



Том 4

№ 3

2024

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович





Том 4

№ 3

2024

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



РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Конради А. О.

ОТВ. СЕКРЕТАРЬ: Поспелова М. Л.

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Бабенко А. Ю. (Санкт-Петербург)
Барбараш О. Л. (Кемерово)
Бухановский А. В.
(Санкт-Петербург)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Васин А. В. (Санкт-Петербург)
Васичкина Е. С. (Санкт-Петербург)
Галагудза М. М. (Санкт-Петербург)
Глыбочко П. В. (Москва)
Дмитриев А. В. (Санкт-Петербург)
Драпкина О. М. (Москва)
Ильин И. В. (Санкт-Петербург)
Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Каприн А. Д. (Москва)
Карпов О. Э. (Москва)
Коган И. Ю. (Санкт-Петербург)
Копылов Ф. Ю. (Москва)
Куцев С. И. (Москва)
Максимов А. С. (Санкт-Петербург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Мокрышева Н. Г. (Москва)
Нифантьев Н. Э. (Москва)
Омельяновский В. В. (Москва)
Пальцев М. А. (Москва)
Пармон Е. В. (Санкт-Петербург)
Парфенова Е. В. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Румянцев А. Г. (Москва)

Самочерных К. А.
(Санкт-Петербург)
Секачева М. И. (Москва)
Созинов А. С. (Казань)
Синицын В. Е. (Москва)
Стародубова А. В. (Москва)
Суворов А. Н. (Санкт-Петербург)
Сычев Д. А. (Москва)
Танашян М. М. (Москва)
Терновой С. К. (Москва)
Филаретова Л. П. (Санкт-Петербург)
Хатьков И. Е. (Москва)
Шевцов М. А. (Санкт-Петербург)
Шелудько В. Н. (Санкт-Петербург)
Щербина А. Ю. (Москва)
Шестакова М. В. (Москва)
Jeroen J. Вах (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)
Закиян 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)

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.
Корректура — Медведева А. В.

Издатель: «ФОНД АЛМАЗОВА»
Адрес: 197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2
Тел. 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.

Отпечатано в ООО «Типография Принт24»
Санкт-Петербург, ул. Самойловой, 5

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного
разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

© ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им.
В. А. Алмазова» Минздрава России, 2024.

Выход в свет 29.06.2024



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)
O. L. Barbarash (Kemerovo)
A. V. Bukhanovsky (St. Petersburg)
A. V. Dmitriev (St. Petersburg)
O. M. Drapkina (Moscow)
L. P. Filaretova (St. Petersburg)
M. M. Galagudza (St. Petersburg)
P. V. Glybochko (Moscow)
I. V. Ilyin (St. Petersburg)
E. N. Imyanitov (St. Petersburg)
A. D. Kaprin (Moscow)
O. E. Karpov (Moscow)
I. E. Khatkov (Moscow)
I. Y. Kogan (Moscow)
F. Yu. Kopylov (Moscow)
S. I. Kutsev (Moscow)
A. S. Maksimov (St. Petersburg)
S. T. Matskeplishvili (Moscow)
N. G. Mokrysheva (Moscow)
N. E. Nifantsev (Moscow)
V. V. Omelyanovskiy (Moscow)
M. A. Paltsev (Moscow)
Yelena V. Parfyonova (Moscow)
E. V. Parmon (St. Petersburg)
S. V. Popov (Tomsk)
K. A. Samochernykh
(St. Petersburg)

A. G. Rumyantsev (Moscow)
M. I. Sekacheva (Moscow)
A. Y. Shcherbina (Moscow)
M. V. Shestakova (Moscow)
V. N. Sheludko (St. Petersburg)
M. A. Shevtsov (St. Petersburg)
V. E. Sinitsyn (Moscow)
A. S. Sozinov (Kazan)
A. V. Starodubova (Moscow)
A. N. Suvorov (St. Petersburg)
D. A. Sychev (Moscow)
M. M. Tanashyan (Moscow)
S. K. Ternovoy (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)

The Journal is registered by the State Press Committee of the Russian Federation.
Registration Certificate PI No. ФС77-80730 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.

