены границы нормы *F. prausnitzii* в кишечной микробиоте для здоровых людей — 8–11 КОЕ/г.

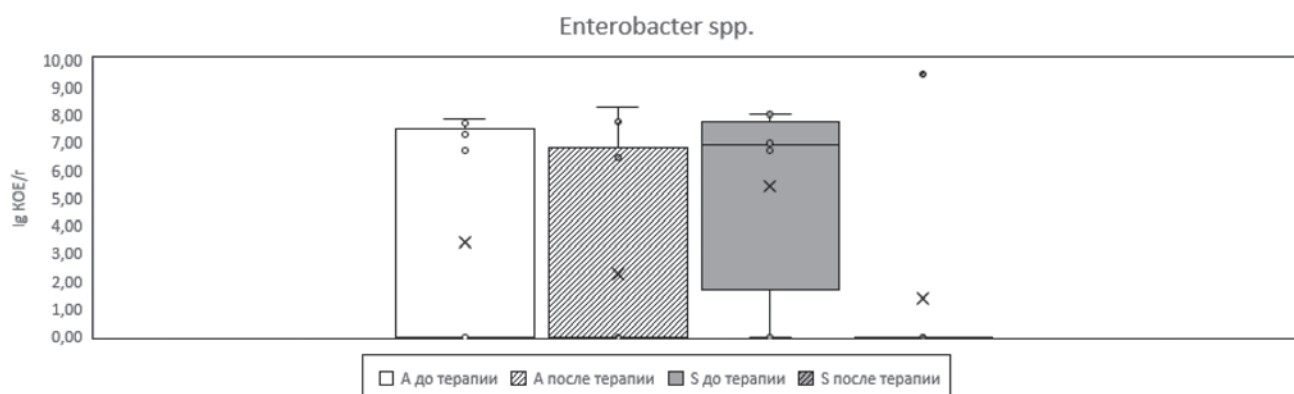


Рис. 10. Содержание *Enterobacter* spp. до и после терапии больных спондилоартритом

Примечание: результаты представлены в виде боксплота. Медиана — на боксплоте; х — среднее значение. Серым цветом выделены границы нормы для *Enterobacter* spp. в кишечной микробиоте здоровых людей — не более 7 lg КОЕ/г.

мости энтеробактера достоверно снижалась (тест Фишера, $p = 0,04056$).

Во всех группах содержание *Methanobrevibacter smithii* не превышало норму (рис. 11). После терапии НПВС без использования аутопробиотика по-

пуляция этих бактерий достоверно увеличилась, и ее значения у ряда пациентов превысили уровень, характерный для здоровых людей.

Содержание лактобацилл в обеих группах было несколько снижено, однако только после терапии

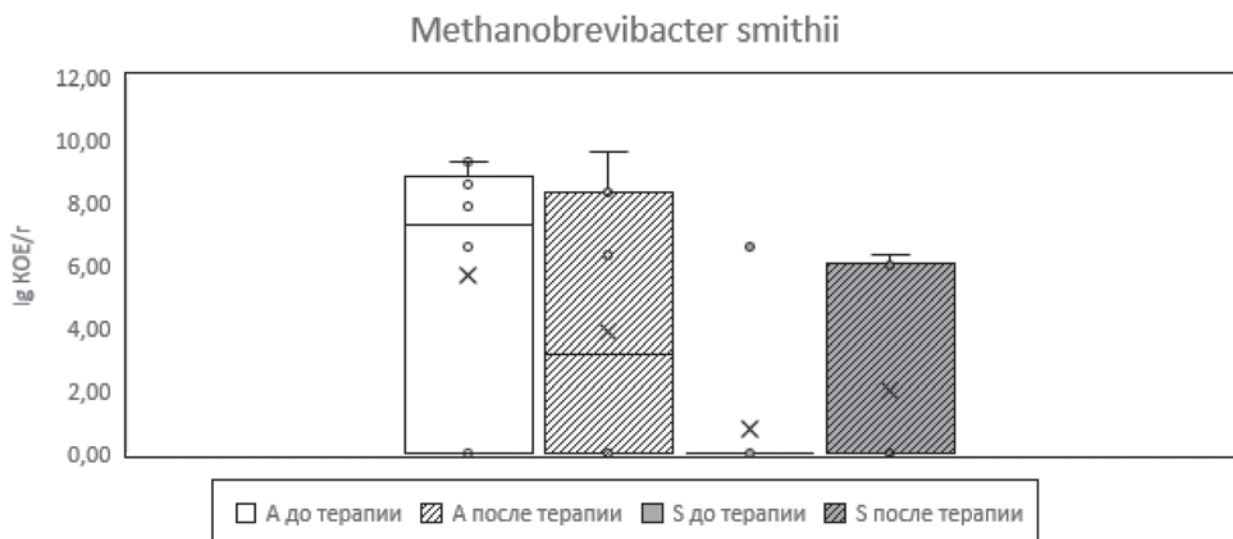


Рис. 11. Содержание *Methanobrevibacter smithii* до и после терапии больных спондилоартритом

Примечание: результаты представлены в виде боксплота. Медиана — на боксплоте; х — среднее значение. Серым цветом выделены границы нормы для *Methanobrevibacter smithii* в кишечной микрофлоре здоровых людей — не более 9 lg KOE/г.

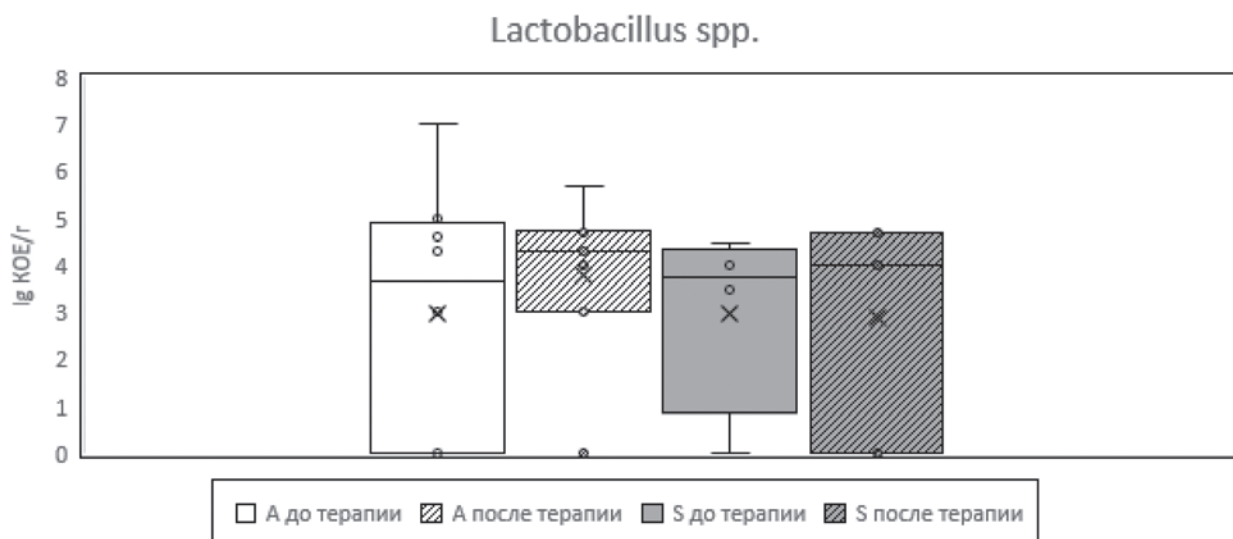


Рис. 12. Содержание *Lactobacillus* spp. до и после терапии больных спондилоартритом

Примечание: результаты представлены в виде боксплота. Медиана — на боксплоте; х — среднее значение. Серым цветом выделены границы нормы в кишечной микрофлоре для здоровых людей.

аутопробиотиком выявлена тенденция к увеличению популяции этих бактерий до значений, характерных для здоровых людей (рис. 12).

Обобщение результатов исследования кишечной микробиоты больных из различных групп до и после терапии представлено в таблице 2.

Корреляционный анализ

Корреляционный анализ проводился путем сопоставления всех результатов количественного содержания отдельных таксонов бактерий и клинических и лабораторных данных, из созданной нами

общей базы результатов (рис. 13). Сильная обратная корреляционная связь была установлена для лактобацилл и IL-10 ($r = 0,6$) и прямая слабая корреляционная связь между количественным содержанием этих бактерий и IL-6 ($r = 0,4$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее персонифицированная аутопробиотическая терапия при лечении спондилоартритов не использовалась. Однако аутопробиотик находил свое применение в лечении некоторых соматических патологий.

Таблица 2. Обобщение результатов исследования микробиоты

Таксоны	A 1-N	A 2-N	S 1-N	S 2-N	A1-A2	S1-S2
<i>Lactobacillus</i> spp.	<	-	<	<	↑*	-
<i>Bacteroides</i> spp. (<i>B. fragilis</i> группа)	-	-	>	-	-	↓
<i>Bacteroides</i> <i>thetaiotaomicron</i>	-	-	-	-	-	↓
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	-	-	-	-	-	↓
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	-	-	-	-	-	↑
<i>Enterobacter</i> spp.	>	>	>	-	>	↓

Примечание: A1 и S1 — до терапии, A2 и S2 — группы A и S после терапии, - — норма. * — тенденции. ↓ — снижение представительства после терапии, ↑ — увеличение представительства после терапии. < — меньшее содержание по отношению к норме, > — большее содержание по отношению к норме.

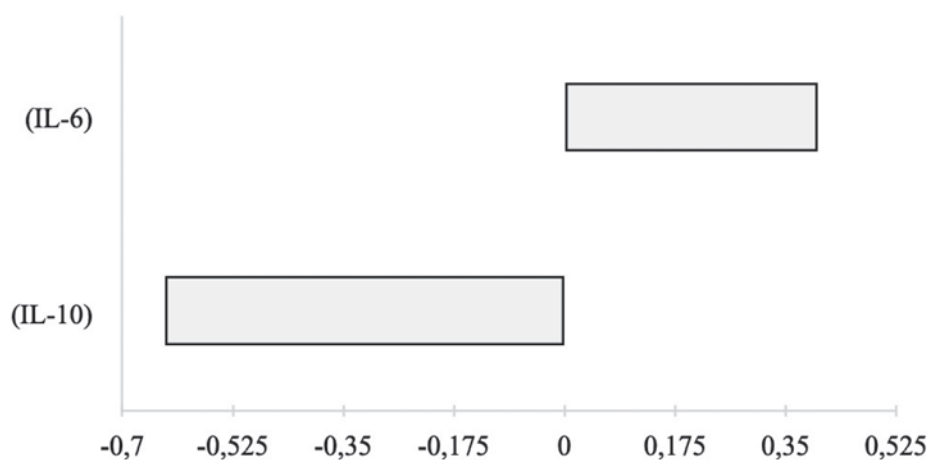


Рис. 13. Результаты корреляционного анализа между количественным содержанием *Lactobacillus* spp. и уровнем цитокинов в сыворотке крови всех больных спондилоартритом

Например, при болезни Паркинсона данная терапия приводила к уменьшению выраженности немоторных симптомов и устраняла констипацию [21].

За последние несколько десятилетий была выявлена взаимосвязь между дисбиозом кишечника и аксиальным спондилоартритом. Известно, что около 70 % пациентов с р-аксСпА подвержены бессимптомному воспалению в кишечнике, при этом у 5–10 % из них наблюдается тяжелая форма в виде симптоматического воспалительного заболевания кишечника (ВЗК). Одним из первых клинических подтверждений взаимосвязи состояния микробиоты с воспалением кишечника и поражением суставов явились клинические наблюдения, показывающие развитие периферического артрита у генетически предрасположенных лиц на фоне перенесенной бактериальной инфекции, вызванной такими штаммами, как *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella* и *Campylobacter jejuni*. С развитием метода секвенирования был проведен ряд исследований по изучению отклонения в разнообразии микробиоты кишечника у больных р-аксСпА, псориатическим артритом, псориазом и ВЗК с внекишечными проявлениями [5]. Обнаружено, что кишечная микробиота у пациентов с р-аксСпА значимо отличалась в плане расширения представительства бактерий пяти семейств: *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae* и *Bacteroidaceae*, и уменьшения популяции *Veilonellaceae* и *Prevotellaceae* в сравнении со здоровыми людьми. Однако доказательств роли конкретных бактерий в патогенезе р-аксСпА в настоящий момент не получено.

Точный механизм развития нарушения микробного представительства микробиоты кишечника у пациентов со СпА до настоящего момента остается не известным. Однако имеются предположения о роли генетических и иммунных факторов, приводящих к развитию нарушений барьерной функции эпителия и повышенной проницаемости кишечника, что потенциально может обеспечивать повышенную презентацию бактериальных антигенов клеткам иммунной системы и возникновение ВЗК.

Одним из центральных мест в патогенезе СпА в последнее время является система TLR (Toll-like receptor). В ряде научных публикаций было выяснено, что у пациентов, страдающих СпА с субклиническим воспалением стенки кишечника, в несколько раз увеличивается содержание дендритных клеток, экспрессирующих TLR-2 и TLR-4 [22]. Также было показано, что у больных р-аксСпА возникает дисбаланс в выработке дефенсинов. Отмечено, что при остром субклиническом воспалении кишечника у больных с р-аксСпА наблюдается недостаточность

выработки дефенсинов, а при хроническом — гиперсекреция данных антимикробных пептидов. Предполагается, что дефекты функции рецепторов врожденной иммунной системы приводят к развитию изменений микробиоценоза кишечника у пациентов с рассматриваемой патологией. Также выяснено, что некоторые фагоцитированные бактерии не погибают внутри макрофагов и приводят к развитию дисбиоза кишечника с формированием постоянного локального воспаления его слизистой, опосредованно вызывая избыточную активацию Th17-клеток с дисбалансом Treg-клеток, приводящих к дальнейшему развитию цитокинового «шторма» и формированию системного хронического воспаления и манифестации симптоматики со стороны опорно-двигательного аппарата [23].

В контексте данной работы стоит обратить внимание на влияние лекарственных средств на кишечную микробиоту при терапии СпА. Некоторые авторы описывают усугубление дисбаланса микробиоты на фоне проведения иммуносупрессивной терапии. Убедительно доказано влияние НПВС на микробное представительство кишечника. НПВС сами по себе могут непосредственно влиять на состав и функцию кишечной микробиоты или косвенно изменять физиологические свойства или функции организма хозяина, что, в свою очередь, может привести к дисбактериозу [20].

Применение НПВП может повлиять на состав микробиоты кишечника и метаболическую активность путем прямого воздействия на микробиоту (например, путем ингибирования/облегчения роста микроорганизмов, индуцирования гибели микробных клеток и/или влияния на метаболизм микроорганизмов) или путем косвенного воздействия через взаимодействие с хозяином (например, за счет изменения метаболизма, среды кишечника, целостности слизистой оболочки и проницаемости). Показано, например, что индометацин вызывает увеличение представительства фило *Firmicutes* и уменьшение *Bacteroides* spp. в кишечнике мышей [24]. Введение напроксена крысам приводило к росту популяции *Lachnospiraceae* и увеличению представительства *Bacteroides* spp. [25]. Диклофенак у крыс стимулировал рост фило *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*, снижая представительство фило *Firmicutes* [26]. Целекоксиб у мышей способствовал снижению популяции бифидобактерий и лактобацилл, увеличивая содержание представителей семейства *Coriobacteriaceae* [27]. Индометацин у людей увеличивает представительство фило *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, уменьшая процентное содержание *Proteobacteria* [28]. Исследования микробиоты кишечника на экспериментальных моделях и при терапии больных с использованием

НПВС еще недостаточны, и их трактовки и результаты противоречивы. В то же время они объясняют выявленные в настоящем исследовании изменения микробиоты при использовании НПВС в терапии СпА ввиду отсутствия действия аутопробиотиков.

В данной работе несколько неожиданно не было выявлено существенных различий в составе микробиоты кишечника при СпА. Исключением являлось увеличение содержания энтеробактера и снижение количества лактобацилл.

Наиболее значимым при исследовании микробиоты больных до и после терапии было восстановление популяции лактобацилл после использования аутопробиотиков, которое коррелировало с содержанием регуляторного и противовоспалительного цитокина IL-10, в сыворотке крови больных СпА. Наличие аутоиммунных сдвигов при указанной патологии и выявленная корреляционная связь лактобацилл с уровнем IL-10, стимулирующего пролиферацию Трег-лимфоцитов, могут быть рассмотрены как благоприятный патогенетический эффект, описанный ранее для пробиотических лактобацилл [29].

Уменьшение содержания бактериоидов и фекальных бактерий пока еще трудно объяснимо, однако, судя по всему, спровоцировано использованием НПВС и имеет компенсаторный характер. Увеличение метанобrevибактера, несмотря на то, что его количество не вышло за пределы нормы, могло быть объяснено более выраженным метеоризмом без введения аутопробиотиков. *Methanobrevibacter* spp. являются строго анаэробными археями, которые производят метан по большей части за счет восстановления углекислого газа с помощью водорода и ответственны за повышенное газообразование в кишечнике [30].

Снижение активности основного заболевания в обеих группах, вероятно, является следствием развития феномена регресса к среднему на фоне длительного периода терапии НПВС, но также может свидетельствовать и о волнообразности течения СпА, малой выборке и о неравномерности распределения групп. Отсутствие значимого снижения концентрации маркеров воспалительной активности (СРБ, СОЭ) связано с преобладающим большинством пациентов в исследуемых группах с изначально «нормальным» уровнем данных показателей. В свою очередь, в группе пациентов, принимающих аутопробиотик, было отмечено достоверное снижение числа болезненных суставов и уменьшение показателей индексов энтезитов MASES и SPARCC, чего не было выявлено в группе сравнения. Также отмечено более выраженное снижение диспепсических явлений в группе А, что, по-видимому, связано не только с более низким содержанием

в составе микробиома *Methanobrevibacter smithii*, но и с другими механизмами влияния аутопробиотика на желудочно-кишечный тракт, в частности, неконтролируемыми в данном исследовании метаболическими процессами, которые могут быть в дальнейшем выявлены при исследовании метаболома и активности пищеварительных ферментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказана клиническая эффективность использования аутопробиотиков в составе комплексной терапии СпА. Прием аутопробиотика позволял компенсировать изменения в составе микробиоты, вызванные НПВС, приводил к снижению выраженности болевого синдрома и диспепсических явлений.

Дальнейшее изучение микробиома кишечника и механизмов иммунных нарушений толерантности к аутологичной синантропной микробиоте у генетически предрасположенных к развитию СпА лиц позволит не только ответить на многие дискуссионные вопросы, связанные со СпА, но и найти новые возможности для персонализированного подхода к лечению больных как акс-СпА, так и пер-СпА, а также улучшить методы ранней диагностики и профилактики этой группы тяжелых и социально значимых заболеваний.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России, соглашение №075-15-2022-302 (20.04.2022). / The work was carried out with the support of the Ministry of Education and Science of Russia, Agreement No. 075-15-2022-302 (04/20/2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. The Lancet. 2017; 390(10089):73–84.
2. Mauro D, Simone D, Bucci L. Novel immune cell phenotypes in spondyloarthritis pathogenesis. Semin Immunopathol. 2021; 43:265–277.
3. So J, Tam L.-S. Gut Microbiome and Its Interaction with Immune System in Spondyloarthritis. Microorganisms. 2020; 8:1727–1741.
4. Aroldo R, Angelo F, Giuliana G. Gut inflammation in spondyloarthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2017; 31(6):863–876.

5. Galushko EA, Gordeev AV. Gut microbiome and spondyloarthritis. Experimental and clinical gastroenterology. 2019; 2:162. In Russian [Галушко Е.А., Гордеев А.В. Микробиом кишечника и спондилоартриты. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 2:162.]
6. Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2017; 76(9):1614–1622.
7. Tito R, Cypers H, Joossens M. Brief report: dialister as a microbial marker of disease activity in spondyloarthritis. Arthritis & rheumatology. 2017; 69(1):114–121.
8. Stoll M. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. Clinical Immunology. 2015; 159(2):134–142.
9. Belkaid Y, Hand T. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014; 157:121–141.
10. Cho J, Gregersen P. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. The New England Journal of Medicine. 2011; 365:1612–1623.
11. Zawistowska-Rojek A, Tyski S. How to Improve Health with Biological Agents - Narrative Review. Nutrients. 2022; 14:1700.
12. Kedia S, Virmani S. Faecal microbiota transplantation with anti-inflammatory diet (FMT-AID) followed by anti-inflammatory diet alone is effective in inducing and maintaining remission over 1 year in mild to moderate ulcerative colitis: a randomised controlled trial. Gut. 2022; 71:2401–2413.
13. Imdad A, Nicholson M, Tanner-Smith E, et al. Faecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018; 11(11):CD012774.
14. Olivieri I, Cantini F, Castiglione F. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. Autoimmunity Reviews. 2014; 13(8):822–830.
15. Kraghnaes M, Kjeldsen J, Horn H. Safety and efficacy of faecal microbiota transplantation for active peripheral psoriatic arthritis: an exploratory randomised placebo-controlled trial. Annals of the Rheumatic Diseases. 2021; 80:1158–1167.
16. Simanenkova VI, Suvorov AN, Solovieva OI, et al. A method for obtaining a personalized autoprobiotic product and a method for treating irritable bowel syndrome using this product. Patent for invention # 2546253, 04.25.2013. In Russian [Симаненков В.И., Суворов А.Н., Соловьева О.И. и др. Способ получения персонализированного аутопробиотического продукта и способ лечения синдрома раздраженной кишки с использованием этого продукта. Патент на изобретение № 2546253 от 25.04.2013 г.]
17. Suvorov AN, Simanenkova VI, Sundukova ZR, Ermolenko EI, Tsapieva AN, Donets VN, Solovieva OI. Patent for invention # 2460778, 12.30.2010. In Russian [Суворов А.Н., Симаненков В.И., Сундукова З.Р., Ермоленко Е.И., Цапиева А.Н., Донец В.Н., Соловьева О.И. Патент на изобретение № 2460778 от 30.12.2010 г.]
18. Suvorov A, Karaseva A, Kotyleva M, et al. Autoprobiotics as an Approach for Restoration of Personalised Microbiota. Frontiers in microbiology. 2018; 12(9):1869.
19. Solovyova O, Simanenkova V, Suvorov A, et al. The use of probiotics and autoprobiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. Experimental and clinical gastroenterology. 2017; 7(143):115–120.
20. Maseda D, Ricciotti E. NSAID-Gut Microbiota Interactions. Frontiers in Pharmacology. 2020; 11:1153.
21. Ermolenko EI, Milyukhina IV, Tsapieva AN, Alekhina GG, Istomin AS, Gracheva EV, Kotyleva MP, Suvorov AN. Method for reducing the severity of non-motor symptoms in patients suffering from Parkinson's disease. Patent # 2734718, 10.22.2020. In Russian [Ермоленко Е.И., Милыхина И.В., Цапиева А.Н., Алехина Г.Г., Истомина А.С., Грачева Е.В., Котылева М.П., Суворов А.Н. Способ уменьшения выраженности немоторных симптомов у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Патент РФ. № 2734718 от 22.10.2020 г.]
22. Schaefferbeke T, Truchetet ME, Richez C. Gut metagenome and spondyloarthritis. Joint Bone Spine. 2013; 80(4):349–52.
23. Erdes ShF, Volnukhin EV, Galushko EA. Treatment of patients with ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia. Scientific and practical rheumatology. 2013; 51(1):15–20. In Russian [Эрдес Ш.Ф., Волнухин Е.В., Галушко Е.А. Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России. Научно-практическая ревматология. 2013; 51(1):15–20.]
24. Xiao X, Nakatsu G, Jin Y, et al. Gut Microbiota Mediates Protection Against Enteropathy Induced by Indomethacin. Scientific Reports. 2017; 7:40317.
25. Syer SD, Blackler RW, Martin R, et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. Journal of Gastroenterology. 2015; 50(4):387–393.
26. Colucci R, Pellegrini C, Fornai M, et al. Pathophysiology of NSAID-Associated Intestinal Lesions in the Rat: Luminal Bacteria and Mucosal Inflammation as Targets for Prevention. Frontiers in Pharmacology. 2018; 9:1340:1340.
27. Montrose DC, Zhou XK, McNally EM, et al. Celecoxib Alters the Intestinal Microbiota and Metabolome in Association with Reducing Polyp Burden. Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.). 2016; 9:721–731.
28. Edogawa S, Peters SA, Jenkins GD, et al. Sex differences in NSAID-induced perturbation of human intestinal barrier function and microbiota. FASEB Journal. 2018; 32(12): 6615–6625.

29. Kim JE, Sharma A, Sharma G, et al. *Lactobacillus pentosus* Modulates Immune Response by Inducing IL-10 Producing Tr1 Cells. *Immune Network*. 2019; 19(6):e39.

30. Seo M, Heo J, Yoon J, et al. *Methanobrevibacter* attenuation via probiotic intervention reduces flatulence in adult human: A non-randomised paired-design clinical trial of efficacy. *PLoS One*. 2017; 12(9):e0184547.

Информация об авторах:

Артемьев Илья Андреевич, младший научный сотрудник НИЛ ревматологии и иммунопатологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник НИЛ персонифицированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Ермоленко Елена Игоревна, д.м.н., заведующий НИЛ персонифицированной микробной терапии НИО микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Котылева Марина Петровна, научный сотрудник НИЛ персонифицированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Гладышева Надежда Павловна, младший научный сотрудник НИЛ персонифицированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Цапиева Анна Николаевна, к.б.н., научный сотрудник НИЛ персонифицированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Гайдукова Инна Зурабиевна, д.м.н., профессор кафедры терапии и ревматологии им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова»;

Чудинов Антон Леонидович, к.м.н., заведующий 6-м ревматологическим отделением СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25»;

Суворов Александр Николаевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующий НИО микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Маслянский Алексей Леонидович, д.м.н., заведующий НИЛ ревматологии и иммунопатологии ФГБУ

«НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник НИЛ персонифицированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ».

Author information:

Artemev Iliia A., junior researcher of the Rheumatology and Immunopathology research laboratory of the Almazov National Medical Research Centre; junior researcher of the personalized microbial therapy research laboratory of the microbial therapy department Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Ermolenko Elena I., doctor of medical science, Head of the personalized microbial therapy research laboratory of the microbial therapy department Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Kotyleva Marina P., researcher of the personalized microbial therapy research laboratory of the microbial therapy department Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Gladysheva Nadezhda P., junior researcher of the personalized microbial therapy research laboratory of the microbial therapy department Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Tsapieva Anna N., candidate of biological science, researcher of the personalized microbial therapy research laboratory of the microbial therapy department Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Gaydukova Inna Z., doctor of medical science, professor of the E. E. Eichwald Department of Therapy and Rheumatology of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Chudinov Anton L., candidate of medical science, Head of the 6th Rheumatology Department of Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Clinical rheumatological hospital No 25";

Suvorov Alexander N., PhD, MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director of microbial therapy department Scientific and educational

center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Maslyansky Alexey L., doctor of medical science, Head of the Rheumatology and Immunopathology research laboratory of the Almazov National Medical Research Centre; leading researcher of the personalized microbial therapy research laboratory of the microbial therapy department Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 543.51:612.233

ВОЛАТОМИКА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ: ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

**Силантьев А. С., Туттер Д. С., Быкова А. А., Кардонский Д. А.,
Бетелин Б. В., Чомахидзе П. Ш., Копылов Ф. Ю.**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

Контактная информация:

Силантьев Артемий Сергеевич,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет),
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия,
119991.
E-mail: artsilan@gmail.com

Статья поступила в редакцию 15.12.2022
и принята к печати 29.12.2022.

РЕЗЮМЕ

Волатом представляет собой совокупность всех летучих соединений, как органических, так и неорганических, источником происхождения которых является исследуемый объект. В отличие от метаболома, включающего в себя только соединения эндогенного происхождения, в волатом входят вещества и эндогенного, и экзогенного происхождения. Волатом выдыхаемого воздуха содержит тысячи метаболитов и летучих органических соединений (ЛОС), которые образуются как в дыхательных путях, так и в системах внутренних органов и тканей. Исследование химического компонентного состава выдоха человека способно дать клинически полезную информацию о состоянии его здоровья, при этом проводимые исследования являются неинвазивными и абсолютно безопасны для пациента. Применяемые инструментальные методы при исследовании волатома человека позволяют обследовать большие количества пациентов в короткие сроки, в том числе и в режиме реального времени. Все это способствует высокому интересу со стороны медицинского сообщества к исследованиям волатома выдыхаемого воздуха человека и дает основания полагать, что настоящие методы исследования обладают высоким потенциалом для внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: волатом, выдыхаемый воздух, легколетучие органические соединения, масс-спектрометрия, электронный нос, GC-MS, PTR, PTR-TOF.

Для цитирования: Силантьев А.С., Туттер Д.С., Быкова А.А., Кардонский Д.А., Бетелин Б.В., Чомахидзе П.Ш., Копылов Ф.Ю. Волатомика в здравоохранении: технические основы и клиническое применение. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(1):98-108. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-98-108.

VOLATOMICS IN HEALTHCARE: TECHNICAL BASIS AND CLINICAL APPLICATION

**Silant'ev A. S., Tuter D. S., Bykova A. A., Kardonsky D. A.,
Betelin V. B., Chomakhidze P. S., Kopylov P. Y.**

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author:

Silant'ev Artemiy S.,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University),
Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, Russia,
119991.
E-mail: artsilan@gmail.com

Received 15 December 2022; accepted
29 December 2022

ABSTRACT

Volatilome is a collection of all volatile compounds, both organic and inorganic, the source of which is the object under study. Unlike the metabolome, which includes only compounds of endogenous origin, the concept of volatilome includes substances of both endogenous and exogenous origin. Exhaled air volatilome contains thousands of metabolites and volatile organic compounds (VOCs), which are formed both in the respiratory tract and in the systems of internal organs and tissues. The study of the chemical composition of human exhalation can provide clinically useful information about the state of human health, while the studies are non-invasive and safe for the patient. The instrumental methods used in the study of human volatilome make it possible to online examine large numbers of patients. All this contributes to a high interest on the part of the medical community in the study of human exhaled air volatilome and suggests that the methods of these research methods have a high potential for implementation in clinical practice.

Key words: electronic nose, exhalation, GC-MS, mass-spectrometry, PTR, PTR-TOF, volatile organic compounds, Volatilome.

For citation: Silant'ev AS, Tuter DS, Bykova AA, Kardonsky DA, Betelin VB, Chomakhidze PS, Kopylov PY. Volatomics in healthcare: technical basis and clinical application. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(1):98-108. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-98-108.

Список сокращений: ЛОС — легколетучие органические соединения, GC-MS — Gas Chromatography – Mass-Spectrometry, MS — Mass-Spectrometry, PTR-MS — Proton Transfer Reaction – Mass-Spectrometry, SIFT-MS — Selected Ion Flow Tube Mass-Spectrometry, TOF — Time-Of-Flight Mass-Spectrometry.

ВВЕДЕНИЕ

Волатом представляет совокупность всех летучих соединений, как органических, так и неорганических, источником происхождения которых является исследуемый объект. В отличие от метаболома, включающего в себя только соединения эндогенного происхождения, в волатом входят вещества и эндогенного, и экзогенного происхождения. Волатом выдыхаемого воздуха содержит тысячи метаболитов и летучих органических соединений (ЛОС), которые образуются как в дыхательных путях, так и в системах внутренних органов и тканей. Исследование химического компонентного состава выдоха человека способно дать клинически полезную информацию о состоянии его здоровья, при этом проводимые исследования являются неинвазивными и абсолютно безопасны для пациента. Применяемые инструментальные методы при исследовании волатама человека позволяют обследовать большие количества пациентов в короткие сроки, в том числе и в режиме реального времени. Все это способствует высокому интересу со стороны медицинского сообщества к исследованиям волатама выдыхаемого воздуха человека и дает основания полагать, что настоящие методы исследования обладают высоким потенциалом для внедрения в клиническую практику.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОЛАТОМА ВЫДОХА ЧЕЛОВЕКА

Для исследования легколетучих органических соединений (ЛОС) основным методом инструментального анализа компонентного состава выдыхаемого воздуха является масс-спектрометрия [1], а также, в меньшей степени, иные аналитические методы, например, инфракрасная или эмиссионная спектроскопия [2–5]. Широкое применение масс-спектрометрии для изучения газового состава выдоха обусловлено высокой чувствительностью и специфичностью данного метода анализа. В среднем методы масс-спектрометрии позволяют регистрировать количества летучих органических соединений на уровне миллионных (ppm) и мил-

лиардных долей (ppb), а наиболее чувствительные приборы дают возможность проводить детекцию ЛОС вплоть до триллионных долей (ppt) [6, 7]. В отношении используемых типов масс-спектрометрических детекторов в последнее десятилетие наблюдается устойчивая тенденция отказа от приборов с одним квадрупольным масс-анализатором (MS) в пользу более селективных приборов с времяпролетными (TOF) или tandemными масс-анализаторами (MS/MS или QTOF). Среди используемых методов ионизации ЛОС для исследования газовых сред человека наиболее распространены метод электронного удара (EI) совместно с газовой хроматографией в сочетании с масс-спектрометрией (GC-MS), масс-спектрометрия с ионизацией методом переноса протона (PTR-MS), масс-спектрометрия выбранных ионов в потоке (SIFT-MS) [1].

Газовую хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией (ГХМС) часто рассматривают как золотой стандарт для исследования легколетучих органических соединений. Масс-спектрометры типа ГХМС широко распространены в лабораториях, в том числе и для проведения рутинных клинических исследований. Опыт применения метода газовой хроматографии с масс-спектрометрической детекцией насчитывает несколько десятилетий, предварительное хроматографическое разделение позволяет повысить специфичность анализа, в том числе для соединений с одинаковым массовозарядным соотношением, а спектральные библиотеки для настоящего метода содержат несколько сотен тысяч индивидуальных соединений [8–10]. Также стоит отметить, что ГХМС не является эффективным методом для исследования пробы в режиме реального времени, однако некоторые технические подходы, такие как криофокусировка, позволяют сконцентрировать пробу и тем самым упростить предварительную пробоподготовку и сократить общее время, затрачиваемое на проведение исследования [11, 12]. Вместе с тем, данный метод не лишен определенных недостатков, во многом определяющих активное развитие альтернативных методов масс-спектрометрического анализа. К основным таким недостаткам можно отнести особенности ионизации электронным ударом и необходимость использования хроматографии. Применение ионизации электронным ударом сопровождается высокой фрагментацией исходной молекулы, что не позволяет эффективно проводить исследование многокомпонентных газовых смесей, таких как выдох человека, в режиме реального времени [13]. В свою очередь это приводит к необходимости предварительного хроматографического разделения образца, что накладывает ограничения

на минимальное время анализа, как правило, оно составляет 25–35 минут.

В отличие от широко применяемого в газовой хроматографии электронного удара масс-спектрометрия с ионизацией методом переноса протона (PTR) является более «мягким» методом ионизации пробы, позволяющим получать молекулярный ион для исходного соединения, благодаря чему можно эффективно исследовать компонентный состав выдыхаемого воздуха человека в режиме реального времени. Возможность ионизации ЛОС методом переноса протона определяется энергией сродства к протону для такого ЛОС-вещества, соединения с энергией ионизации ниже, чем энергия сродства к протону для молекулы воды, ионизированы не будут. Для ионизации веществ с энергией сродства к протону ниже, чем у молекулы воды, существуют методы ионизации пробы ионом аммония, оксидом азота или ксеноном, также возможна оценка продуктов фрагментации в источнике, что значительно расширяет спектр детектируемых соединений и повышает селективность проводимого анализа для некоторых классов веществ [14–17]. К достоинствам метода PTR-TOF следует отнести малое время проведения исследования (30–120 секунд) [18], а также низкую стоимость такого исследования. В то время как сами приборы типа PTR-TOF все еще значительно дороже приборов типа GC-MS, их эксплуатация и затраты на проведение анализа могут быть значительно меньше. В то время как масс-спектрометрия, совмещенная с ионизацией методом переноса протона, позволяет эффективно проводить качественный анализ компонентного состава выдыхаемого воздуха человека в реальном времени, задача количественного анализа значительно осложняется свойствами исследуемого объекта [17, 19]. В настоящий момент не существует единого подхода к стандартизации и методологии проведения исследований выдыхаемого воздуха в режиме реального времени [1, 20]. Сложность единой стандартизации такого рода исследований обусловлена неоднородностью методов отбора проб выдыхаемого воздуха, а также неоднородностью самого выдоха человека [1, 21]. Проведенные исследования показывают, что концентрация летучих органических соединений в процессе дыхания динамически изменяется и различается как в начале и конце выдоха, так и на протяжении всего акта дыхания [22]. Несмотря на сложности, связанные с интерпретацией получаемых результатов, интерес к исследованию волатома выдоха человека в режиме реального времени не уменьшается.

С точки зрения необходимости предварительного отбора образца методы исследования выды-

хаемого воздуха человека можно разделить на требующие такого отбора и методы исследования в режиме реального времени. Наиболее часто предварительная пробоподготовка используется с методами масс-спектрометрии, совмещенной с газовой хроматографией. Для исследования волатома выдыхаемого воздуха в режиме реального времени преимущественно используются масс-анализаторы высокого разрешения совместно с SIFT или PTR ионизацией образца. Для отбора проб газовой фазы человека наиболее часто используются инертные газовые мешки; в дальнейшем такая проба может быть подана напрямую в прибор или же подвергнута дополнительной пробоподготовке и концентрированию, например, методами твердофазной микроэкстракции [23–27]. Однако отбор и транспортировка газовой фазы выдоха человека для анализа ЛОС имеет ограничения. Хранение проб выдыхаемого воздуха в инертных мешках позволяет успешно сохранить состав газовой фазы, однако сопровождается значительными потерями для ЛОС за счет их сорбции: потери достигают 50 % за 3–6 часов [28].

Таким образом, на сегодняшний день масс-спектрометрия является основным и наиболее эффективным методом исследования волатома выдоха человека. Среди методов масс-спектрометрии наиболее широко используются газовая хроматография с масс-спектрометрической детекцией, а также масс-спектрометрия с ионизацией методом переноса протона. В настоящее время существует тенденция к росту использования PTR-масс-спектрометрии для исследования выдыхаемого воздуха в режиме реального времени, что связано с эффективностью данного метода для изучения летучих органических соединений, скоростью проведения исследования, а также потенциалом для внедрения в клиническую практику. Вместе с тем методы исследования химического состава выдыхаемого воздуха для задач здравоохранения в настоящее время применяются недостаточно, несмотря на значительное число веществ [17, 29–31], а также заболеваний, для которых возможна оценка с использованием данного метода анализа [32–35]. Основными альтернативами методу масс-спектрометрической детекции являются технология электронного носа [5, 36–38], а также методы инфракрасной или эмиссионной спектроскопии [2–4]. Несмотря на то что приборы такого типа значительно дешевле масс-спектрометров, их низкая специфичность и чувствительность, а в случае технологии электронного носа также и низкая робастность затрудняют их широкое применение в научной и клинической практике.

ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛИЗА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА В МЕДИЦИНЕ

Развитие патологических состояний у человека сопровождается локальными, на уровне отдельного органа или ткани, метаболическими изменениями, что в свою очередь приводит к изменению гомеостаза метаболитов для организма в целом. Степень такого рода изменений во многом зависит от типа конкретной патологии, ее локализации и тяжести, а также от ряда иных факторов. Вместе с тем это утверждение справедливо и для компактно локализованных патологий, таких как рак легкого или рак яичников, и для заболеваний, не имеющих столь явной локализации, таких как, например, атеросклероз [39–41]. В качестве маркеров патологических процессов при исследовании выдыхаемого воздуха могут выступать как сами продукты патологического метаболизма, так и вещества, образующиеся в ходе их дальнейших превращений в организме человека. В некоторых случаях в качестве маркера заболевания могут выступать соединения, представленность которых возрастает опосредованно при накоплении патологических метаболитов. Как правило, вещества, рассматриваемые в качестве клинических маркеров при исследовании выдыхаемого воздуха человека, можно классифицировать как низкомолекулярные летучие органические соединения с молекулярной массой до 300 Да. Важно отметить, что метаболом человека консервативен и для большинства патологий характерны не качественные, а количественные изменения в представленности метаболитов. Все вышеперечисленное в большей степени справедливо для летучих органических соединений, однако состав неорганических соединений в выдохе человека также может быть использован для диагностических целей.