Printed by Typography Print24 LLC
5 Samoilova street, St. Petersburg

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.

© Almazov National Medical Research Centre,
2024.

Published June 29, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

КАРДИОЛОГИЯ

194 Бакалейко В. В., Реутова О. В., Алиева М. С., Бараташвили Г. Г., Костарева А. А., Алиева А. С.
ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ: СЛОЖНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

206 Боярская Н. В., Скорцану О. И., Докшин П. М., Успенский В. Е., Щербинин Т. С., Филиппов А. А., Пищугин А. С., Галяутдинов И. В., Малашичева А. Б.
ВЛИЯНИЕ ФЛАВОНОИДОВ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ И ОСТЕОГЕННУЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ КЛЕТОК АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

ПЕДИАТРИЯ

215 Бородин А. В., Скобина А. И., Тодиева А. М., Артамонова И. Н., Петрова Н. А.
НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ

228 Фетисова С. Г., Яковлева Е. В., Эйрих С. В., Смирнов А. А., Костарева А. А., Зайналова Х. З., Первунина Т. М., Васичкина Е. С.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА КАРДИОМИОПАТИИ У РЕБЕНКА С КОМБИНИРОВАННЫМ ДЕФИЦИТОМ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ 3 ТИПА, АССОЦИИРОВАННОГО С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TSFM

238 Яковлева Е. В., Березина А. В., Коршикова Ю. В., Вершинина Т. Л., Первунина Т. М., Демченко Е. А., Старшинова А. А., Васичкина Е. С.
ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО ТЕСТА В ОЦЕНКЕ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ И ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

НЕВРОЛОГИЯ

246 Гольцман К. Е., Бочкарев М. В., Амелина В. В., Губарева И. Д., Свиряев Ю. В.
КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПЕРСОМНИИ И НАРКОЛЕПСИИ

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

255 Низолин Д. В., Левчук А. Г., Ефимцев А. Ю., Ким А. В.
ВЗАИМОРАСПОЛОЖЕНИЕ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ И ТРАКТОВ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА КАК ПРЕДИКТОР ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИСХОДА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

262 Самочерных Н. К., Сысоев К. В., Самочерных К. А.
ОПУХОЛИ С2 СПИННОМОЗГОВОГО НЕРВА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. ОБЗОР ПУБЛИКАЦИЙ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ

268 Кессених Е. Д., Мигунова М. А., Кривошеина М. И., Мурашко Е. А.
АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПОДГОТОВКИ ПРОБ ДЛЯ НЕЦЕЛЕВОГО МЕТАБОЛОМНОГО АНАЛИЗА АДГЕЗИВНЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР

РЕВМАТОЛОГИЯ

276 Манто И. А., Шигина Е. А.
БОЛЕЗНЬ БЕХЧЕТА: ИСТОРИЯ ПРО ТО, КАК ОДНА РЕДКАЯ БОЛЕЗНЬ ЗАМАСКИРОВАЛАСЬ ПОД ДРУГУЮ РЕДКУЮ БОЛЕЗНЬ

CONTENT

CARDIOLOGY

194 Bakaleiko V. V., Reutova O. V.,
Alieva M. S., Baratashvili G. G., Kostareva A. A.,
Alieva A. S.

HYPERTRIGLYCERIDEMIA: DIAGNOSTIC ISSUES, THERAPEUTIC STRATEGIES

206 Boyarskaya N. V., Skortsanu O. I.,
Dokshin P. M., Uspensky V. E., Shcherbinin T. S.,
Filippov A. A., Pishchugin A. S., Galyautdinov I. V.,
Malashicheva A. B.