На сегодняшний день только ограниченное число методов оценки статуса здоровья человека по анализу компонентного состава выдыхаемого воздуха применяется в клинической практике. Наиболее простым и вместе с тем наиболее широко распространенным примером такого анализа является оценка состояния алкогольного опьянения путем определения концентрации этилового спирта в выдыхаемом воздухе. Проведение такого теста не требует высокого уровня квалификации от персонала и позволяет быстро, дешево и с приемлемой точностью оценить концентрацию этилового спирта в крови. Еще одним примером использования анализа выдыхаемого воздуха для оценки статуса здоровья человека является диагностика инфекции *Helicobacter pylori*. Оценка инфекции *Helicobacter*

pylori возможна на основе измерения соотношения изотопов углерода в выдыхаемом воздухе после уреазного дыхательного теста и применяется в клинической практике, однако эффективность и специфичность такого теста в настоящее время критически пересматривается [42, 43].

Клинически полезная информация может быть получена при измерении уровня оксида азота у пациентов с астмой. В организме человека синтез оксида азота происходит из аргинина за счет NO-синтазы различных изоформ. Образование оксида азота между органами и тканями локализовано неравномерно, и легкие являются одним из органов с наиболее высоким уровнем NO-синтазы [44]. Помимо регуляции гемостаза оксид азота играет важную роль в регуляции функции и патофизиологии заболеваний легких, влияя на продукцию эпителиальной слизи и муцина, функцию реснитчатого эпителия, активность трансмембранных белков калиевых каналов эпителиоцитов. Увеличение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе сопровождается эозинофильное воспаление, а также достоверно коррелирует с другими показателями воспаления при астме [45, 46]. Также было показано, что концентрация оксида азота возрастает при обострении и снижается при выздоровлении у больных бронхиальной астмой. Несмотря на то, что концентрация оксида азота может увеличиваться и при иных патологических состояниях, например, аллергическом рините, данные состояния клинически отличимы от астмы, что не снижает прогностической ценности оксида азота как диагностического маркера [46].

Измерение концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе также может сообщить ценную информацию о состоянии здоровья пациента. Аммиак вовлечен в биохимические процессы синтеза пуринов и пиримидинов, заменимых аминокислот и аминокислот, а также поддержание кислотно-щелочного баланса в крови [47]. Вместе с тем избыток аммиака оказывает токсический эффект на организм человека. В норме избыточные количества аммиака выводятся из организма человека путем его биотрансформации в мочевины, которая экскретируется с мочой. Однако при нарушении функций печени или почек происходит нарушение процесса нормального метаболизма аммиака, что приводит к росту его концентрации в крови и, как следствие, к увеличению его концентрации в выдыхаемом воздухе. Повышение концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе позволяет неинвазивно диагностировать заболевания печени и почек [48, 49].

Усиленное образование ацетона из свободных жирных кислот в процессе кетогенеза приводит

к кетоацидозу и, как следствие, повышению уровня ацетона в выдыхаемом воздухе. Этот факт позволяет использовать оценку уровня ацетона в выдыхаемом воздухе для диагностики состояний, сопровождающихся усилением кетогенеза, таких как диабет. Стоит отметить низкую специфичность ацетона для первичной диагностики диабета, так как уровень ацетона будет возрастать и при иных физиологических состояниях, сопровождающихся кетоацидозом, как, например, физические нагрузки или кетогенная диета [50]. Несмотря на невысокую специфичность, уровень ацетона демонстрирует достоверную корреляцию с тяжестью диабета и может использоваться для такой оценки [50, 51]. Помимо ацетона уровень глюкозы в плазме крови связан с веществами, продуцируемыми биотой кишечника и, в первую очередь, одноатомными спиртами: метанолом и этанолом; экзогенными веществами, такими как этилбензол и о-ксилол; а также маркерами окислительного стресса, как, например, метилнитрат и 2-пентилнитрат [51]. Помимо диагностики нарушений обмена веществ, уровень ацетона в выдыхаемом воздухе может быть применен для ранней неинвазивной диагностики хронической сердечной недостаточности. Более высокие уровни ацетона в выдыхаемом воздухе были выявлены у пациентов со сниженной ФВ левого желудочка 2–3 функционального класса [42, 52]. Изопрен образуется как побочный продукт синтеза холестерина в организме человека и является одним из наиболее высокопредставленных летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе. Так же, как и ацетон, изопрен может быть использован для диагностики диабета [53]. Помимо диагностики диабета оценка представленности изопрена в выдыхаемом воздухе представляет больший интерес для неинвазивной оценки нарушений липидного обмена [41, 52, 54].

Изменение уровня метана в выдыхаемом воздухе повышается при таких состояниях, как ожирение или анорексия, а также при воспалительных заболеваниях кишечника [55, 56]. Метан в организме человека синтезируется анаэробными бактериями кишечника и в норме не выявляется в выдыхаемом воздухе. Его детекция в выдыхаемом воздухе указывает на повышенный его синтез анаэробной биотой кишечника и сопутствующие патологии [55].

Помимо метана и другие короткие линейные алканы, такие как пентан и этан, могут быть использованы для оценки состояния здоровья человека по выдыхаемому воздуху. В отличие от метана, пентан и этан образуются при эндогенном окислении клеточных липидов. Существует значительное число биохимических процессов и патологий,

для которых установлено повышение этана в выдыхаемом воздухе: рак молочной железы, язвенный колит, дефицит витамина Е и окислительный стресс. Изменение уровня пентана в выдыхаемом воздухе может указывать на развитие окислительного стресса, артрит, рак молочной железы, астму, ХОБЛ, воспалительные заболевания кишечника, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, заболевания печени, шизофрению, сепсис, физический и умственный стресс и ряд иных патологий [60]. Алканы с большей длиной углеродной цепи, такие как н-октан и н-гептан, рассматриваются в качестве потенциальных маркеров рака легкого [49].

Эндогенные альдегиды рассматриваются как перспективные маркеры онкологических процессов, детекция которых возможна в выдыхаемом воздухе. Предполагается, что увеличение эндогенных альдегидов происходит в результате перекисного окисления липидов, процесса их окислительной дегградации, происходящей в основном под действием свободных радикалов. В первую очередь перекисному окислению подвергаются полиненасыщенные жирные кислоты, и альдегиды являются одними из продуктов реакции. Повышение уровня альдегидов в крови и выдыхаемом воздухе сопровождается такими патологиями, как рак печени, алкогольная болезнь печени, курение, диабет, атеросклероз и окислительный стресс [58–61]. Опосредованные генетически нарушения метаболизма альдегидов и, в частности, глиоксаля, метилглиоксаля и формальдегида могут быть причиной развития диабета, церебральной ишемии, гипертонии, бокового амиотрофического склероза, болезни Альцгеймера и рака легких [39, 59–64].

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка представленности веществ в выдыхаемом воздухе позволяет эффективно проводить диагностику заболеваний человека, включая заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания, метаболические нарушения, а также иные патологии. Среди инструментальных подходов к исследованию летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе преобладают методы масс-спектрометрии; для изучения неорганических соединений в составе выдыхаемого воздуха, в том числе и газов, используются спектральные методы исследования. Наиболее перспективными методами изучения выдыхаемого воздуха являются методы его исследования в режиме реального времени с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения. Значимость такого подхода обусловлена, с одной

стороны, отсутствием необходимости предварительной пробоподготовки, что снижает сроки и стоимость проведения исследования, а, с другой стороны, высокая специфичность и чувствительность используемого метода детекции позволяют эффективно работать с таким многокомпонентным биологическим объектом, как выдыхаемый воздух.

Вместе с тем существует ряд проблемных аспектов исследования выдыхаемого воздуха. К ним можно отнести значительное разнообразие используемых инструментальных методов анализа и подходов к пробоподготовке. По сравнению с иными омиксными науками, например, такими как протеомика или метаболомика, исследованиям компонентного состава выдыхаемого воздуха посвящено значительно меньшее число работ. При этом используемые инструментальные методы отличаются большим разнообразием, в том числе и в отношении регистрируемых групп соединений, а методология исследований выдыхаемого воздуха не выработала стандартизированных критериев и подходов к сбору, обработке и интерпретации результатов исследования компонентного состава выдыхаемого воздуха. Существующее разнообразие подходов при отсутствии четкой стандартизации затрудняет систематизацию получаемых результатов исследований для волатома выдыхаемого воздуха. Такие исследования, особенно проводимые без предварительной пробоподготовки и в режиме реального времени, в значительной мере подвержены воздействию факторов, влияющих на компонентный состав выдыхаемого воздуха и, в первую очередь, на результаты измерения для легколетучих органических соединений. Среди таких факторов можно выделить источник происхождения вещества, тип выдоха, аспекты, связанные с растворимостью ЛОС, половозрастные и поведенческие характеристики обследуемого пациента и условия хранения образца.

Для веществ, рассматриваемых в качестве потенциальных биомаркеров, важной задачей является установление факта их эндогенного или экзогенного происхождения для надлежащей интерпретации результатов их измерения. Эта задача осложняется такими факторами, как то, что ряд веществ могут иметь как эндогенное, так и экзогенное или смешанное происхождение, а также попадать в организм человека из объектов внешней среды через кожные покровы или с пищей. Все это будет приводить к изменению представленности для таких ЛОС в выдыхаемом воздухе и риску некорректной интерпретации результатов проводимых исследований.

Способ дыхания пациента при сборе выдоха, а также тип дыхания при выдохе также в значитель-

ной мере влияет на компонентный состав анализируемой газовой смеси. Выдыхаемый через рот или нос воздух, получаемый от одного пациента, будет иметь различный компонентный состав [65]. Выдыхаемый через рот воздух значительно более богат такими веществами, как сероводород, аммиак и метанол, что позволяет предположить значительный вклад биоты ротовой полости в уровень представленности настоящих веществ для выдоха человека. В то же время такие вещества, как ацетон и изопрен, не имеют значимых различий в концентрации в зависимости от типа забора выдыхаемого воздуха: через рот или нос, что позволяет предположить преобладающий вклад системного метаболизма для концентрации этих веществ в выдыхаемом воздухе.

На представленность веществ также будет влиять тип выдоха: спокойное дыхание или форсированный выдох, частота выдохов пациента и ряд других факторов. Связанные с этим аспекты, такие как выделение в выдохе фазы мертвого объема и альвеолярной фазы, также являются чрезвычайно важными для надлежащего и воспроизводимого исследования выдыхаемого воздуха. Предполагается, что воздух, соответствующий альвеолярной фазе выдоха, находится в равновесии с ЛОС крови и наиболее корректно отражает метаболомный профиль для пациента [65, 66]. Пол, возраст и диета обследуемого пациента также влияют на состав выдыхаемого воздуха [40, 67, 68]. При предварительном сборе выдыхаемого воздуха, например, в инертные газовые мешки типа Tedlar, состав газовой фазы также будет зависеть от сроков и условий хранения: при таких условиях ЛОС подвержены конденсации и сорбции на стенках тары, в то время как для газов такой эффект будет выражен минимально [28].

Растворимость легколетучих соединений в воде также влияет на их представленность в выдыхаемом воздухе. Более гидрофильные соединения, такие как изопрен, распределяются по всему пространству дыхательных путей человека. Во время вдоха их поглощение не ограничено только пространством альвеол и происходит по всей площади дыхательных путей. При выдохе часть таких веществ повторно растворяется в пространстве слизистого слоя эпителия дыхательных путей. Также усиление альвеолярного кровотока способствует всасыванию таких веществ и следующему за этим снижению их концентрации в легких. И наоборот, чем более гидрофобно исследуемое вещество, тем для него эти зависимости менее выражены. Предполагается, что задержка дыхания перед выдохом может способствовать установлению равновесной концентрации для газов и ЛОС, а также получению более репрезентативных данных для оценки статус-

са здоровья человека по компонентному составу выдыхаемого воздуха [66].

Исследование выдыхаемого воздуха является областью знаний, развивающейся на стыке медицины, биологии, аналитической химии и биоинформатики. На сегодняшний день именно разработка надлежащей методологии и стандартизация подходов на всех этапах эксперимента являются приоритетными задачами для волатомики как области метаболомных исследований в целом. Изменение подходов к проведению исследований в сторону учета специфики объекта изучения приводит к пересмотру результатов для ранее проведенных исследований. Так, например, применение водород-метанового тестирования для анализа кишечной биоты в настоящее время критически пересматривается. В ходе проведенных исследований было выявлено значительное искажение их результатов в зависимости от состояния гигиены ротовой полости, что ставит вопрос об эффективности клинического применения такого метода [65, 66, 69].

Краеугольным камнем анализа многомерных данных, таких как данные, полученные в результате исследования волатома выдыхаемого воздуха, является строгий методологический контроль и сдерживание чрезмерного оптимизма в отношении эффективности, области применения и предсказательной силы получаемых моделей и их обязательная валидация путем внутренней и внешней проверки. Проведение внешней валидации более репрезентативно, так как позволяет оценить эффективность разработанной модели на разных выборках пациентов и при разных условиях отбора пациентов для выборки, что отвечает конечной цели исследований по обнаружению маркеров заболеваний человека по анализу выдыхаемого воздуха — их внедрению в рутинную клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день методы анализа выдыхаемого воздуха убедительно показали свою эффективность для диагностики множества нозологий различной этиологии, локализации и тяжести. Однако возможности и целесообразность применения методов исследования компонентного состава выдыхаемого воздуха для дифференциальной диагностики в рамках скрининговых исследований изучены недостаточно, что ограничивает область их использования в рутинной клинической практике. Несмотря на существующие сложности изучения новых маркеров для патологий человека по анализу компонентного состава выдыхаемого воздуха такого рода исследования остаются клинически

значимыми и перспективными. Накопление и более аккуратная систематизация данных, а также оценка эффективности методов исследования выдыхаемого воздуха для диагностики разного рода патологий, в том числе и дифференциальной диагностики, являются необходимыми этапами для широкого внедрения такого рода исследований в рутинную клиническую практику.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Leemans M, Bauër P, Cuzuel V, Audureau E, Fromantin I. Volatile Organic Compounds Analysis as a Potential Novel Screening Tool for Breast Cancer: A Systematic Review. *Biomark Insights*. 2022 Jan 23;17:117727192211007.
2. Vaks VL, Domracheva EG, Pripolzin SI, Chernyaeva MB. Multifrequency high precise subTHz-THz-IR spectroscopy for exhaled breath research. In: Razeghi M, Baranov AN, Zavada JM, Pavlidis D, editors. 2016. p. 99340E.
3. Selvaraj R, Vasa NJ, Nagendra SMS, Mizaikoff B. Advances in Mid-Infrared Spectroscopy-Based Sensing Techniques for Exhaled Breath Diagnostics. *Molecules*. 2020 May 9;25(9):2227.
4. Shorter JH, Nelson DD, McManus JB, Zahniser MS, Milton DK. Multicomponent Breath Analysis With Infrared Absorption Using Room-Temperature Quantum Cascade Lasers. *IEEE Sens J*. 2010 Jan;10(1):76–84.
5. Gardner J, Vincent T. Electronic Noses for Well-Being: Breath Analysis and Energy Expenditure. *Sensors*. 2016 Jun 23;16(7):947.
6. Claflin MS, Pagonis D, Finewax Z, et al. An in situ gas chromatograph with automatic detector switching between PTR-and EI-TOF-MS: isomer-resolved measurements of indoor air. *Atmos Meas Tech*. 2021;14(1):133–52.
7. Durham NC. Proton Transfer Reaction Mass Spectrometry (PTR-MS) for Ambient and (Compliance) Source Testing Discussion. 2019.
8. Ma P, Li J, Chen Y, et al. Non-invasive exhaled breath diagnostic and monitoring technologies. *Microw Opt Technol Lett*. 2021 Dec 30.
9. Lawal O, Ahmed WM, Nijssen TME, et al. Exhaled breath analysis: a review of 'breath-taking' methods for off-line analysis. *Metabolomics*. 2017 Oct 19;13(10):110.
10. Stein S. Mass Spectral Reference Libraries: An Ever-Expanding Resource for Chemical Identification. *Anal Chem*. 2012 Sep 4;84(17):7274–82.

11. Tsutsui K, Nemoto M, Kono M, et al. GC-MS analysis of exhaled gas for fine detection of inflammatory diseases. 2022.
12. Aksenov AA, Zamuruyev KO, Pasamontes A, et al. Analytical methodologies for broad metabolite coverage of exhaled breath condensate. *Journal of Chromatography B*. 2017;1061:17–25.
13. Majchrzak T, Wojnowski W, Lubinska-Szczygeł M, et al. PTR-MS and GC-MS as complementary techniques for analysis of volatiles: A tutorial review. *Anal Chim Acta*. 2018 Dec;1035:1–13.
14. Wang Y, Shen C, Li J, et al. Proton transfer reaction mass spectrometry (PTR-MS). *Mass Spectrometry Handbook*; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, NJ, USA. 2012;109:605–30.
15. Blake RS, Monks PS, Ellis AM. Proton-transfer reaction mass spectrometry. *Chem Rev*. 2009;109(3):861–96.
16. Li H, Almeida TG, Luo Y, et al. Fragmentation inside PTR-based mass spectrometers limits the detection of ROOR and ROOH peroxides. *Atmospheric Measurement Techniques Discussions*. 2021;2021:1–24.
17. Romano A, Hanna GB. Identification and quantification of VOCs by proton transfer reaction time of flight mass spectrometry: An experimental workflow for the optimization of specificity, sensitivity, and accuracy. *Journal of Mass Spectrometry*. 2018 Apr;53(4):287–95.
18. Pleil JD, Hansel A, Beauchamp J. Advances in proton transfer reaction mass spectrometry (PTR-MS): applications in exhaled breath analysis, food science, and atmospheric chemistry. *J Breath Res*. 2019 Jun 4;13(3):039002.
19. Pugliese G, Trefz P, Brock B, et al. Extending PTR based breath analysis to real-time monitoring of reactive volatile organic compounds. *Analyst*. 2019;144(24):7359–67.
20. Roquencourt C, Grassin-Delyle S, Thévenot EA. ptairMS: real-time processing and analysis of PTR-TOF-MS data for biomarker discovery in exhaled breath. *Bioinformatics*. 2022 Mar 28;38(7):1930–7.
21. Sola Martínez RA, Pastor Hernández JM, Yanes Torrado Ó, et al. Exhaled volatile organic compounds analysis in clinical pediatrics: a systematic review. *Pediatr Res*. 2021 May 12;89(6):1352–63.
22. Schwoebel H, Schubert R, Sklorz M, et al. Phase-resolved real-time breath analysis during exercise by means of smart processing of PTR-MS data. *Anal Bioanal Chem*. 2011 Oct 26;401(7):2079–91.
23. Harshman SW, Pitsch RL, Davidson CN, et al. Characterization of standardized breath sampling for off-line field use. *J Breath Res*. 2020 Jan 1;14(1):016009.
24. Fabian P, Brain J, Houseman EA. Origin of Exhaled Breath Particles from Healthy and Human Rhinovirus-Infected Subjects. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2011 Jun;24(3):137–47.
25. Harshman S, Grigsby C, Ott D. Exhaled Breath Condensate for Proteomic Biomarker Discovery. *Chromatography*. 2014 Jul 2;1(3):108–19.
26. Fernández-Peralbo MA, Calderón Santiago M, Priego-Capote F, et al. Study of exhaled breath condensate sample preparation for metabolomics analysis by LC–MS/MS in high resolution mode. *Talanta*. 2015 Nov;144:1360–9.
27. Yuan ZC, Zhang Y, Cai SH, et al. Solid phase microextraction for human breath analysis of environmental and occupational exposures: A review. *Advances in Sample Preparation*. 2022 Aug;3:100023.
28. Zhao J, Zhu L, Zhang W. The Effect of Tedlar Bags on the Composition of Exhaled Human Breath Samples. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2022 Sep 30;2022:1–6.
29. Shaltaeva YR, Vasilev VK, Yakovlev DY, et al. Detection heart failures (HF) biomarkers by proton transfer reaction — mass spectrometry and ion mobility spectrometry. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*. 2016 Oct;151:012017.
30. Meurs J, Sakkoula E, Cristescu SM. Real-Time Non-Invasive Monitoring of Short-Chain Fatty Acids in Exhaled Breath. *Front Chem*. 2022 Apr 26;10.
31. Inomata S, Sato K, Hirokawa J, et al. Analysis of secondary organic aerosols from ozonolysis of isoprene by proton transfer reaction mass spectrometry. *Atmos Environ*. 2014 Nov;97:397–405.
32. Malinovskaya L, Bykova A, Chomakhidze P, et al. Exhaled breath mass spectrometry in heart failure diagnostics. *Int J Nanotechnol*. 2019;16(1/2/3):147.
33. Bayer B, Stosch M, Striedner G, Duerkop M. Comparison of Modeling Methods for DoE-Based Holistic Upstream Process Characterization. *Biotechnol J*. 2020 May 17;15(5):1900551.
34. Capozzi V, Makhoul S, Aprea E, et al. PTR-MS Characterization of VOCs Associated with Commercial Aromatic Bakery Yeasts of Wine and Beer Origin. *Molecules*. 2016 Apr 12;21(4):483.
35. PTR-MS in the Medical Sciences. In: *Proton Transfer Reaction Mass Spectrometry*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. 267–309.
36. van der Sar IG, Wijbenga N, Nakshbandi G, et al. The smell of lung disease: a review of the current status of electronic nose technology. *Respir Res*. 2021 Dec 17;22(1):246.
37. Thepudom T, Kladsomboon S, Pogfay T, et al. Portable optical-based electronic nose using dual-sensors array applied for volatile discrimination. In: *2012 9th International Conference on Electrical Engineering/ Electronics, Computer, Telecommunications and Information Technology*. IEEE; 2012. p. 1–4.

38. Anzivino R, Sciancalepore PI, Dragonieri S, et al. The Role of a Polymer-Based E-Nose in the Detection of Head and Neck Cancer from Exhaled Breath. *Sensors*. 2022 Aug 29;22(17):6485.
39. Berenguer C v, Pereira F, Pereira JAM, Câmara JS. Volatilomics: An Emerging and Promising Avenue for the Detection of Potential Prostate Cancer Biomarkers. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16):3982.
40. Taucher J, Hansel A, Jordan A, et al. Detection of isoprene in expired air from human subjects using proton-transfer-reaction mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 1997;11(11):1230–4.
41. Karl T, Prazeller P, Mayr D, et al. Human breath isoprene and its relation to blood cholesterol levels: new measurements and modeling. *J Appl Physiol*. 2001 Aug 1;91(2):762–70.
42. Shatila M, Thomas AS. Current and Future Perspectives in the Diagnosis and Management of *Helicobacter pylori* Infection. *J Clin Med*. 2022;11(17):5086.
43. Cardos AI, Maghiar A, Zaha DC, et al. Evolution of Diagnostic Methods for *Helicobacter pylori* Infections: From Traditional Tests to High Technology, Advanced Sensitivity and Discrimination Tools. *Diagnostics*. 2022;12(2):508.
44. Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ, et al. Nitric Oxide Synthase in Human and Rat Lung: Immunocytochemical and Histochemical Localization. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1993 Oct;9(4):371–7.
45. Prado CM, Martins MA, Tibério IFLC. Nitric Oxide in Asthma Physiopathology. *ISRN Allergy*. 2011 Apr 19;2011:1–13.
46. Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. *Curr Opin Pulm Med*. 2000 Jan;6(1):21–5.
47. Koga T, Naraoka H. Synthesis of Amino Acids from Aldehydes and Ammonia: Implications for Organic Reactions in Carbonaceous Chondrite Parent Bodies. *ACS Earth Space Chem*. 2022 May 19;6(5):1311–20.
48. Essiet IO. Diagnosis of kidney failure by analysis of the concentration of ammonia in exhaled human breath. *Journal of Emerging Trends in Engineering and Applied Sciences*. 2013;4(6):859–62.
49. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy. *Alcohol Research & Health*. 2003;27(3):240.
50. Saasa V, Malwela T, Beukes M, et al. Sensing Technologies for Detection of Acetone in Human Breath for Diabetes Diagnosis and Monitoring. *Diagnostics*. 2018 Jan 31;8(1):12.
51. Massick S. Portable breath acetone measurements combine chemistry and spectroscopy. In: *Proceedings of the SPIE, San Jose, CA, USA*. Citeseer; 2007.
52. van den Broek J, Güntner AT, Pratsinis SE. Highly Selective and Rapid Breath Isoprene Sensing Enabled by Activated Alumina Filter. *ACS Sens*. 2018 Mar 23;3(3):677–83.
53. Neupane S, Peverall R, Richmond G, et al. Exhaled Breath Isoprene Rises During Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Jul 1;39(7):e97–8.
54. Hyspler R, Crhova S, Zadák Z, Gasparic J. Breath isoprene as a measure of the depression in cholesterol synthesis in intensive care patients. *Atheroscler Suppl*. 2001 May;2(2):102.
55. Wilder-Smith CH, Olesen SS, Materna A, et al. Breath methane concentrations and markers of obesity in patients with functional gastrointestinal disorders. *United European Gastroenterol J*. 2018 May;6(4):595–603.
56. Ozato N, Saito S, Yamaguchi T, et al. Association between breath methane concentration and visceral fat area: a population-based cross-sectional study. *J Breath Res*. 2020 Apr 1;14(2):026008.
57. Das S, Pal M. Non-invasive monitoring of human health by exhaled breath analysis: A comprehensive review. *J Electrochem Soc*. 2020;167(3):037562.
58. Sinha R, Lockman KA, Homer NZM, et al. Volatonic analysis identifies compounds that can stratify non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Reports*. 2020 Oct;2(5):100137.
59. Li W, Yuan XM, Ivanova S, et al. 3-Aminopropanal, formed during cerebral ischaemia, is a potent lysosomotropic neurotoxin. *Biochemical Journal*. 2003;371(2):429–36.
60. O'Brien PJ, Siraki AG, Shangari N. Aldehyde sources, metabolism, molecular toxicity mechanisms, and possible effects on human health. *Crit Rev Toxicol*. 2005;35(7):609–62.
61. Chen J, Huang W, Cheng CH, et al. Association Between Aldehyde dehydrogenase-2 Polymorphisms and Risk of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Meta-Analysis Based on 5,315 Individuals. *Front Neurol*. 2019 Mar 28;10.
62. Qiao Y, Maiti K, Sultana Z, et al. Inhibition of vertebrate aldehyde oxidase as a therapeutic treatment for cancer, obesity, aging and amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Med Chem*. 2020 Feb;187:111948.
63. Ivanova S, Batliwalla F, Mocco J, et al. Neuroprotection in cerebral ischemia by neutralization of 3-aminopropanal. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(8):5579–84.
64. Shinpo K, Kikuchi S, Sasaki H, et al. Selective vulnerability of spinal motor neurons to reactive dicarbonyl compounds, intermediate products of glycation, in vitro: implication of inefficient glutathione system in spinal motor neurons. *Brain Res*. 2000;861(1):151–9.
65. Sukul P, Schubert JK, Zanaty K, et al. Exhaled breath compositions under varying respiratory

rhythms reflects ventilatory variations: translating breathomics towards respiratory medicine. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):14109. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70993-0>

66. Corradi M, Mutti A. Exhaled breath analysis: from occupational to respiratory medicine. *Acta Biomed.* 2005;76(Suppl 2):20.

67. Španěl P, Dryahina K, Smith D. Acetone, ammonia and hydrogen cyanide in exhaled breath of several volunteers aged 4–83 years. *J Breath Res.* 2007;1(1):011001.

68. Westhoff M, Litterst P, Maddula S, et al. Differentiation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) including lung cancer from healthy control group by breath analysis using ion mobility spectrometry. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry.* 2010;13(3):131–9.

69. Erdrich S, Tan ECK, Hawrelak JA, et al. Hydrogen–methane breath testing results influenced by oral hygiene. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):26. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79554-x>

Информация об авторах:

Силантьев Артемий Сергеевич, научный сотрудник научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

Тутер Денис Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отдела медицинской информатики ФГУ ФНЦ НИИСИ РАН, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

Быкова Александра Александровна, к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

Кардонский Дмитрий Александрович, инженер-химик научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

Бетелин Владимир Борисович, д.ф.-м.н., директор ФГУ «Федеральный научный центр Научно-исследовательский институт системных исследований РАН»;

Чомахидзе Петр Шалвович, д.м.н., главный научный сотрудник Института персонализированной кардиологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

Копылов Филипп Юрьевич, д.м.н., директор Института персонализированной кардиологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Author information:

Silant'yev Artemiy S., Researcher at Biomedical Science & Technology Park, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

Tuter Denis S., Candidate of Medical Sciences, Researcher of Medical Informatics department of Scientific Research Institute for System Analysis of the Russian Academy of Sciences, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

Bykova Aleksandra A., Candidate of Medical Sciences, Associate professor at Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics of N. V. Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

Kardonsky Dmitry A., Engineer at Biomedical Science & Technology Park, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

Betelin Vladimir B., Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Director of the Research Institute for System Research of the Russian Academy of Sciences;

Chomakhidze Petr Sh., Doctor of Medical Sciences, Science Chief at Personalized Cardiology Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);

Kopylov Philipp Yu., Doctor of Medical Sciences, Director of Personalized Cardiology Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.379-008.64:616-005.4-089

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ. ОПЫТ НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА

Соловьев В. А., Далматова А. Б., Цветкова Е. В., Мазуренко С. И., Чернявский М. А., Конради А. О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Соловьев Виталий Алексеевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Solovev_VA@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 03.12.2022
и принята к печати 25.12.2022.

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить эффективность мультидисциплинарного подхода команды специалистов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в лечении пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы в условиях многопрофильного стационара. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы, госпитализированных в НМИЦ им. В. А. Алмазова в период с января 2018 года по июль 2020 года включительно. Лечение пациентов осуществлялось на базе НМИЦ им. В. А. Алмазова в рамках одной госпитализации. В исследование были включены пациенты старше 18 лет, имеющие подтвержденный диагноз сахарного диабета, которым была выполнена реваскуляризация в клинике сосудистой хирургии НМИЦ им. В. А. Алмазова. Критериями невключения являлись вторичный сахарный диабет, иммуносупрессивная терапия на момент лечения. Для анализа отобран 51 пациент с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы, информацию о которых удалось получить к августу 2022 года. Таким образом, период наблюдения составил от 2 лет 8 месяцев (32 месяцев) до 4 лет 8 месяцев (56 месяцев). Медиана периода наблюдения составила 44 месяца (3,67 года). Все пациенты на момент включения имели диабетическую язву на стопе. Конечными точками в данном исследовании являлись заживление диабетической язвы стопы, незаживление, большая ампутация или смерть (от всех причин). **Результаты.** Успешное заживление язв или послеоперационных ран, на момент контакта с пациентом или его родственниками, отмечено у 45 больных (88,3 %). У более чем половины пациентов (56,86 %) заживление произошло в течение первых 3 месяцев после хирургических вмешательств. Так, у 70,59 % (n = 36) больных на стационарном этапе были выполнены ортопедические органосохраняющие реконструкции на стопах. У 6 пациентов (11,7 %) первично выполнена реваскуляризация артерий голени по прин-

ципу «менее пораженный путь» с незаживлением язвы в послеоперационном периоде, что потребовало повторной операции с восстановлением кровотока по ангиосомному принципу. Девяти пациентам (17,64 %) потребовалось выполнение повторного ортопедического вмешательства на стопе в текущую госпитализацию. Причинами осложнений явились: тромбоз стента ($n = 3$), диссекции интимы ($n = 2$) и дистальная эмболия ($n = 1$). Причинами повторных ортопедических вмешательств явились краевые некрозы в области послеоперационных ран. У 10 (19,6 %) пациентов не достигнута оптимальная реваскуляризация. Несмотря на это у 4 (7,84 %) человек наблюдалось заживление язв. Среди остальных пациентов в двух случаях 3,92 % ($n = 2$) неоптимальная реваскуляризация была связана с отсутствием технической возможности реваскуляризации артерий голени при удовлетворительной реваскуляризации бедренно-подколенного сегмента. У 4 пациентов (7,84 %) выполнена непрямая реваскуляризация с отсутствием эффекта. Всего за период наблюдения выполнено 6 больших ампутаций (11,7 %), 1 большая ампутация во время текущей госпитализации и 5 в отдаленном периоде. Трехлетняя выживаемость по Каплану-Майеру составила 80 %. **Заключение.** Анализ результатов мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы продемонстрировал улучшение показателей сохранения конечностей, минимизацию объема костно-пластических реконструкций, снижение сроков госпитализации и повышение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: критическая ишемия нижних конечностей, малоинвазивная хирургия, мультидисциплинарный подход, синдром диабетической стопы.

Для цитирования: Соловьев В.А., Далматова А.Б., Цветкова Е.В., Мазуренко С.И., Чернявский М.А., Конради А.О. Мультидисциплинарный подход в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы. Опыт НМИЦ им. В. А. Алмазова. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(1):109-123. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-109-123.

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME. EXPERIENCE OF ALMAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTRE

Soloviev V. A., Dalmatova A. B., Tsvetkova E. V., Mazurenko S. I., Chernyavsky M. A., Konradi A. O.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Soloviev Vitaly A.,
Almazov National Medical Research Center,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: Soloviev_VA@almazovcentre.ru

Received 03 December 2022; accepted
25 December 2022.

ABSTRACT

Objective Evaluate the effectiveness of the multidisciplinary specialists team in Almazov National Medical Research Centre to the treatment of patients with the neuroischemic form of diabetic foot syndrome in a multi-field hospital. **Materials and methods** We made retrospective analysis of the multidisciplinary approach to the treatment of patients with a neuroischemic form of diabetic foot syndrome who were hospitalized to Almazov National Medical Research Centre during the period from January 2018 to July 2020 (inclusively). The patients were treated in the clinic of the Almazov National Medical Research Centre during one hospitalization period. The investigation includes patients over 18 years old with a diabetes mellitus who were performed revascularization at the vascular surgery clinic Almazov National Medical Research Centre. Patients with a secondary diabetes mellitus, immunosuppressive therapy were excluded from the study. 51 patients with neuroischemic form of diabetic foot syndrome were specifically selected for analysis. We gathered all information about them till August 2022. So, the period of observation was from 2 years 8 months (32 months) to 4 years 8 months (56 months). The mediana time was 44 months (3.67 years). All inclusive patients had a diabetic ulcer on the foot. The outcomes of this study were the healing or non-healing of diabetic foot ulcers, major amputation or death (from all causes). **Results** Successful healing of ulcers or postoperative wounds at the time of contact with the patient or his relatives, was with 45 patients (88.3 %). In more than half of the patients (56.86 %) healing of ulcers and wounds was occurred in the 3 months after operation. 70.59 % (n = 36) patients were performed orthopedic organ-preserving reconstructions on the feet in the hospital. 6 patients (11.7 %) were performed initially revascularization according to the “less affected pathway” principle which didn’t heal the ulcers in the postoperative period and led to repeated surgery to restore blood flow according to the angiosomal principle. For 9 patients (17.64 %) it was required to perform repeated orthopedic intervention on the foot during the current hospitalization. The causes of complications were: stent thrombosis (n=3), intimal dissections (n = 2) and distal embolism (n = 1). The reasons for repeated orthopedic surgery were marginal necrosis in the postoperative wounds. Optimal revascularization wasn’t achieved with 10 (19.6 %) patients. Despite this in 4 (7.84 %) cases ulcers was healed. In two cases, 3.92 % (n = 2) suboptimal revascularization was associated with the lack of technical possibility in revascularization of the lower leg arteries with satisfactory revascularization of the femoral-popliteal segment. Indirect revascularization with no effect was performed in 4 cases (7.84 %). 6 major amputations (11.7 %) were performed during the observation period, 1 major amputation during the current hospitalization and 5 in the long-term period. The Kaplan-Mayer three-year survival rate was 80 %. **Conclusion** The analysis of the results of a multidisciplinary approach to the treatment of patients with diabetic foot syndrome demonstrated an improvement in the preservation of the limbs, reduced of bone-plastic reconstructions, reduction of hospitalization time and improving the lives of patients.

Key words: critical lower limb ischemia, diabetic foot syndrome, minimally invasive surgery, multidisciplinary approach.

For citation: Soloviev VA, Dalmatova AB, Tsvetkova EV, Mazurenko SI, Chernyavsky MA, Konradi AO. Multidisciplinary approach in the treatment of patients with diabetic foot syndrome. Experience of Almazov National Medical Research Centre. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(1):109-123. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-109-123.

Список сокращений: АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ГБА — глубокая бедренная артерия, ДПН — диабетическая полинейропатия, ЗББА — задняя большеберцовая артерия, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МБА — малоберцовая артерия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОБА — общая бедренная артерия, ПБА — поверхностная бедренная артерия, ПББА — передняя большеберцовая артерия, СД — сахарный диабет, СДС — синдром диабетической стопы, ХБП — хроническая болезнь почек, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей.

Введение

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний и представляет собой серьезную проблему здравоохранения. Это обусловлено снижением качества жизни пациентов, их ранней инвалидизацией и высокой летальностью.

Пациенты с сахарным диабетом входят в группы риска серьезных осложнений по ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической болезни почек (ХБП). Так, у больных с СД риск смерти при остром коронарном синдроме (ОКС) возрастает в 3 раза, а частота развития гемодинамически значимого стеноза почечных артерий достигает 14,1 % [1].

Одним из самых серьезных осложнений СД является синдром диабетической стопы (СДС), наиболее грозным последствием которого остается ампутация нижних конечностей [2, 3].

У пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы стенозы или окклюзии артерий нижних конечностей, повреждение эндотелия сочетаются с периферической нейропатией, изменением свойств кожи и снижением иммунитета. Данные изменения либо являются основной причиной появления спонтанных некрозов дистальных участков стопы, либо препятствуют заживлению дефектов кожи, возникающих даже вследствие минимальной травматизации, приводя к развитию диабетических язв. Около 30 % диабетических язв инфицируются с развитием системной воспалительной реакции. В течение жизни язвы на стопах образуются у 25 % больных сахарным диабетом, что в свою очередь приводит к большим ампутациям (16,5 из 10 000 больных) [4, 5]. Предполагаемая вероятность ампутаций нижних конечностей в 10–30 раз выше среди людей с диабетом, по сравнению с людьми без диабета. При этом 85 % пациентов до выполнения ампутации имели язвы стопы.

Ампутация нижних конечностей часто является независимым предиктором смертности, увеличивая риск смерти после ампутации [5]. По данным европейских исследований, пятилетняя выживаемость для тех, кто перенес ампутацию конечности, по сравнению с ампутацией пальцев стопы, была низкой, а смертность крайне высокой и колебалась от 39 до 80 % [6]. По результатам других исследований, у пациентов с наличием диабетических язв стопы отмечалось более чем двукратное увеличение смертности по сравнению с больными СД без язв стопы независимо от других факторов риска [2, 4]. Юпитер и соавторы [7] опубликовали систематический обзор, включивший 12 оригинальных исследований, в которых было обнаружено, что 5-летняя смертность у пациентов с диабетической язвой стопы составляет около 40 %. По результатам еще одного исследования, Moulik и соавторов, пятилетняя смертность была столь же высока как среди лиц с невропатическими (45 %), так и с ишемическими язвами (55 %) на стопах [6].

Несомненно, основной задачей при обращении пациента с синдромом диабетической стопы в лечебное учреждение является заживление язвы стопы и предупреждение высокой ампутации. Однако несмотря на то, что у лиц с диабетическими язвами стоп общая смертность выше от любых причин, основной причиной смерти данной группы пациентов остаются сердечно-сосудистые заболевания. Так, в наиболее крупном испанском исследовании — Mortality in Patients with Diabetic Foot Ulcers: Causes, Risk Factors, and Their Association with Evolution and Severity of Ulcer by José Antonio Rubio, за время наблюдения умер 201 больной (59,5 %), при этом 110 (54,7 %) пациентов скончались именно от сердечно-сосудистых заболеваний. Кривые Каплана-Мейера в данном исследовании оценивают снижение выживаемости на 60 % с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ), (54,7–65,3) через 5 лет [8]. Учитывая, что смертность больных СД с установленным сердечно-сосудистым заболеванием все-таки не превышает 3 % в год [9], становится очевидно, что пациенты с диабетическими язвами стоп в анамнезе имеют крайне высокий сердечно-сосудистый риск [10]. Эти данные подтверждают идею о том, что пациенты с диабетическими язвами стопы должны лечиться путем усиления контроля над модифицируемыми факторами риска [8].