THE EFFECT OF FLAVONOIDS ON THE PROLIFERATION AND OSTEOGENIC DIFFERENTIATION OF INTERSTITIAL CELLS OF THE AORTIC VALVE

PEDIATRICS

215 Borodin A. V., Skobina A. I., Todieva A. M.,
Artamonova I. N., Petrova N. A.

BREATHING DISORDERS DURING SLEEP IN CHILDREN WITH PRADER-WILLY SYNDROME

228 Fetisova S. G., Yakovleva E. V., Eirich S. V.,
Smirnov A. A., Kostareva A. A., Zainalova Kh. Z.,
Pervunina T. M., Vasichkina E. S.

A CLINICAL CASE OF A HYPERTROPHIC PHENOTYPE OF CARDIOMYOPATHY IN A CHILD WITH A COMBINED DEFICIENCY OF OXIDATIVE PHOSPHORYLATION TYPE 3 ASSOCIATED WITH A MUTATION OF THE TSFM GENE

238 Yakovleva E. V., Berezina A. V.,
Korshikova Yu. V., Vershinina T. L., Pervunina T. M.,
Demchenko E. A., Starshinova A. A.,
Vasichkina E. S.

THE POSSIBILITIES OF THE CARDIORESPIRATORY TEST IN EVALUATION THE LEVEL OF PHYSICAL CAPACITY AND PROGNOSIS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASES (LITERATURE REVIEW)

NEUROLOGY

246 Goltsman K. E., Bochkarev M. V.,
Amelina V. V., Gubareva I. D., Sviryaev Yu. V.
**CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL ASPECTS
OF HYPERSOMNIA AND NARCOLEPSY**

RADIOLOGY

255 Nizolin D. V., Levchuk A. G., Efimtsev A. Yu.,
Kim A. V.

THE POSITION OF LOW GRADE GLIOMAS AND WHITE MATTER TRACTS AS A PREDICTOR OF FUNCTIONAL OUTCOME AFTER SURGICAL TREATMENT IN PEDIATRIC PATIENTS

NEROSURGERY

262 Samochernykh N. K., Sysoev K. V.,
Samochernykh K. A.

TUMORS FROM THE 2ND SPINAL NERVE IN CHILDHOOD. REVIEW OF PUBLICATIONS AND A CLINICAL CASE FROM PRACTICE

CELL BIOLOGY

268 Kessenikh E. D., Migunova M. A.,
Krivosheina M. I., Murashko E. A.

UNTARGETED METABOLOMIC ANALYSIS OF ADHERENT CELL CULTURES: GENERAL RECOMMENDATIONS FOR SAMPLE PREPARATION

REUMATOLOGY

276 Manto I. A., Shigina E. A.
**BEHCET'S DISEASE: A CLINICAL CASE
OF HOW ONE UNCOMMON DISEASE WAS
MISDIAGNOSED AS ANOTHER UNCOMMON
DISEASE**

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.15

ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ: СЛОЖНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Бакалейко В. В., Реутова О. В., Алиева М. С., Бараташвили Г. Г., Костарева А. А., Алиева А. С.

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:

Бакалейко Виктория Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: bakaleyko_vv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 06.05.2024
и принята к печати 23.05.2024.

РЕЗЮМЕ

Повышение уровня триглицеридов (ТГ) вносит вклад в формирование величины сердечно-сосудистого риска у пациентов, в том числе с целевыми значениями липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) [1]. Однако многообразие этиологических факторов и патогенетических паттернов гипертриглицеридемии, их сочетания у одного и того же пациента зачастую затрудняют предикцию рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, острого панкреатита, в связи с этим и выработку оптимальной стратегии ведения данной категории пациентов.

В обзоре представлены данные эпидемиологических и генетических исследований, обсуждены сложные вопросы диагностики и ведения пациентов, включая эфферентные методы лечения, а также перспективы инновационной медикаментозной терапии.

Ключевые слова: аферез, генетика, гипертриглицеридемия, многофакторная хиломикронемия, острый панкреатит, сердечно-сосудистые заболевания, синдром семейной хиломикронемии.