Учитывая коморбидность пациентов с СДС, их лечением должны заниматься многопрофильные команды. При этом в разных странах их состав существенно различается. Так, например, в Бразилии, в состав мультидисциплинарной команды

входят эндокринолог, невролог, диетолог, медицинская сестра и психолог [11]. В Канаде в состав такой бригады входят две медсестры по уходу за ранами, четыре врача по уходу за ранами (в том числе один травматолог-ортопед), физиотерапевт, пластический и сосудистый хирурги, интервенционный радиолог, дерматолог, врач-инфекционист и врач-терапевт. При необходимости к этой команде могут быть привлечены медсестры для ухода за ранами по месту жительства, эрготерапевты, физиотерапевты и диетологи [12]. С 2008 года в Испании также созданы специализированные отделения лечения диабетической стопы, в структуре которых работают многопрофильные бригады, включающие эндокринологов и травматологов-ортопедов, при необходимости к данным командам привлекаются различные специалисты: сосудистые хирурги, общие хирурги, интервенционные радиологи, инфекционисты и реабилитологи [13]. В ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в состав такой мультидисциплинарной бригады входят специалисты следующих специальностей: эндокринолог, сосудистый хирург, травматолог-ортопед, кардиолог, невролог, клинический фармаколог и реабилитолог. В случае необходимости привлекаются кардиохирурги, нефрологи и офтальмологи.

Таким образом, лечение СДС требует мультидисциплинарного подхода и должно осуществляться в лечебных учреждениях, обладающих технической возможностью диагностики и хирургической коррекции осложнений, присущих больным СД. Кроме того, грамотная оптимизация необходимых ресурсов на лечение пациентов с СДС способствует улучшению показателей сохранения конечностей и повышению качества жизни больных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность мультидисциплинарного подхода команды специалистов НМИЦ им. В. А. Алмазова в лечении пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы в условиях многопрофильного стационара.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы, госпитализированных в НМИЦ им. В. А. Алмазова в период с января 2018 года по июль 2020 года включительно. Лечение пациентов осуществлялось на базе НМИЦ им. В. А. Алмазова в рамках одной госпитализации.

В исследование были включены пациенты старше 18 лет, имеющие подтвержденный диагноз сахарного диабета, которым была выполнена реваскуляризация в клинике сосудистой хирургии НМИЦ им. В. А. Алмазова. Критериями не включения являлись вторичный сахарный диабет, иммуносупрессивная терапия на момент лечения, получаемая пациентом по различным показаниям.

Для анализа отобран 51 пациент с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы, информацию о котором удалось получить к августу 2022 года. Таким образом, период наблюдения составил от 2 лет 8 месяцев (32 месяцев) до 4 лет 8 месяцев (56 месяцев). Медиана периода наблюдения составила 44 месяца (3,67 года). Все пациенты на момент включения имели диабетическую язву на стопе.

Конечными точками в данном исследовании являлись заживление диабетической язвы стопы или послеоперационной раны на стопе (определяемое как непрерывное жизнеспособное эпителиальное покрытие всей ранее открытой раны), незаживление (определяемое как отсутствие эпителизации язвы или раны на момент контакта с пациентом или смерти), большая ампутация (ампутация нижней конечности выше голеностопного сустава) или смерть (все причины смерти). Также оценивались технический успех реваскуляризации, необходимость повторной реваскуляризации в том же бассейне, причины повторного вмешательства. При выполнении реконструктивных операций на стопе нами оценивались процент пациентов с выполнением повторных вмешательств в настоящую госпитализацию. Оценивалась корреляция между успехом реваскуляризации и заживлением язвы или раны, а также общий процент смерти от СС событий и смерти, не связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Отбор пациентов с целью госпитализации проводился сосудистыми хирургами и специалистами эндокринологического профиля в рамках амбулаторного приема. Критериями отбора пациентов для госпитализации являлись: хроническая ишемия нижних конечностей при наличии сахарного диабета, диабетической язвы стопы и субстрата ишемии нижней конечности. Оценка проходимости магистральных артерий осуществлялась на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием.

Показания для реваскуляризации артерий нижних конечностей определялись действующими Национальными рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей.

На первом этапе комплексного лечения все пациенты проходили осмотр профильных специалистов: кардиолога, невролога, эндокринолога, офтальмолога, сосудистого хирурга с целью дообследования на предмет наличия значимой патологии.

При выявлении стенокардии высокого функционального класса, прогрессирования хронической сердечной недостаточности, жизнеугрожающих нарушений ритма или при имеющихся данных о наличии значимых стенозов коронарных артерий пациентам выполнялась первичная коронарография с последующей реваскуляризацией коронарного русла при выявлении показаний. Так, у 7,84 % (n = 4) пациентов первым этапом была выполнена реваскуляризация миокарда. Кроме того, всем пациентам проводилось дуплексное сканирование (ДС) брахио-

цефальных артерий (БЦА). При наличии данных за гемодинамически значимые стенозы в ходе выполнения коронарографии проводилась ангиография БЦА. При подтверждении диагноза вторым этапом выполнялась реваскуляризация БЦА. Так, у 7,84 % (n = 4) больных была выполнена реваскуляризация БЦА перед реваскуляризацией нижних конечностей.

Всем пациентам выполнялась коррекция гликемического профиля, коррекция антиангинальной, гипотензивной, гиполипидемической терапии, проводилась антикоагулянтная терапия по показаниям. Все пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут), которую начинали до процедуры и осуществляли в течение не менее одного месяца после нее.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов		
Пол	Женский — 52,94 % (n = 27)	Мужской — 47,05 % (n = 24)
Сахарный диабет	1 тип — 1,96 % (n = 1)	2 тип — 98,03 % (n = 50)
Курение	37,24 % (n = 19)	
ИМТ	28,45 [20,1–40,6, M = 28,6]	
Средний возраст, лет	72 [52–88, M = 72]	
Длительность заболевания, лет	17,56 [1–42, M = 16]	
СКФ (MDRD)	60,86 [5–113, M = 64]	
HbA1c на момент поступления	7,98 [4,7–12,2, M = 8]	
Пероральная сахароснижающая терапия	29,41 % (n = 15)	
Инсулинотерапия	21,56 % (n = 11)	
Комбинированная терапия (инсулин + ПССП)	47,05 % (n = 24)	
Отсутствие терапии	1,96 % (n = 1)	
Средний уровень глюкозы в крови (2 день от госпитализации)	8,33 [3,3–16,3, M = 7,9]	
Средний уровень глюкозы в крови (1–2 дня до выписки)	7,48 [4,9–11,55, M = 7,25]	
Поражение коронарных артерий	60,78 % (n = 31)	
Поражение брахиоцефальных артерий	68,75 % (n = 33)	
ОИМ в анамнезе	43,75 % (n = 21)	
ОНМК в анамнезе	23,52 % (n = 12)	
Ампутации в анамнезе	66,6 % (n = 34)	

В случае исходного снижения СКФ проводилась профилактика контраст-индуцированной нефропатии (КИН) в соответствии с консенсусом SCAI 2014 года и европейскими рекомендациями. С учетом повышенного риска развития КИН периоперационно пациенты получали внутривенную инфузию изотонического физиологического раствора (за 6 часов до выполнения процедуры и в течение 6 часов после операции). Кроме того, интраоперационно с целью минимизации нефротоксического действия контрастных растворов применялся разбавленный физиологическим раствором, в соотношении 1:1, раствор Омнипак-300. В послеоперационном периоде все пациенты получали ацетилцистеин в дозировке 600 мг, 2 раза в сутки в течение 3–5 дней.

Осмотр, обработка и перевязки язвенных дефектов стоп осуществлялись эндокринологом-подиатром совместно с ортопедом-травматологом в специально оснащенной кабинете «Диабетическая стопа». Глубину изъязвления, наличие ишемии и инфекции оценивали в соответствии с классификацией Техасского университета [14]. При первичном осмотре язв производился бактериологический посев отделяемого язвы с последующей оценкой чувствительности к антимикробным препаратам. В случае наличия признаков инфекции до получения результатов посева назначалась антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия. Выбор антибактериальной терапии осуществлялся с участием клинического фармаколога с учетом предшествующего анамнеза антибактериальной терапии, тяжести язвы и степени инфицирования. По результатам посева и чувствительности возбудителя проводилась последующая

коррекция терапии. Выполнялась рентгенограмма стопы. Осмотр травматолога-ортопеда на первом этапе осуществлялся с целью оценки объема и глубины повреждения тканей стопы, определения показаний к выполнению ортопедических операций на стопе.

Кроме того, пациенты осматривались офтальмологом для раннего выявления и начала лечения диабетической ретинопатии.

Характеристика пациентов на момент госпитализации отражена в таблице 1.

После осмотра профильными специалистами, а также дообследования и коррекции терапии, вторым этапом, производилась реваскуляризация артерий нижних конечностей в условиях гибридной операционной. Оценка технической эффективности реваскуляризации артерий нижних конечностей производилась интраоперационно по данным ангиографии. Характеристика поражения артерий нижних конечностей представлена в таблице 2.

Все операции были выполнены под местной инфильтрационной анестезией. При этом гибридная реваскуляризация была выполнена в 9,8 % (n = 5) случаев, в 49,02 % (n = 25) операции включали изолированную баллонную ангиопластику и в 41,16 % (n = 21) — баллонную ангиопластику со стентированием.

Все гибридные реваскуляризации были выполнены с использованием местной инфильтрационной анестезии и включали эндартерэктомию из общей бедренной артерии (ОБА) с реваскуляризацией подвздошно-бедренного сегмента (40 %) или бедренно-подколенного сегмента (60 %) в виде баллонной ангиопластики со стентированием (рис. 1).

Таблица 2. Характеристика поражения артерий нижних конечностей пациентов до выполнения реваскуляризации

Характеристика поражения артерий нижних конечностей					
Поражение артерий голени	72,54 % (n = 37)				
Поражение бедренно-подколенного сегмента	60,78 % (n = 31)				
Поражение подвздошно-бедренного сегмента	21,56 % (n = 11)				
Многоуровневое поражение	35,28 % (n = 18)				
Классификация по TEXAS	1C — 11,76 % (n = 6)	2C — 21,57 % (n = 11)	3C — 25,49 % (n = 13)	2D — 11,76 % (n = 6)	3D — 29,41 % (n = 15)
Классификация по Покровскому	IVA — 70,59 % (n = 36)			IVB — 29,41 % (n = 15)	

Выполнена эндартерэктомия из общей бедренной артерии, ретроградная реканализация, ангиопластика со стентированием общей, наружной подвздошной артерий, антеградная реканализация, ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии.

В 82,6 % ($n = 38$) случаев от общего числа эндоваскулярных реконструкций использовался антеградный бедренный доступ, в 8,69 % ($n = 4$) антеградный бедренный доступ сочетался с ретроградным подколенным, в 4,34 % ($n = 2$) — дистальный тибиальный и в 4,34 % ($n = 2$) — контралатеральный бедренный.

Так, 41,16 % ($n = 21$) вмешательств были выполнены с использованием саморасширяющихся стентов, более половины из которых (57,14 %) с вовлечением подколенной артерии (ПкА) с плетеной ячейкой стента. У 49,02 % ($n = 25$) больных реваскуляризация ограничивалась баллонной ангиопластикой с использованием баллонных катетеров с лекарствен-

ным покрытием (40 %). Изолированная баллонная ангиопластика поверхностной бедренной артерии (ПБА) была выполнена у 32 % ($n = 8$), ПкА — 24 % ($n = 6$), артерий голени — 44 % ($n = 12$) от общего числа пациентов (рис. 2).

Выполнена антеградная реканализация, ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной, подколенной артерии, тибеоперинеального ствола, реканализация, баллонная ангиопластика задней и малой большеберцовых артерий.

Гемостаз осуществлялся системами закрытия пункционного отверстия в 29,44 % случаев ($n = 15$) либо мануально — 70,56 % ($n = 36$). В послеоперационном периоде пребывание в отделении реанимации составило $2,75 \pm 0,75$ часа. Дальнейшее лечение пациенты проводили в условиях отделения сосудистой хирургии. На первые сутки после реваскуляризации всем пациентам проводилась duplex-оценка состояния кровотока.

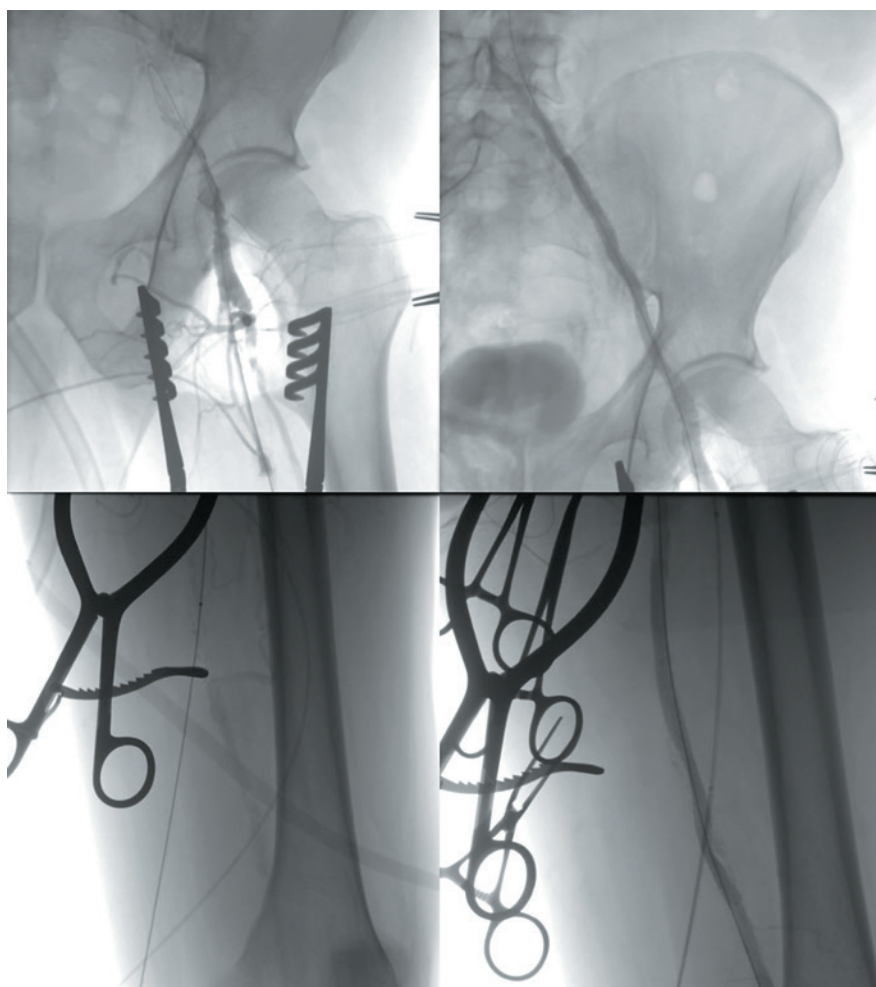


Рис. 1. Пациент с окклюзией общей, наружной подвздошной, общей бедренной, поверхностной бедренной артерий

Третий этап лечения заключался в выполнении ортопедических органосохраняющих операций. При наличии хронической язвы на стопе без признаков перифокального воспаления иссечение язвенного дефекта выполняли с учетом последующего закрытия раны, для чего формировали мягкотканые лоскуты из окружающих тканей с учетом их возможной трансформации или ротации. При наличии торпидно текущего остеомиелита проводилась резекция костей стопы, ампутация или экзартикуляция пальцев в пределах здоровых тканей, также с формированием мягкотканых лоскутов по описанной выше методике.

В послеоперационном периоде продолжалась антибактериальная терапия по показаниям, перевязки послеоперационных ран, разгрузка стопы.

Базы данных были сформированы в таблице Microsoft Office Excel 2020. Для проведения статистического анализа использовались прикладные статистические программы SPSS Statistics 25 (SPSS An IBM Company, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Успешное заживление язв или послеоперационных ран, на момент контакта с пациентом или его родственниками, отмечено у 45 больных (88,3 %). У более половины пациентов (56,86 %) заживление произошло в течение первых 3 месяцев после хирургических вмешательств. Так, у 70,59 % ($n = 36$) больных на стационарном этапе были выполнены ортопедические органосохраняющие реконструк-

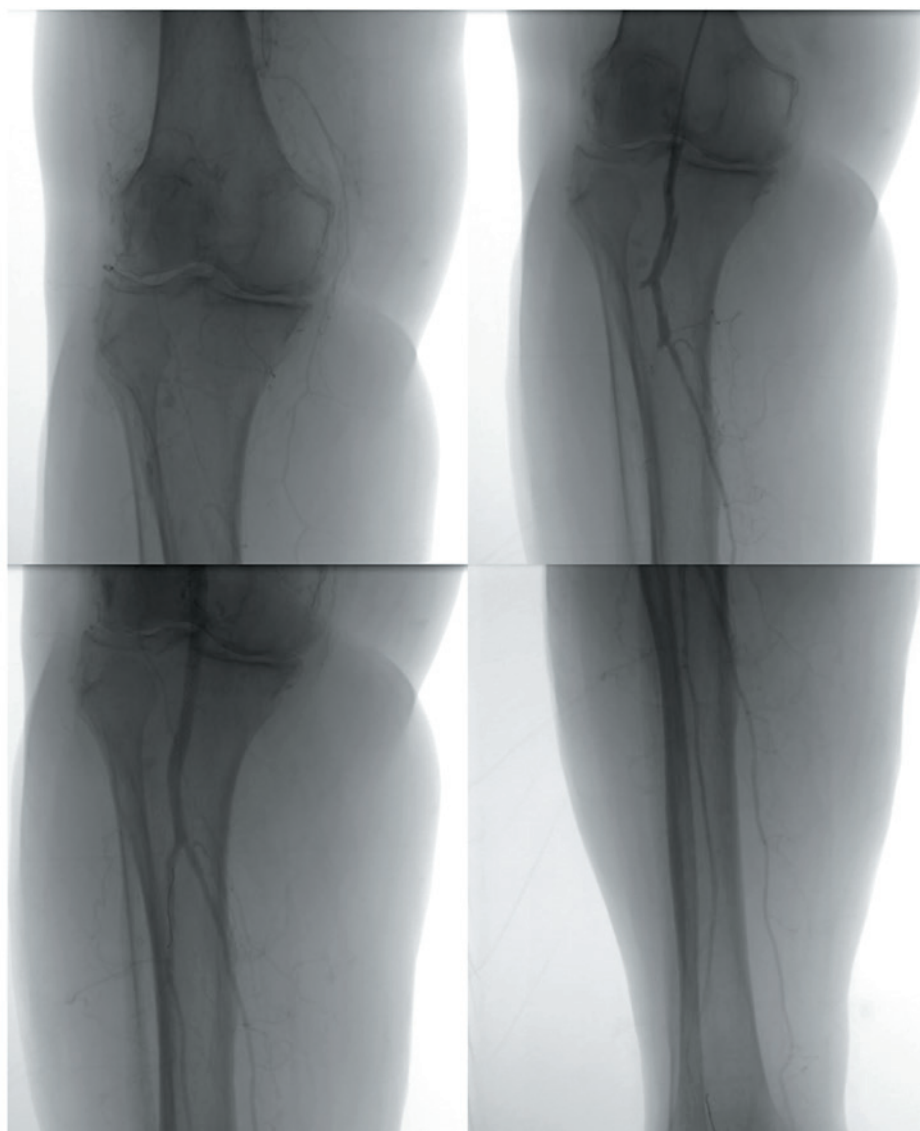


Рис. 2. Пациент с окклюзией дистальной трети поверхностной бедренной артерии, подколенной артерии и всех артерий голени

ции на стопах. У 6 пациентов (11,7 %) первично выполнена реваскуляризация артерий голени по принципу «менее пораженный путь» с незаживлением язвы в послеоперационном периоде, что потребовало повторной операции с восстановлением кровотока по ангиосомному принципу. Девяти пациентам (17,64 %) потребовалось выполнение повторного ортопедического вмешательства на стопе в текущую госпитализацию. Причинами осложнений явились: тромбоз стента ($n = 3$), диссекции интимы ($n = 2$) и дистальная эмболия ($n = 1$). Причинами повторных ортопедических вмешательств явились краевые некрозы в области послеоперационных ран. У 10 (19,6 %) пациентов не достигнута оптимальная реваскуляризация. Несмотря на это у 4 (7,84 %) больных наблюдалось заживление язв. Среди остальных пациентов в двух случаях (3,92 %, $n = 2$) неоптимальная реваскуляризация была связана с отсутствием технической возможности реваскуляризации артерий голени при удовлетворительной реваскуляризации бедренно-подколенного сегмента. У 4 пациентов (7,84 %) выполнена непрямая реваскуляризация с отсутствием эффекта. Всего за период наблюдения выполнено 6 больших ампутаций (11,7 %), 1 большая ампутация во время текущей госпитализации и 5 в отдаленном периоде.

Достижение целевого уровня глюкозы было отмечено у 88 % пациентов. Средняя продолжительность госпитализации составила 15,5 дня (от 1 до 24).

За период наблюдения, который составил в среднем около 3 лет, умерло 10 пациентов (19,6 %). Все пациенты умерли уже после выписки из стационара. Трехлетняя выживаемость по Каплану-Майеру составила 80 % (рис. 3). Среди причин смерти пациентов можно выделить ОИМ — 11,76 % ($n = 6$), онкологические заболевания 3,92 % ($n = 2$), осложнения новой коронавирусной инфекции — 1,96 % ($n = 1$), в одном случае (1,96 %) причиной смерти явился сепсис вследствие развившейся гангрены нижней конечности после высокой ампутации. Среди пациентов, умерших от ОИМ, у всех ($n = 6$) на момент стационарного лечения реваскуляризация миокарда не требовалась. Средний стаж сахарного диабета у этих пациентов составил 19,2 года (от 17 до 21). Также все пациенты имели многоуровневые поражения артерий нижних конечностей.

У 7,84 % ($n = 4$) пациентов первым этапом была выполнена реваскуляризация миокарда, также у 7,84 % ($n = 4$) больных проводилась реваскуляризация брахиоцефальных артерий перед реваскуляризацией нижних конечностей.

Таблица 3. Результаты реваскуляризации артерий нижних конечностей

Характеристика результатов реваскуляризации артерий нижних конечностей			
Метод реваскуляризации артерий нижних конечностей	Баллонная ангиопластика — 49,02 % ($n = 25$)	Баллонная ангиопластика со стентированием — 41,16 % ($n = 21$)	Гибридная реваскуляризация — 9,8 % ($n = 5$)
Оптимальная реваскуляризация	Достигнута — 80,4 % ($n = 41$)		Не достигнута — 19,6 % ($n = 10$)
Реконструктивная операция на реваскуляризированной стопе в текущую госпитализацию	70,59 % ($n = 36$)		
Динамика заживления язв	В течение 3 месяцев — 56,86 % ($n = 29$)	В течение 6 месяцев — 31,43 % ($n = 16$)	Отсутствие заживления — 11,7 % ($n = 6$)
Выполнение повторных операций в текущую госпитализацию	Повторная ампутация/реконструктивная операция на стопе — 17,64 % ($n = 9$)		Повторная реваскуляризация — 11,7 % ($n = 6$)
Выполнение повторных операций после выписки	Повторная ампутация — 17,64 % ($n = 9$)	Выполнение большой ампутации — 9,8 % ($n = 5$)	Повторная реваскуляризация — 1,96 % ($n = 1$)

Характеристика результатов реваскуляризации артерий нижних конечностей представлена в таблице 3.

Динамика регресса трофических изменений левой нижней конечности пациента за 4 месяца наблюдения после реваскуляризации представлена на рисунке 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы заболевание периферических артерий обычно сочетается с периферической нейропатией, которые в совокупности с травматизацией и последующим инфицированием приводят к развитию диабетических язв. Это обусловлено поражением нервных волокон, которое, в свою очередь, способствует повреждению эндотелия и склерозу артерий, как крупных, так и мелких, что неуклонно ведет к снижению периферической перфузии [15].

Клинические исследования показывают, что облитерирующий атеросклероз развивается у 50 % пациентов с диабетом 2 типа в течение 15 лет после начала заболевания. Артериосклероз у пациентов с диабетом и без него гистологически очень похож [16]. Клинически важным отличием является анатомическое распределение болезни. Проксимальное поражение аорто-подвздошной и поверхностной

бедренной артерий преобладает у пациентов без диабета, ЗПА при диабете чаще поражает глубокие бедренные, подколенные, большеберцово-перонеальные артерии и артерии стопы [17, 18]. Поэтому в многочисленных исследованиях, посвященных сахарному диабету, доказывается необходимость восстановления кровотока в нижних конечностях первым этапом при лечении СДС с ишемическим компонентом [7].

В нашем исследовании средний стаж диабета у пациентов составил 17,56 года. У подавляющего большинства (72 %) было поражение артерий голени (ПББА, МБА, ЗББА), у 60,8 % — поражение бедренно-подколенного сегмента, многоуровневое поражение встречалось в 35,28 % случаев.

Поэтому пациентам с диабетом обычно требуется многоуровневая реваскуляризация различных сегментов артерий с различным диаметром просвета и различной гистологией [19, 20].

Ведущее место при лечении данной категории пациентов занимает реваскуляризация артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента [7]. Трудности, с которыми встречаются врачи, занимающиеся данной патологией, заключаются в отягощенном коморбидном фоне, мультифокальном атеросклерозе и частом наличии инфекционного процесса в диабетических язвах. В связи с этим лечение пациентов с СДС должно осуществляться мультидисциплинарной командой на основании

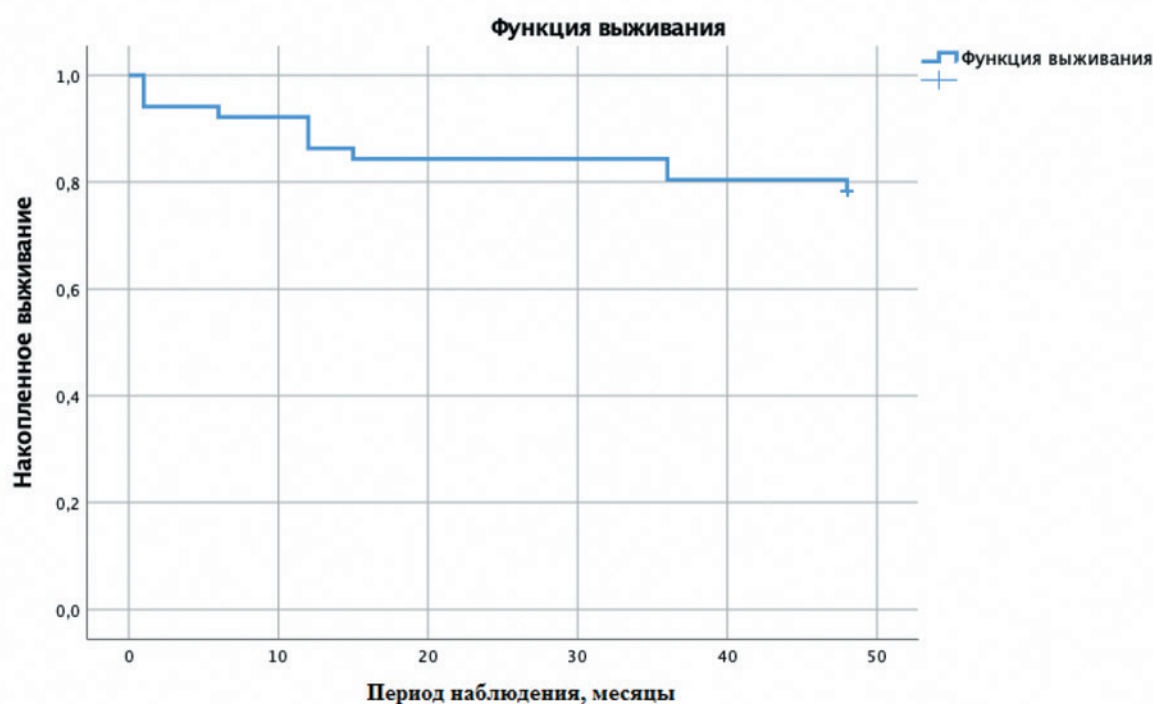


Рис. 3. Кривая выживаемости по Каплану-Майеру

единых протоколов и рекомендаций. Наиболее современным и масштабным документом по проблеме реваскуляризации, одобренным сосудистыми хирургами, подиатрами и радиологическими ассоциациями по всему миру, остается Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia [8]. Предлагаемый подход основан на трехсторонней оценке состояния пациента (PLAN): оценке операционно-анестезиологического риска (Patient risk), тяжести трофических нарушений (Limb severity) и анатомо-морфологической сложности поражения (Anatomic complexity) инфраингвинального артериального русла.

На основании документа нами была принята концепция коррекции путей оттока — при вы-

полнении реваскуляризации у пациентов с сочетанным поражением бедренно-подколенного и берцового сегментов мы стараемся выполнить реваскуляризацию минимум двух артерий голени. На основании полученных данных виден результат в виде улучшения первичной проходимости после выполнения реваскуляризации, ускорения регрессии трофических изменений, что в совокупности привело к уменьшению числа костно-пластических реконструкций.

По половому составу, ИМТ и проценту курящих пациентов популяция, описанная в настоящем исследовании, сопоставима с популяциями в аналогичных исследованиях. Среди обследуемых пациентов частота встречаемости сахарного диабета 1



Рис. 4. Динамика регресса трофических изменений левой нижней конечности пациента после реваскуляризации

типа составила 1,96 % ($n = 1$), СД 2 типа — 98,04 % ($n = 50$), что соответствует данным мировой литературы [21]. Так, в китайском исследовании Тонга из 445 пациентов с сахарным диабетом 98,4 % составляли больные с СД 2 типа.

Методом выбора при реваскуляризации артерий нижних конечностей явился эндоваскулярный подход. Так, 90,8 % ($n = 46$) операций было выполнено именно эндоваскулярно, и лишь в 9,82 % ($n = 5$) случаев использовался гибридный подход. Изолированное открытое вмешательство не применялось. Такое соотношение методов оперативного вмешательства при лечении пациентов с СДС обусловлено стремлением к малоинвазивной хирургии и необходимостью интраоперационной оценки дистального русла.

Эндоваскулярное лечение часто предпочтительнее открытого хирургического. Значительные преимущества минимально инвазивных вариантов лечения по сравнению с открытым хирургическим вмешательством включают меньшее время пребывания в стационаре и снижение перипроцедурной заболеваемости и смертности, особенно у больных в критическом состоянии и у пациентов с высоким хирургическим риском. В подавляющем большинстве случаев общая анестезия не требуется, и реваскуляризация может быть выполнена с использованием местной анестезии [22].

Кроме того, в 72,54 % ($n = 37$) случаев встречалось поражение артерий голени, требующее выполнения баллонной ангиопластики. Исследования также демонстрируют лучшие результаты эндоваскулярного подхода перед открытой хирургией, особенно при локализации процесса ниже щели коленного сустава [21].

В рамках проведенного исследования 36 пациентам (70,59 %) выполнялась ортопедическая операция на стопе. За период нашего наблюдения, который составил в среднем три с половиной года, у 88,2 % пациентов отмечалось заживление язв и послеоперационных ран, что означает сохранение опороспособной конечности.

Количество повторных ампутаций составило 17,64 % ($n = 9$), из которых у 6 пациентов отмечалось заживление послеоперационной раны. Одна большая ампутация была выполнена в текущую госпитализацию, двум пациентам потребовалась повторная ампутация после выписки. Такое количество повторных вмешательств может быть связано со сложностью в дифференцировке между жизнеспособными и нежизнеспособными тканями во время ортопедической операции при стремлении хирургов к максимальному сохранению жизнеспособных тканей у больных с СДС.

Всего за период наблюдения выполнено 6 больших ампутаций (11,7 %), из них 1 — во время текущей госпитализации и 5 — в отдаленном периоде. Это, в свою очередь, обусловлено отсутствием технической возможности прямой реваскуляризации у данных пациентов и применением непрямо́й реваскуляризации в связи с отсутствием оптимальных путей оттока. При этом европейские данные, приведенные исследовательской группой по диабету и нижним конечностям (Eurodiale), показали, что 5 % пациентов с диабетом и с язвой стопы нуждались в обширной ампутации в течение 12-месячного периода наблюдения. Общее количество повторных ампутаций также оказалось сопоставимо с данными общемировой статистики (17,64 % в исследовании и 16,5 % по данным реестров Великобритании) [23].

У пациентов с диабетической стопой наличие хронической угрожающей конечности ишемии связано с повышенной смертностью, ампутацией нижних конечностей и снижением качества жизни [24, 25].

В нашем исследовании оптимальная реваскуляризация нижних конечностей была достигнута в 80,4 % ($n = 41$) случаев, при этом выживаемость в течение первых 3 лет составила 80 % ($n = 41$). Есть данные пятилетнего наблюдения, показывающие снижение смертности на 50 % в группе, после выполнения реваскуляризации. В испанском исследовании 2020 года [8] пятилетняя выживаемость составила всего 40 %. При анализе структуры смертности большинство случаев летального исхода было связано с острым инфарктом миокарда — 11,76 % ($n = 6$). Однако на стационарном этапе ни один из пациентов не требовал реваскуляризации миокарда. Также стоит отметить, что все больные, умершие от ОИМ, имели длительный стаж сахарного диабета — не менее 20 лет, многоуровневые поражения артерий нижних конечностей и поражение брахиоцефальных артерий.

Достаточно высокий процент выживаемости и заживления язв по сравнению с данными мировой литературы [6, 7], на наш взгляд, обусловлен применением мультидисциплинарного подхода.

По результатам того же испанского исследования [8] уровень гликированного гемоглобина менее 7,0 % явился независимым предиктором смерти у пациентов с диабетической стопой. В нашем исследовании средний уровень гликированного гемоглобина составил 7,98 % [4,7–12,2, $M = 8$]. Несмотря на то что средний уровень глюкозы на момент поступления значимо не отличался от уровня глюкозы при выписке, при поступлении значения глюкозы варьировали от 3,3 ммоль/л до 16,3 ммоль/л, тогда как на момент выписки вариабельность гли-

кемии уменьшилась до 4,9–11,55 ммоль/л. Согласно проведенным исследованиям, высокая вариабельность гликемии и снижение уровня глюкозы у пожилых пациентов положительно коррелируют с повышением риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [26].

В этом смысле трудно переоценить подготовительный к реваскуляризации и ортопедической коррекции этап стационарного лечения пациента, поскольку к моменту операции все больные были максимально компенсированы по гликемическому профилю, сопутствующей патологии и инфекционному процессу на стопе. Последовательность проведения манипуляций обсуждалась консилиумно с оценкой всех факторов риска, в том числе наличия инфекции диабетической язвы. Реваскуляризация миокарда и БЦА выполнялись в текущую госпитализацию, чаще первым этапом до реваскуляризации нижних конечностей. Именно с этим мы связываем отсутствие тяжелых интра- и послеоперационных осложнений и ранней послеоперационной летальности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря мультидисциплинарному подходу в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы в рамках одного отделения реализуются принципы преемственности и непрерывности лечения специалистами различного медицинского профиля. Анализ результатов организационной работы продемонстрировал улучшение показателей сохранения конечностей, минимизации объема костно-пластических реконструкций у больных СДС, а также выживаемости пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. de Mast Q, Beutler J. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens.* 2009; Jul;27(7):1333–40.
2. Jones WS, Patel MR, et al. Temporal trends and geographic variation of lower-extremity amputation in patients with peripheral artery disease: results from U.S. Medicare 2000–2008. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2230–6.
3. Monteiro-Soares M1, Martins-Mendes D, et al. Classification systems for lower extremity amputation prediction in subjects with active diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Feb 12. DOI: 10.1002/dmrr.2535.
4. Markakis K, Bowling F, Boulton A. The diabetic foot in 2015: an overview. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32(Suppl. 1): 169–178.
5. Chammas NK, Hill RLR, Edmonds ME. Increased mortality in diabetic foot ulcer patients: the significance of ulcer type. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2879809.
6. Moulik, PK, Mtonga, R, Gill, GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care.* 2003;26(2):491–494.
7. Jupiter DC, Thorud JC, et al. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: from ulceration to death, a systematic review. *Int Wound J.* 2016;13(5):892–903. DOI:10.1111/iwj.12404.
8. Rubio J, Jimenes S. Mortality in Patients with Diabetic Foot Ulcers: Causes, Risk Factors, and Their Association with Evolution and Severity of Ulcer. *J Clin Med.* 2020 Sep 18;9(9):3009.
9. Грин Дж.Б., Бетел М.А., Армстронг П.В. и др. Влияние ситаглиптина на сердечно-сосудистые исходы при диабете 2 типа. На англ. Дж. Мед. 2015;373:232–242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
- Green J, Bethel F, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2015;373:232–242.
10. Еллингер П.С., Хандельсман Ю., Розенблит П.Д. и др. Рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов по лечению дислипидемии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Эндокр. практика.* 2017.
- Jellinger P, Handelsman Y, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017 Apr;23(Suppl2):1–87.
11. Batista F, Augusto Magalhães A, et al. Ten years of a multidisciplinary diabetic foot team approach in Sao Paulo, Brazil. *Diabet Foot Ankle.* 2010;1. DOI: 10.3402/dfa.v1i0.5203. Epub 2010 Jun 1. PMID: 22396805; PMCID: PMC3284270.
12. Patry J, Tourigny A, Mercier MP, Dionne CE. Outcomes and prognosis of diabetic foot ulcers treated by an interdisciplinary team in Canada. *Int Wound J.* 2021 Apr;18(2):134–146.
13. Rubio J, Aragón-Sánchez J, et al. Reducing major lower extremity amputations after the introduction of a multidisciplinary team for the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds.* 2014 Mar;13(1):22–6.
14. Lavery L, Armstrong D, Harkless L. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg.* 1996;35:528–531.

15. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. — М., 2015. — 168 с.
16. Karen L. Differentiation of Lower Extremity Skin Changes in the Intensive Care Setting, AACN Advanced Critical Care, 10.4037/aacnacc2022737, 33, 2, (196–207), (2022).
17. Mills J. Lower limb ischaemia in patients with diabetic foot ulcers and gangrene: recognition, anatomic patterns and revascularization strategies, Diabetes Metab Res Rev. 2016 Jan;32 Suppl 1:239–45. DOI: 10.1002/dmrr.2753.
18. Чернявский М.А., Гусев А.А. и др. Организация командного подхода в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы. Опыт ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». Трансляционная медицина. 2018;5(1):5–14.
19. Conte M, Bradbury A, Kolh P, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia RSS. MPH Journal of Vascular Surgery, 2019-06-01.
20. Spiliopoulos S, Festas G, Paraskevopoulos I, et al. Overcoming ischemia in the diabetic foot: Minimally invasive treatment options. World J Diabetes 2021 Dec 15;12(12):2011–2026.
21. Riedel U, Schüßler E, Härtel D, et al. Wound treatment in diabetes patients and diabetic foot ulcers Hautarzt . 2020 Nov;71(11):835–842.
22. Forsythe R, Apelqvist J, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: A systematic review. Diabetes Metab Res Rev. 2020;36(S1):e3277.
23. Fossaceca R, Guzzardi G, Cerini P, et al. Endovascular treatment of diabetic foot in a selected population of patients with below-the-knee disease: is the angiosome model effective? Cardiovasc Intervent Radiol. 2013;36(3):637–644.
24. Markakis K, Bowling F, Boulton A. The diabetic foot in 2015: an overview. Diabetes Metab Res Rev 2016; 32(Suppl. 1): 169–178.
25. Конте М.С., Брэдбери А.В., Колх П. и др. Группа авторов GVG для совместных рекомендаций Общества сосудистой хирургии (SVS), Европейского общества сосудистой хирургии (ESVS) и Всемирной федерации сосудистых обществ (WFVS). Глобальные сосудистые рекомендации по лечению хронической угрожающей конечности ишемии. Евро. Дж. Васк. Эндоваск. Surg. 2019.
- Conte M, Bradbury A, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb — Threatening Ischemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019 Jul;5(1S):S1–S109.
26. Jingyi L, Chunfang W, Yun S, et al. Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study, Diabetes Care 2021;44(2):549–555.