Для цитирования: Бакалейко В.В., Реутова О.В., Алиева М.С. и др. Гипертриглицеридемия: сложные вопросы диагностики, терапевтические перспективы. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024; 4(3):194-205. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-194-205. EDN: MZSDRZ

HYPERTRIGLYCERIDEMIA: DIAGNOSTIC ISSUES, THERAPEUTIC STRATEGIES

Bakaleiko V. V., Reutova O. V., Alieva M. S., Baratashvili G. G., Kostareva A. A., Alieva A. S.

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

Corresponding author:

Bakaleyko Viktoria V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: bakaleyko_vv@almazovcentre.ru

Received 06 May 2024; accepted 23 May 2024.

ABSTRACT

Elevated levels of triglyceride-rich lipoproteins contribute to the residual cardiovascular risk in patients, including those with optimally controlled low-density lipoproteins. However, the variety of etiological factors, pathogenetic patterns of hypertriglyceridemia and their combinations, often bring complexity to prediction of the risks of atherosclerotic cardiovascular disease, acute pancreatitis, and therefore the optimal management. The review presents data from epidemiological and genetic studies, discusses complex issues of diagnosis and management strategies, including apheresis, as well as the prospects of innovative therapy.

Key words: acute pancreatitis, apheresis, cardio-vascular diseases, familial chylomicronemia syndrome, genetics, hypertriglyceridemia, multifactorial chylomicronemia.

For citation: Bakaleiko VV, Reutova OV, Alieva MS, et al. Hypertriglyceridemia: diagnostic issues, therapeutic strategies. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(3):194-205. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-194-205. EDN: MZSDRZ

Список сокращений: АСО — ингибитор антимисмыслового олигонуклеотида, ЖК — жирные кислоты, КИ — клинические испытания, ЛПЛ — липопротеинлипаза, ОП — острый панкреатит, ПЖ — поджелудочная железа, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС-ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ХС-ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ХС-ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ХС-ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ААV — аденоассоциированный вирусный вектор, МТР — microsomal triglyceride transfer protein (микросомальный белок-переносчик триглицеридов).

ДАННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ, БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С биохимической точки зрения в семейство липопротеидов, богатых ТГ, входят ремнанты, хиломикроны, липопротеиды промежуточной плотности (ХС-ЛПП) и липопротеиды очень низкой плотности (ХС-ЛОНП) [2]. В крови ТГ и эфиры холестерина циркулируют внутри ядра липопротеидов, которые покрыты монослоем из фосфолипидов и свободного холестерина, структуру стабилизируют аполипопротеины (Апо). Аполипопротеин В (апоВ) является основным структурным белком в липопротеидах, богатых ТГ, и представлен либо в виде апоВ-100, вырабатываемого в печени, либо в виде укороченной формы, апоВ-48, вырабатываемой в тонком кишечнике. Липопротеиды очень низкой плотности, образующиеся в печени, содержат апоВ-100 и метаболизируются до ремнант ЛОНП, ХС-ЛПП и ХС-ЛНП. Хиломикроны, образующиеся в кишечнике, крупнее и содержат апоВ-48, также метаболизируются до ремнант, но не до ХС-ЛПП и ХС-ЛНП. При умеренно повышенных уровнях ТГ в плазме увеличивается секреция крупных частиц ХС-ЛОНП, обогащенных ТГ и хиломикронами, что в сочетании с неоптимальным действием липопротеинлипазы (ЛПЛ) при ожирении, инсулинорезистентности и/или сахарном диабете (СД) [3] приводит к накоплению ремнант в плазме крови. Чем дольше ремнанты остаются в обращении, тем больше они обогащаются ХС — содержание ХС в таких ремнантах может превышать 7500 молекул на частицу (против 2000–2700 в ХС-ЛНП) [4].

Согласно данным эпидемиологических исследований, среди населения развитых стран 27 % женщин и 45 % мужчин имеют повышенный уро-

вень ТГ в плазме — 1,7–5,7 ммоль/л соответственно, а 0,5 % женщин и 1,8 % мужчин — уровни ТГ выше 5,7 ммоль/л [5]. В метаанализе с включением 17 проспективных популяционных исследований было показано, что повышение ТГ сыворотки крови на 1 ммоль/л ассоциируется с увеличением новых случаев ИБС на 32 % у мужчин и на 76 % — у женщин. Показано, что у пациентов с ТГ > 2,3 ммоль/л и одновременно ХС-ЛВП < 0,8 ммоль/л риск ССО увеличивается в 10 раз по сравнению с пациентами с нормальными значениями ТГ и ХС-ЛВП [6].

Представленные данные согласуются с результатами крупного российского эпидемиологического исследования — ЭССЕ-РФ. Так, в работе, выполненной под руководством профессора С. А. Шальной, было показано, что повышенный уровень ТГ (более 1,7 ммоль/л) обнаружен у каждого третьего мужчины и у каждой пятой женщины [7].

Тяжелая гипертриглицеридемия (ТГ в плазме натошак > 10 ммоль/л) в серии лабораторных анализов [8, 9] увеличивает риск развития острого панкреатита (ОП) примерно в 2 раза [10, 11]. Около 25,6 % случаев ОП связаны с дислипидемией [12]. ТГ гидролизуются ЛПЛ в сосудистом русле поджелудочной железы (ПЖ) с образованием избытка свободных ЖК. Количество альбумина плазмы человека ограничено, и свободные ЖК, которые не могут с ним связаться, агрегируются в мицеллярные структуры. Эта мицеллярная структура оказывает токсическое воздействие, вызывает ишемию и ацидоз ПЖ. Кроме того, повышенный уровень хиломикронов увеличивает вязкость крови. Заметное повышение вязкости плазмы может привести к закупорке капилляров, что усугубляет ишемию и ацидоз и запускает острый панкреатит за счет активации трипсиногена [13, 14].

ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДИСПОЗИЦИИ В РАЗВИТИИ ТЯЖЕЛОГО ФЕНОТИПА

Результаты полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) демонстрируют, что патогенные варианты в нескольких генах (APOA5, GSKR, LPL и APOB) тесно связаны с предрасположенностью к гипертриглицеридемии. Фактически варианты в 32 генах [15], участвующие в метаболизме ТГ, тесно связаны с гипертриглицеридемией [16]. Однако те же локусы также связаны и с небольшим изменением концентрации ТГ в плазме в пределах нормального диапазона у здоровых людей [15, 17]. Таким образом, генетическая предрасположенность к гипертриглицеридемии определяется сочетанием распростра-

ненных вариантов с малым или незначительным эффектом и редких вариантов со значимым эффектом в генах, регулирующих выработку и/или катаболизм липопротеидов, богатых ТГ [18, 19]. В серии исследований с включением 765 человек было секвенировано девять генов, ассоциированных с гипертриглицеридемией, распространенные и редкие генетические варианты перекрестно были обнаружены у 25 % лиц. Кроме того, сложность заключается в том, что один ген (APOE) может вызывать как повышение уровня ТГ, так и ХС-ЛНП [17].

При использовании термина «семейная форма» часто подразумевается проблема, ассоциированная с дефектом в одном гене, как при семейной гиперхолестеринемии — моногенном заболевании, которое в классических случаях реализуется через дефект в гене LDLR, кодирующем рецептор к ХС-ЛНП, и в других генах, кодирующих белки, которые взаимодействуют с LDLR, таких как APOB или PCSK9. Однако у 95 % пациентов с гипертриглицеридемией в рамках генетического исследования обнаруживается мультигенность, ассоциированная с влиянием на уровень ТГ [16–18]. «Семейное» не следует рассматривать как синоним моногенного — большинство случаев гипертриглицеридемии являются семейными или наследственными с точки зрения анамнеза, но они не моногенны по своей генетической природе [17].