Информация об авторах:

Соловьев Виталий Алексеевич, ординатор отделения сердечно-сосудистой хирургии № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Далматова Анна Борисовна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Цветкова Елена Васильевна, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мазуренко Сергей Иванович, врач-травматолог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чернявский Михаил Александрович, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; заместитель генерального директора по научной работе, руководитель НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, директор Института трансляционной медицины, Университет ИТМО.

Author information:

Soloviev Vitaly A., resident of the department of cardiovascular surgery of the Almazov National Medical Research Centre;

Dalmatova Anna B., candidate of medical sciences, assistant of the department of Endocrinology of the Almazov National Medical Research Centre;

Tsvetkova Elena V., endocrinologist of the Almazov National Medical Research Centre;

Mazurenko Sergey I., traumatologist of the Almazov National Medical Research Centre;

Chernyavsky Mikhail A., Doctor of Medical Sciences, A Head of the Research Department of Vascular and Interventional Surgery of the Almazov National Medical Research Centre;

Konradi Alexandra O., Professor, MD, DSc, Deputy Director General for Research, Head of Arterial Hypertension Research Department of the Almazov National Medical Research Centre, Head of Public Healthcare Department of the Medical Education Institute, Corresponding Member of RAS.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616.151.5:616-005.4

ВОЗМОЖНОСТИ КТ-АНГИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Галяутдинова Л. Э., Басек И. В., Карпова Д. В., Марукян Н. В.,
Наседкин Д. Б., Боршевецкая А. А., Егорова В. С., Лукин М. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Галяутдинова Лина Эриковна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Lina_erikovna@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.12.2022
и принята к печати 25.12.2022..

РЕЗЮМЕ

Острая мезентериальная ишемия (ОМИ) — редкое сосудистое заболевание, характеризующееся высоким уровнем смертности при несвоевременной диагностике и лечении. Общая заболеваемость низкая и составляет от 0,09 до 0,2 % от всех госпитализаций в отделения неотложной помощи. Одной из причин острой мезентериальной ишемии является острый артериальный тромбоз, наиболее часто встречающийся у лиц пожилого возраста.

Проблема своевременной диагностики острого мезентериального тромбоза все еще остается актуальной в связи с отсутствием специфичных клинических симптомов и лабораторных данных. Компьютерно-томографическая ангиография (КТ-ангиография) брюшного отдела аорты и ее ветвей характеризуется высокой чувствительностью (85–98 %) и специфичностью (91–100 %) и является золотым стандартом диагностики острой мезентериальной ишемии.

В статье продемонстрированы возможности компьютерной томографии в диагностике и дифференциальной диагностике острого мезентериального тромбоза на примере клинического наблюдения.

Ключевые слова: КТ-ангиография, лучевая диагностика, мезентериальный тромбоз, острая мезентериальная ишемия, острый мезентериальный тромбоз, тромбэкстракция.

Для цитирования: Галяутдинова Л.Э., Басек И.В., Карпова Д.В., Марукян Н.В., Наседкин Д.Б., Боршевецкая А.А., Егорова В.С., Лукин М.В. Возможности КТ-ангиографии в диагностике острого мезентериального тромбоза: клиническое наблюдение. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(1):124-131. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-124-131.

CT ANGIOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE MESENTERIC THROMBOSIS: A CASE REPORT

Galyautdinova L. E., Basek I. V., Karpova D.V., Marukyan N. V., Nasedkin D. B., Borshevetskaya A. A., Yegorova V. S., Lukin M. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Galyautdinova Lina E.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: Lina_erikovna@mail.ru

Received 15 December 2022; accepted 25
December 2022.

ABSTRACT

Acute mesenteric ischemia (AMI) is a rare vascular disease characterized by a high mortality rate with untimely diagnosis and treatment. The overall incidence is low, estimated at 0.09–0.2 % of all hospital admissions to emergency departments. One of the causes of acute mesenteric ischemia is acute arterial thrombosis, which is most common in the elderly.

The problem of early diagnosis of acute mesenteric thrombosis is still relevant due to a non-specific clinical features. Computed tomography angiography (CT angiography) of the abdominal aorta and its branches is characterized by high sensitivity (85–98 %) and specificity (91–100 %). Computed tomography angiography is the gold standard for the diagnosis of acute mesenteric ischemia.

The article discusses the use of computed tomography angiography (CT angiography) for visualization of acute mesenteric thrombosis.

Key words: acute mesenteric ischemia, CT angiography, mesenteric arterial thrombosis, mesenteric thrombosis, radiology, thromboextraction.

For citation: Galyautdinova LE, Basek IV, Karpova DV, Marukyan NV, Nasedkin DB, Borshevetskaya AA, Yegorova VS, Lukin MV. CT angiography in the diagnosis of acute mesenteric thrombosis: a case report. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(1):124-131. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-124-131.

Список сокращений: КТ — компьютерная томография, КТ-ангиография — компьютерно-томографическая ангиография, ОМИ — острая мезентериальная ишемия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

ВВЕДЕНИЕ

Острая мезентериальная ишемия (ОМИ) — сосудистое заболевание, чаще встречающееся у лиц пожилого возраста. Общая заболеваемость низкая и составляет от 0,09 до 0,2 % от всех госпитализаций в отделения неотложной помощи. Показатели смертности при несвоевременной диагностике и лечении острой мезентериальной ишемии достигают 30–70 %. Причинами острой мезентериальной ишемии являются артериальный тромбоз, артериальная эмболия, венозный тромбоз и неокклюзивная мезентериальная ишемия [1, 2].

Острый артериальный тромбоз является второй по распространенности причиной острой мезентериальной ишемии (25 % случаев) и чаще всего развивается на фоне хронического атеросклеротического процесса сосудистой стенки, приводящего к стенозу сосуда, а также связан со следующими факторами риска: артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и др. [1, 3, 4].

Клиническая картина острой мезентериальной ишемии в 95 % случаев проявляется сильными болями в животе, в 44 % — тошнотой, в 35 % — рвотой или диареей. Сильные боли в животе, не соответствующие результатам физикального обследования, необходимо считать острой мезентериальной ишемией, пока это не будет опровергнуто [3].

КТ-ангиография аорты и ее ветвей в настоящее время является золотым стандартом диагностики острой мезентериальной ишемии, заменив классическую ангиографию. Согласно рекомендациям Всемирного общества неотложной хирургии (World Society of Emergency Surgery), всем пациентам с подозрением на острую мезентериальную ишемию необходимо по неотложным показаниям выполнить компьютерно-томографическую ангиографию. Рекомендательный протокол КТ-сканирования при диагностике ОМИ включает в себя:

- 1) нативное сканирование для выявления кальцификации мезентериальных сосудов;
- 2) далее артериальная и венозная фазы для визуализации тромбоза в брыжеечных артериях и венах.

При оценке результатов КТ-ангиографии необходимо проводить мультипланарные 3D-реконструкции изображений для оценки хода, анатомии брыжеечных сосудов и распространенности выявленного тромбоза [3].

КТ-ангиография брюшного отдела аорты и ее ветвей позволяет определить причину острой мезентериальной ишемии, ее распространенность, определяющую дальнейшую тактику лечения, оценить степень вовлечения толстой и тонкой кишки в патологический процесс, а также наличие или отсутствие осложнений, таких как некроз стенки кишки, ее перфорация и развитие перитонита.

КТ-признаки острого мезентериального тромбоза подразделяют на специфичные и неспецифичные. Специфичные КТ-признаки представлены центральными или пристеночными дефектами контрастирования, обусловленными тромбами. Неспецифические признаки указывают на ишемическое поражение кишечника и включают увеличение диаметра кишки, истончение стенки, гиперпневматоз, скопление жидкости с горизонтальными уровнями в просвете кишки, уплотнение окружающей жировой клетчатки, газ по ходу брыжеечных сосудов или в стенке кишки, нечеткие наружные контуры кишки, локальное снижение интенсивности накопления стенкой кишки контрастного вещества [5].

Венозный мезентериальный тромбоз при КТ характеризуется дефектом заполнения (тромбом) в верхней брыжеечной или портальной венах, утолщением стенки кишки за счет отека, гиперпневматозом, уровнями жидкости, локальным или тотальным снижением интенсивности накопления контрастного вещества стенкой кишки, слоистостью стенки кишки (симптом «гало») при контрастном усилении, асцитом [4, 5].

Лечение острой мезентериальной ишемии зависит от типа и наличия осложнений. При остром артериальном тромбозе или эмболии показано оперативное вмешательство; при венозном тромбозе и неокклюзивной мезентериальной ишемии показана консервативная терапия для устранения ишемии кишки, а также оперативное лечение при развитии осложнений. Вид и объем оперативного вмешательства при артериальном тромбозе зависит от степени вовлечения стенки кишки в патологический процесс и наличия осложнений. При ранней диагностике до развития необратимых изменений в стенке кишки и осложнений возможно проведение эндоваскулярной тромбэкстракции с последующей диагностической лапароскопией для оценки жизнеспособности кишки. Необратимые изменения кишки, такие как некроз, а также развитие возможных дальнейших осложнений определяют показания для проведения открытого оперативного вмешательства для тромбэкстракции и резекции нежизнеспособного участка кишки [3, 6].

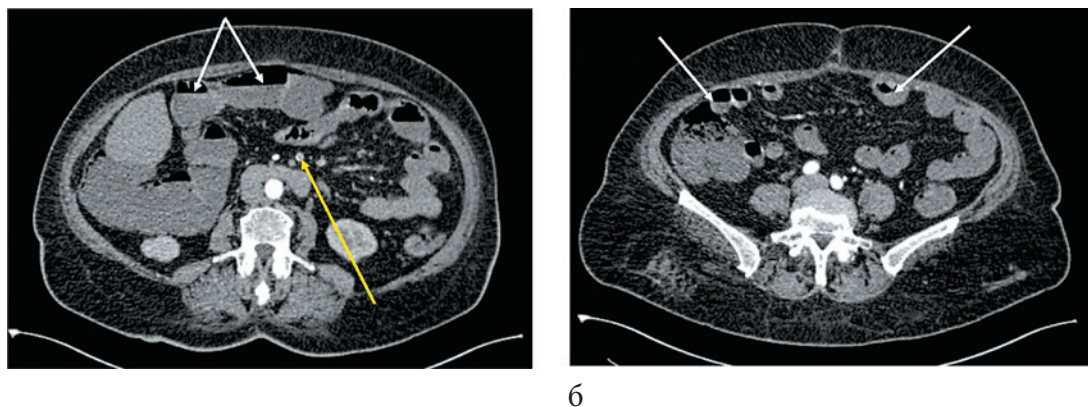


Рис. 1. КТ-ангиография брюшной аорты и ее ветвей. Аксиальные срезы:

а) петли ободочной кишки умеренно раздуты, содержимое с горизонтальными уровнями (белые стрелки). В просвете дистальной ветви верхней брыжеечной артерии определяется центральный дефект контрастирования (тромб), стенозирующий просвет артерии до степени субокклюзии (желтая стрелка); б) петли тонкой кишки умеренно раздуты. В просвете петель тонкого кишечника определяется жидкое содержимое с горизонтальными уровнями (стрелки).

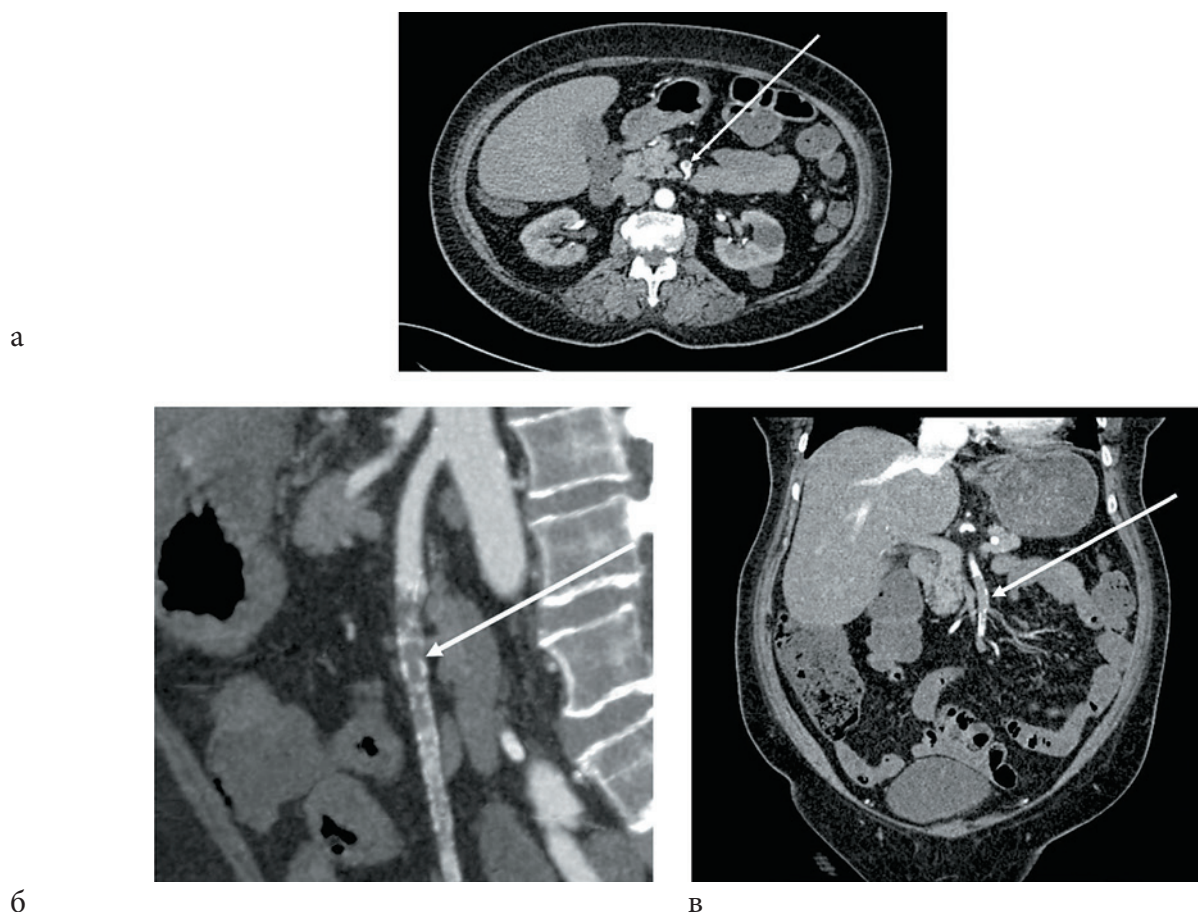


Рис. 2. КТ-ангиография брюшной аорты и ее ветвей:

а) аксиальный срез. В просвете верхней брыжеечной артерии визуализируется дефект заполнения, стенозирующий просвет артерии до степени окклюзии (стрелка); б), в) MPR-реконструкция изображений в сагиттальной и коронарной плоскостях. В просвете верхней брыжеечной артерии визуализируется дефект заполнения (тромб) протяженностью 53 мм, стенозирующий просвет артерии до степени окклюзии (стрелки). Множественные обызвествленные атеросклеротические бляшки верхней брыжеечной артерии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 72 года, находилась на стационарном лечении по поводу основного заболевания: гипертоническая болезнь III ст., риск 4, митральная недостаточность 2 ст.; хроническая сердечная недостаточность, рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Сопутствующий диагноз: сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА), желчнокаменная болезнь (ЖКБ).

На фоне стабильного состояния, вечером на десятый день госпитализации появились жалобы на острые боли в верхних отделах живота, усиливающиеся при пальпации, тошноту и рвоту. С учетом клинической картины, совокупности факторов риска, а также данных лабораторного обследования: нарастание лейкоцитоза до 12,2 и D-димера $> 20\,000$ мкг/мл FEU, пациентка экстренно переведена в отделение хирургии с предварительным диагнозом: острая мезентериальная ишемия.

Для подтверждения диагноза женщине по неотложным показаниям выполнена КТ-ангиография брюшной аорты и ее ветвей, при которой определялись признаки пареза тонкой и толстой кишки: умеренно раздутые петли толстой кишки с единичными

горизонтальными уровнями, стенка кишки при этом не утолщена; петли тонкой кишки также содержат жидкое содержимое с горизонтальными уровнями (рис. 1). При ангиографии на расстоянии 42 мм от устья визуализировался дефект контрастирования (тромб) основного ствола брыжеечной артерии протяженностью 53 мм, стенозирующий просвет артерии до степени окклюзии (рис. 2–3). Кроме того, в отдельных дистальных ветвях справа и слева ($n \sim 7$) определялись протяженные центральные дефекты контрастирования с наличием локальных окклюзий и субокклюзий просветов. Дистальные ветви брыжейки тонкой кишки контрастировались слабо. При оценке чревного ствола и его ветвей, почечных артерий, подвздошно-бедренных артерий дефектов контрастирования в их просветах не выявлено. Свободной жидкости, газа в брюшной полости нет.

В связи с подтвержденным диагнозом острого мезентериального тромбоза по данным КТ-ангиографии брюшного отдела аорты и ее ветвей, а также отсутствием у пациентки перитонита, было принято решение экстренно выполнить селективную ангиографию верхней брыжеечной артерии, при которой также выявлен протяженный тромбоз проксимальной части верхней брыжеечной артерии, дистальные ее ветви не визуализировались (рис. 4).



а



б

Рис. 3. КТ-ангиография брюшной аорты и ее ветвей. VRT-реконструкции изображений

Дефект контрастирования верхней брыжеечной артерии и ее ветвей. Дистальный отдел артерии «обрывается» ввиду ее окклюзии (стрелки).

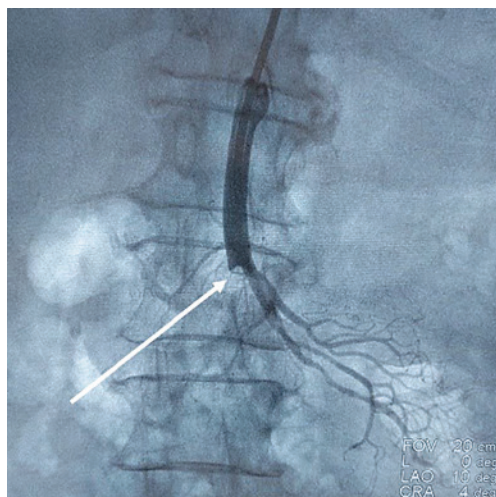


Рис. 4. Селективная ангиография верхней брыжеечной артерии

Определяется отсутствие контрастирования проксимальной части верхней брыжеечной артерии ввиду протяженного тромба, дистальные ее ветви также не визуализируются (стрелка).



Рис. 5. Множественные фрагменты аспирированных тромботических масс



Рис. 6. Контрольная ангиография после тромбэкстракции

Дефекты контрастирования верхней брыжеечной артерии и ее ветвей не определяются.

На основании полученных данных принято решение о проведении внутрисосудистой тромбэкстракции, при которой аспирировано около 20 фрагментов тромбов (рис. 5).

При контрольной ангиографии после тромбэкстракции отмечалось полное восстановление проходимости проксимального отдела и ветвей верхней брыжеечной артерии (рис. 6). Следующим этапом, через 8 часов после внутрисосудистого вмешательства, пациентке выполнена диагностическая лапароскопия: осмотренные петли тонкой и ободочной кишки признаны жизнеспособными, кровотечения и других возможных осложнений нет. Больная после операции отмечала улучшение самочувствия, жалоб не предъявляла. На фоне проводимой терапии состояние стабилизировано. На 7-е сутки после операции пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие специфической клинической картины острого мезентериального тромбоза, а также быстрое развитие потенциально летальных осложнений диктуют необходимость настороженности в отношении пожилых пациентов с острыми болями в животе.

Проведение КТ-ангиографии брюшной аорты и ее ветвей в представленном клиническом наблюдении позволило своевременно подтвердить диагноз «острая мезентериальная ишемия», определить ее причину — артериальный тромбоз, оценить степень (протяженность изменений) вовлечения в патологический процесс стенок толстой и тонкой кишки.

Неотложное проведение КТ-ангиографии позволило своевременно поставить диагноз тромбоза верхней брыжеечной артерии, определить тактику лечения, объем необходимого оперативного вмешательства. Своевременное проведение селективной ангиографии с последующей тромбэкстракцией у данной пациентки в свою очередь обусловило благоприятный исход заболевания без развития некроза кишки и последующих жизнеугрожающих осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокие показатели смертности и риска развития осложнений при остром мезентериальном тромбозе обуславливают необходимость неотложной своевременной диагностики и дифференциальной диагностики острой мезентериальной ишемии, а также экстренного оперативного лечения при выявлении патологических изменений.

КТ-ангиография брюшной аорты и ее ветвей на сегодняшний день является золотым стандартом диагностики острого мезентериального тромбоза.

Также очень важна высокая скорость проведения КТ-исследования, в свете риска быстрого развития возможных необратимых изменений стенки кишки при отсутствии своевременной диагностики и лечения. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет дифференцировать причину острой мезентериальной ишемии, оценить степень вовлечения в патологический процесс стенки кишки и наличие возникших осложнений.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lawson RM. Mesenteric Ischemia. Crit Care Nurs Clin North Am. 2018 Mar;30(1):29–39. DOI: 10.1016/j.cnc.2017.10.003. Epub 2017 Nov 20.
2. Gnanapandithan K, Feuerstadt P. Review Article: Mesenteric Ischemia. Curr Gastroenterol Rep. 2020 Mar 17;22(4):17.
3. Bala M, Kashuk J, Moore EE, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. World J Emerg Surg. 2017 Aug 7;12:38.
4. Kanasaki S, Furukawa A, Fumoto K, et al. Acute Mesenteric Ischemia: Multidetector CT Findings and Endovascular Management. Radiographics. 2018 May-Jun;38(3):945–961.
5. Amosov VI, Speranskaya AA, Drozdova OA, Mitusova GM. Possibilities of a computer tomography in the evaluation of mesenteric ischemia. Regional blood circulation and microcirculation. 2013;12(4):50–55. In Russian [Амосов В.И., Сперанская А.А., Дроздова О.А., Митусова Г.М. Возможности компьютерной томографии в оценке нарушения мезентериального кровообращения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013;12(4):50–55.]
6. Tilsed JV, Casamassima A, Kurihara H, et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. Eur J Trauma Emerg Surg. 2016 Apr;42(2):253–70.

Информация об авторах:

Галютдинова Лина Эриковна, ординатор 2 года по специальности «Рентгенология» кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Басек Илона Владимировна, к.м.н., доцент, врач-рентгенолог, заведующий отделом лучевой диагностики, доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Карпова Дарья Владимировна, врач-рентгенолог, заведующий отделением лучевой диагностики № 1, ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Марукян Нарек Вачаганович, врач — рентгенэндоваскулярный хирург, научный сотрудник НИЛ интервенционной кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Наседкин Дмитрий Борисович, заведующий отделением хирургических методов лечения онкологических больных, врач-хирург, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Боршевецкая Анастасия Александровна, ординатор 2 года по специальности «Рентгенология» кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Егорова Вероника Сергеевна, ординатор 2 года по специальности «Рентгенология» кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лукин Максим Владимирович, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Galyautdinova Lina E., resident of the Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre;

Basek Ilona V., PhD, Docent, radiologist, Associate Professor of the Radiology and Medical Visualisation Department, Head of the Department of Radiology, Almazov National Medical Research Centre;

Karpova Daria V., radiologist, Head of the Radiology Department No. 1, assistant of the Radiology and Medical Visualisation Department, Almazov National Medical Research Centre;

Marukyan Narek V., X-ray endovascular surgeon, Junior Researcher of the Research Institute of Interventional Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Nasedkin Dmitriy B., Head of the Department of surgical methods of treatment of cancer patients, surgeon, Almazov National Medical Research Centre;

Borshevetskaya Anastasia A., resident of the Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre;

Yegorova Veronika S., resident of the Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre;

Lukin Maksim V., Resident of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК [616.24+616.125.2+616.124.2]-007-053.1

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: РЕДКИЙ СОЧЕТАННЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ «ПОДКОВООБРАЗНОЕ ЛЕГКОЕ», СЕКВЕСТРАЦИЯ ЛЕГКОГО И СИНДРОМ ГИПОПАЗИИ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА

Заверза В. М., Козлова П. В., Мащенко И. А. Боршевецкая А. А.,
Грехов Е. В., Волкова Ю. В., Труфанов Г. Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Заверза Виктория Михайловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: vzaverza@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 10.02.2023
и принята к печати 28.02.2023.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Обсудить возможности компьютерной томографии с контрастированием у новорожденных с подозрением на врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы и легких. **Материалы и методы.** Представлено клиническое наблюдение новорожденной с редким сочетанием подковообразного легкого с синдромом гипоплазии левых отделов сердца, гипоплазией и интралобарной секвестрацией правого легкого, аномалией системно венозного возврата, аномалией впадения печеночных вен. **Результаты.** Компьютерная томография с внутривенным контрастированием позволяет за одно исследование визуализировать анатомию сложного врожденного порока сердца, подтвердить наличие бронхолегочной аномалии. **Обсуждение.** Подковообразное легкое — это редкая врожденная аномалия, при которой имеется паренхиматозный перешеек между нижними отделами легких, располагающийся кпереди от аорты и позади левого желудочка сердца, содержащий бронхиальные и сосудистые структуры. Эта аномалия впервые была описана в 1962 году. И всего порядка 50 случаев во всем мире были зарегистрированы в литературе. В большинстве описанных случаев подковообразное легкое сочетается с синдромом ятагана или венолобарным синдромом. Синдром ятагана характеризуется аномальным венозным возвратом из правого легкого в нижнюю полую вену. **Заключение.** Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможности постнатального обследования (КТ, прямая ангиография) в распознавании редчайшего порока развития легких и сердца — гипоплазии левых отделов сердца с гипоплазией и интралобарной секвестрацией правого легкого, аномалией системно венозного возврата, аномалией впадения печеночных вен, частота встречаемости которого составляет 1–3 случая на 100 000 новорожденных.

Ключевые слова: компьютерная томография, подковообразное легкое, секвестрация легкого, синдром гипоплазии левых отделов сердца.

Для цитирования: Заверза В.М., Козлова П.В., Мащенко И.А. Боршевецкая А.А., Грехов Е.В., Волкова Ю.В., Труфанов Г.Е. Клинический случай: редкий сочетанный порок развития «подковообразное легкое», секвестрация легкого и синдром гипоплазии левых камер сердца. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(1):132-138. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-132-138.

A RARE CONSTELLATION OF HORSESHOE LUNG WITH LUNG MALFORMATION AND HYPOPLASTIC LEFT HEART SYNDROME: A CASE REPORT

Zaverza V. M., Kozlova P. V., Mashchenko I. A., Borshevetskaya A. A., Grekhov E. V., Volkova Yu. V., Trufanov G. E.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Zaverza Victoria M.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: vzaverza@yandex.ru

Received 10 February 2023; accepted
28 February 2023.

ABSTRACT

Introduction. The aim of the paper is demonstrating the possibilities of CT angiography in newborns with suspected combinations of a congenital heart defect and pulmonary malformations. **Materials and methods.** The article presents a clinical case of a rare constellation of horseshoe lung with hypoplastic left heart syndrome, right lung hypoplasia and intralobar pulmonary sequestration of the right lung. **Results.** Contrast-enhanced computed tomography is mandatory in visualization of rare complex congenital heart and bronchovascular anomaly. **Discussion.** Horseshoe lung is a rare congenital anomaly of childhood in which the caudal and basal segments of the lungs are joined together anterior to the aorta and behind the left ventricle. This anomaly was described for the first time by Spenser in 1962. Horseshoe lung is often associated with unilateral lung hypoplasia, most commonly involving the right lung, and can occur in conjunction with scimitar syndrome, which includes hypoplasia of the right lung, abnormal right pulmonary venous return, and abnormal arterial supply to the right lung. **Conclusion.** Presented case report demonstrates current postnatal examination possibilities (CT, angiography) in the diagnostics of a rare congenital heart and bronchovascular anomaly — hyperplastic left heart, intralobar pulmonary sequestration of the right lung, anomalous

venous return, anomalous hepatic venous drainage. The incidence of this disorder is approximately 1–3 per 100 000 births.

Key words: congenital heart defect, congenital lung malformation, horseshoe lung, hypoplasia, intralobar sequestration.

For citation: Zaverza VM, Kozlova PV, Mashchenko IA, Borshevetskaya AA, Grekhov EV, Volkova YuV, Trufanov GE. A rare constellation of horseshoe lung with lung malformation and hypoplastic left heart syndrome: a case report. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023;3(1):132-138. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-132-138.

INTRODUCTION

Horseshoe lung is a rare congenital anomaly of childhood in which the caudal and basal segments of the lungs are joined together anterior to the aorta and behind the left ventricle (Fig. 1). This anomaly was described for the first time by Spenser in 1962 [1]. Horseshoe lung is often associated with unilateral lung hypoplasia, most commonly involving the right lung, and can occur in conjunction with scimitar syndrome, which includes hypoplasia of the right lung, abnormal right pulmonary venous return, and abnormal arterial supply to the right lung [2]. Horseshoe lung may also be diagnosed in very rare cases in combination with intralobar pulmonary sequestration, i.e. the situation in which a segment of lung parenchyma is not connected to the tracheobronchial tree. Other associations have also been reported, including various congenital heart defects, or foregut anomalies, that is why clinicians should be aware of associated birth defects and perform proper diagnostic evaluation in each case [3].

CASE REPORT

We report a rare case of a constellation of horseshoe lung with hypoplastic left heart syndrome, right lung hypoplasia and intralobar pulmonary sequestration of the right lung.

A full-term girl was born with a body weight of 3 170 g and Apgar score of 7/8. Her mother was diagnosed with gestational diabetes. The prenatal US-diagnosis of a fetal congenital heart defect was made: a hypoplastic left heart syndrome, multiple ventricular septal defects, single atrium, an anomaly of the systemic venous return. A single umbilical artery was also revealed. The diagnosis of a ductus-dependent congen-

ital heart defect was confirmed on echocardiography after birth: hypoplastic left heart syndrome (hypoplasia of the left ventricle, hypoplasia of the mitral and aortic valves, hypoplastic aortic arch, coarctation of the aorta (fig. 2 a, b), ventricular septal defect. The patient was examined by a cardiologist and prescribed with prostaglandin infusion (Alprostan 30 ng/kg/min).

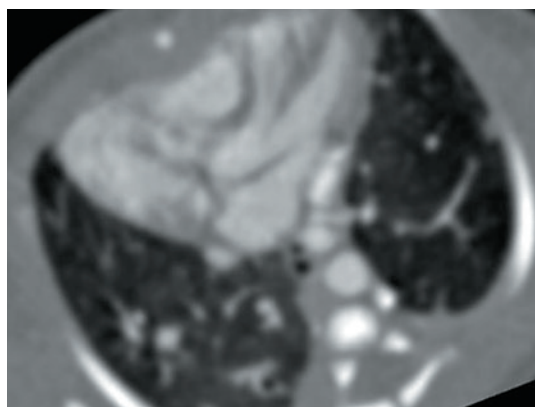


Figure 1. Horseshoe lung. A CT scan (axial view; lung window) shows an isthmus of the pulmonary tissue between the left and right lungs located to the front of the aorta and behind the left atrium and containing bronchi and vessels

Contrast-enhanced chest CT scan was performed on the 2 day after birth using a 128 slice CT scanner (Siemens Somatom Definition) demonstrating a congenital lung malformation in the form of horseshoe lung (fig. 3a, b) in combination of right lung hypoplasia and pulmonary artery hypoplasia (fig. 4a).

In addition, intralobar sequestration involving the entire right lower and right middle lobe was revealed

with a large aberrant artery of 2.5 mm in diameter branching from the abdominal aorta proximal to the celiac trunk (fig. 4c). Pulmonary angiography confirmed CT findings and showed that the left branch of the pulmonary artery was up to 3–3.5 in diameter and supplied all left lung. The right lobar pulmonary artery was 2 mm in diameter and supplied the right upper lobe, while the right lower and middle lobar arteries were supplied by a large vessel of 3.5 cm in diameter branching from the abdominal aorta at the level of the celiac trunk (fig 5a, b). The pulmonary sequester had its own vein draining into the atrium.



a



b

Figure 2. CT scans (axial and sagittal views, soft tissue window, MIP reconstruction technique). Hypoplastic left heart chambers (left ventricle and atrium are undersized, mitral valve hypoplasia) are visualized (a). Preductal coarctation of the aorta, patent ductus arteriosus and contrast enhancement of the descending aorta as a result of a ductal-dependent congenital heart defect (b)

Due to worsening of the child's condition, she was put on mechanical ventilation on the sixth day of life.

On the tenth day of life, based on clinical and diagnostic data, the Norwood procedure with ligation of the vessels of the intralobar sequestration was performed. However, during the postoperative period the child's condition was unstable because of severe myocardial insufficiency while on therapy with subtoxic doses of inotropic agents and vasopressors, and she died on the eleventh day of life.



a



b

Figure 3. CT scans (axial view, lung window, MinIP reconstruction technique). Horseshoe lung with deviation of the tracheal bifurcation to the right due to the right lung hypoplasia (a). The left main bronchus passes through the parenchymal isthmus. The isthmus of lung tissue is situated at the level of the lower pulmonary regions and contains vessels and bronchi (b)

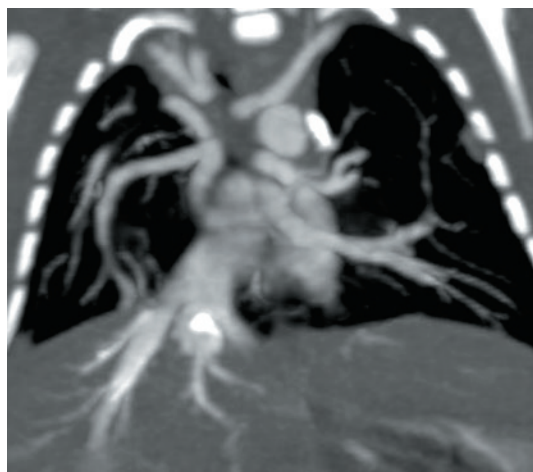
DISCUSSION

Constellations of various congenital malformations of the heart and the lungs is most likely a result of prenatal exposure to certain unfavorable factors during the early stage of pregnancy (about 3–4 weeks of gestation) [4]. This exposure results

in impaired development of the bronchial tree leading to pulmonary sequestration, and congenital heart defects. The results of animal studies suggest that some congenital malformations of the lung may be due to specific gene mutations as lung morphogenesis is regulated by various hormones, growth factors, and transcription factors [5]. In most of the case reports published, horseshoe lung was associated with right lung hypoplasia [6], and scimitar syndrome [7]. In our case, the girl had anomalies of the systemic venous return. From an accessory hemiazygos vein, the left-sided accessory superior vena cava, and the vein from the left liver lobe her blood drained into a dilated coronary sinus (Fig. 4b). The anatomy of the pulmonary veins was abnormal, and there was a single collector behind the posterior atrial wall so that the blood got into the common atrium. Another specific feature of our case was that hypoplastic left heart syndrome was accompanied by concomitant lung malformations resulting in severe respiratory failure and a higher potential risk for infections due to intralobar sequestration.



a



b



c

Figure 4. CT scans (a, b — soft tissue window, MIP reconstruction technique; c — Volume Rendering Technique).

Hypoplastic right pulmonary artery, which has an anomalous pathway, supplies the right upper lobe (a, b). Anomalous pulmonary venous drainage is seen (b) with an accessory vessel branching from the abdominal aorta and supplying the right lung sequestration (c)

CONCLUSION

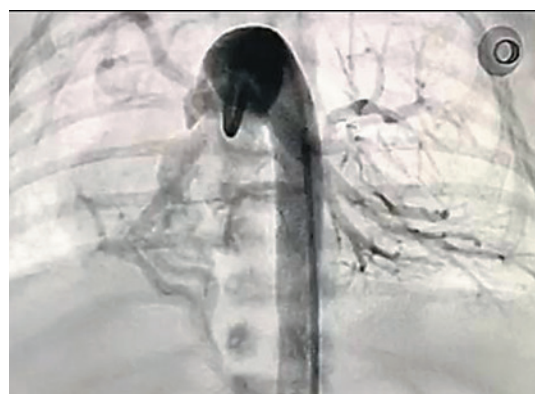
In newborns with suspected combinations of a congenital heart defect and pulmonary malformations, contrast-enhanced *chest and upper abdominal CT angiography* is appropriate imaging modality as it permits multiplanar reformatting and three-dimensional reconstructions, and allows obtaining information about potential congenital vascular anomalies involving the thoracoabdominal aorta and major veins. During the systemic arterial phase, special attention should be paid to the presence of:

1) anomalous vessels branching from the descending aorta or the proximal abdominal aorta, which might indicate a pulmonary sequestration.

In addition to the arterial phase, the diagnostic imaging algorithm in such cases should include the use of the venous *phase of contrast-enhanced-computed-tomography of the chest and upper abdomen* to assess the presence of:

- 1) anomalous systemic venous return;
- 1) partial anomalous pulmonary venous return;
- 2) vascular anomalies of the hepatic veins.

The use of the proper imaging strategy will ensure urgent diagnosis and timely surgical treatment in neonatal patients with rare combinations of congenital cardiac and pulmonary defects.



a



b

Figure 5. Pulmonary angiograms demonstrate a hypoplastic right pulmonary artery supplying the right upper lobe (a). A large vessel branching from the abdominal aorta and supplying the right lung sequestration is visualized (b)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

The work is presented as part of the state assignment No 121031100287-8.

REFERENCES

1. Spencer H. Pathology of the Lung. 3rd ed. Oxford: Pergamon Press; 1977:83.
2. Frank JL, Poole CA, Rosas G. Horseshoe lung: clinical, pathologic, and radiologic features and a new plan film finding // American Journal of Roentgenology, 1986; 146: 217–22. DOI: 10.2214/ajr.146.2.217.
3. Yidiz AE, Ogus B, Hailoglu M. Horseshoe lung associated with left lung hypoplasia and single left pulmonary vein; a rare combination // Clinical Radiology, 2011; 67 (1): P86–88. DOI: 10.1016/j.crad.2011.09.001.
4. Berrocal T, Madrid C, Novo S, et al. Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum: embryology, radiology, and pathology. Radiographics. 2003. DOI: 10.1148/rg.e17.
5. Yogosawa S, Onkido M, Horr T, et al. Mice lacking DYRK2 exhibit congenital malformations with lung hypoplasia and altered Foxf1 expression gradient // Communications Biology, 2021; 4: 1–11. DOI: 10.1038/s42003-021-02734-6.
6. Hawass ND, Badawi MG, Al-Muzrakchi AM, et al. Horseshoe lung: differential diagnosis. Pediatr Radiol. 1990;20:580–584.
7. Manner J, Jakob C, Steding G, et al. Horseshoe lung: report on a new variant — «inverted» horseshoe lung — with embryological reflections on the formal pathogenesis of horseshoe lungs. Ann Anat. 2001;183:261–265. DOI: 10.1016/j.rmcr.2021.101357.

Информация об авторах:

Заверза Виктория Михайловна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики № 1 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Козлова Полина Викторовна, врач-рентгенолог, ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Машенко Ирина Александровна, к.м.н., заведующий группой — ведущий научный сотрудник НИГ лучевых методов исследования в перинатологии и педиатрии, ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Боршевецкая Анастасия Александровна, ординатор 2 года по специальности «Рентгенология», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Грехов Евгений Викторович, к.м.н., врач — сердечно-сосудистый хирург, руководитель научно-исследовательской группой детской кардиохирургии, старший научный сотрудник НИО сердечно-сосудистых заболеваний у детей, научный руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Волкова Юлия Викторовна, детский врач-кардиолог перинатального центра, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИО лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Zaverza Victoria M., Radiologist, Department of Radiology No.1, Almazov National Medical Research Centre;

Kozlova Polina V., Radiologist, Ultrasonography specialist, Educator, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Mashchenko Irina A., MD, PhD. Senior Research Associate, Research Group of Perinatal and Pediatric Radiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Borshevetskaya Anastasia A., resident, Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre;

Grekhov Evgeny V., MD, Head, Pediatric Cardiac Surgery Research Group, Senior Research Associate, Research Department of Cardiovascular Disorders in Children; Scientific Advisor, Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Volkova Yuliya V., Pediatric Cardiologist, Perinatal Center, Federal State Budgetary Institution, Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennadiy E., MD, PhD, professor, chief researcher of the Radiology and Medical Visualization Department, Head of Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre.