При моногенной гипертриглицеридемии — семейной хиломикронемии у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией (концентрация триглицеридов > 10 ммоль/л) наблюдается классическое аутосомно-рецессивное наследование с распространенностью примерно 1 на 1 000 000. Данные лица часто являются гомозиготными носителями или компаунд-гетерозиготными носителями по патогенному варианту с потерей функции в генах, которые регулируют катаболизм липопротеидов, богатых триглицеридами (например, LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIIIBP1 и GPD1) [16]. Следовательно, ЛПЛ-опосредованный липолиз ТГ в хиломикронах и других липопротеидах, богатых ТГ, нарушается. Из-за частого фенотипического перекрытия моногенные и полигенные формы тяжелой гипертриглицеридемии трудно дифференцировать, а подавляющее большинство исследований генетической природы гипертриглицеридемии фокусируются исключительно на семейной хиломикронемии [20]. На сегодняшний день не ясно, связаны ли некоторые гены с семейной хиломикронемией чаще, чем с синдромом многофакторной хиломикронемии, имеются ли различия между семейной хиломикронемией и синдромом многофакторной хиломикронемии с точки зрения ответа

на традиционные методы лечения, направленные на снижение уровня ТГ. Так, было проведено сравнительное исследование 32 пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией для выявления патогенных вариантов и сравнения семейной хиломикронемии с синдромом многофакторной хиломикронемии. Средние исходные значения ТГ составляли $23,3 \pm 9,5$ ммоль/л (в диапазоне 11,5–50,6 ммоль/л). Пациентам, имеющим биаллельные патогенные редкие варианты в кандидатных генах LPL, APOA5, LMF1, GPIIIBP1 и APOC2, диагностировали семейную хиломикронемию. Все остальные идентифицированные редкие и низкочастотные гетерозиготные варианты были отнесены к синдрому многофакторной хиломикронемии [21]. Ни у одного из пациентов не был идентифицирован генотип APOE E2/E2, тогда как у 50 % были генотипы E3/E2 ($n = 8$) или E4/E3 ($n = 8$). При этом гаплотипы APOA5 *1/*2, *2/*3 и *3/*3 были обнаружены у 10 человек, а гаплотипы APOA5 *1/*3 и *2/*2 — у 2 и 1 пациента соответственно [21, 22]. В ходе генетического анализа данных 12 (37,5 %) пациентов были отнесены к пациентам с семейной хиломикронемией, 19 (59,3 %) — к пациентам с синдромом многофакторной хиломикронемии и 1 (3,1 %) — к генетически недетерминированному варианту. Среди больных с семейной хиломикронемией 83,3 % ($n = 10$) были носителями биаллельных патогенных вариантов в гене LPL, тогда как 8,3 % ($n = 1$) в гене APOA5. Один пациент оказался носителем нонсенс-мутации APOC2 в гомозиготном состоянии (8,3 %; $n = 1$). Также были идентифицированы варианты в гене LPL: p.I109T, p.Pro217Fs и p.D277Fs у гетерозиготных носителей, у всех отмечался нормальный уровень ТГ. Был выявлен один патогенный вариант в гомозиготном состоянии в гене LPL c.1019-2 A> T, носитель которого имел тяжелую гипертриглицеридемию. Среди субъектов с синдромом многофакторной хиломикронемии у 14 пациентов были выявлены причинные варианты гена APOA5, из которых 9 в гетерозиготном состоянии, 3 в гомозиготном состоянии p.(S19W) и 2 пациента — в компаунд-гетерозиготном (один по APOA5/LMF1 и один по APOA5/LPL). При этом 2 пациента были гетерозиготны по вариантам в генах LPL и LMF1 соответственно. Было обнаружено, что у лиц с синдромом многофакторной хиломикронемии наблюдается повышенное накопление редких и низкочастотных вариантов в кандидатных и не кандидатных генах по сравнению с пациентами с семейной хиломикронемией (30 против 8) [21]. При оценке таких факторов, как возраст, дебют гипертриглицеридемии в более позднем возрасте, более высокие значения ХС-ЛВП, а также дости-

жение минимального уровня ТГ $< 5,6$ ммоль/л говорит в пользу многофакторной хиломикронемии. И наоборот, анамнез ОП, количество эпизодов ОП, перенесенных в течение жизни, более высокие уровни ТГ на фоне лечения и минимальный уровень ТГ $> 5,6$ ммоль/л являлись предикторами генотипа семейной хиломикронемии. Эти критерии, вероятно, целесообразно учитывать при решении вопроса о генетическом тестировании лиц с тяжелой гипертриглицеридемией [23].

ВТОРИЧНЫЕ ПРИЧИНЫ

Гипертриглицеридемия часто ассоциирована с другими заболеваниями и состояниями, независимо повышающими концентрацию ТГ в плазме, такими как СД 2 типа, ожирение, злоупотребление алкоголем, гипотиреоз, беременность, гепатостеатоз, почечная недостаточность, употреблением лекарственных и наркотических препаратов [24–26]. Значения индекса массы тела объясняют 12 % всех изменений уровня ТГ у людей в популяции в целом [27]. Однако и вторичная гипертриглицеридемия также может иметь генетическую предрасположенность. Так, лица, у которых развивается дислипидемия, могут быть носителями наследственных дефектов, обуславливающих восприимчивость, которая становится клинически выраженной при наличии внешнего или вторичного триггера [25].

ДИАГНОСТИКА

На популяционном уровне значения ТГ в плазме варьируют в широком диапазоне, в связи с чем согласно консенсус документу признается нецелесообразным использование классических процентных порогов (5-й, 95-й процентиль) для определения «нормального» и «повышенного» уровней [67]. По-прежнему дискуссионным остается вопрос

приоритетности оценки липидного профиля натощак и после еды, что в первую очередь актуально для диагностики гипертриглицеридемии. Опубликованные данные [28, 29] свидетельствуют о том, что при оценке липидного профиля натощак в сравнении с оценкой постпрандиально через 3–4 часа, вариабельность значений ТГ составляет в среднем 0,3 ммоль/л [30, 31]. Таким образом, сдача анализов натощак потенциально может маскировать наличие гипертриглицеридемии, а значит, и резидуальный сердечно-сосудистый риск. С другой стороны, рутинная оценка липидного профиля не натощак также вызывает ряд вопросов, связанных с анализом динамики показателей липидограммы и эффективности выбранной терапевтической тактики в случае необходимости ее инициации.

Отдельного внимания заслуживает общепризнанная и используемая на сегодняшний день классификация дислипидемий по Фредриксену, основанная на электрофоретическом разделении различных фракций липопротеидов. Пять из шести фенотипов (за исключением типа 2А), описанных в этой классификации, включают в себя гипертриглицеридемию [32, 33]. Идеологически в этой классификации заложена гипотеза о том, что различия между фенотипами, ассоциированными с гипертриглицеридемией, обусловлены разной генетической предрасположенностью, однако недавние исследования не подтверждают эти данные [16, 32, 33], демонстрируя схожесть этих фенотипов на генетическом уровне с зачастую идентичным накоплением как общих, так и редких генетических вариантов [34]. Таким образом, согласно накопленным данным, сегодня в данную классификацию не укладываются полностью ни клинические, ни генетические аспекты различных фенотипов гипертриглицеридемии.

В 2021 году Европейским обществом по изучению атеросклероза совместно с Европейским

Таблица 1. Категории ТГ согласно уровню в плазме крови

Table 1. TG categories according to blood plasma levels

Категория	Уровень ТГ ммоль/л (мг/дл)
Оптимальный	$< 1,2$ (< 100)
Пограничный	1,2–1,7 (100–150)
Умеренное повышение	1,7–5,7 (150–500)
Значимое	5,7–10,0 (500–880)
Тяжелое	> 10 (> 880)

обществом кардиологов опубликован консенсус-документ по диагностике и лечению гипертриглицеридемии, в котором представлены категории гипертриглицеридемии согласно лабораторным значениям ТГ в плазме крови (табл. 1). Повышение концентрации ТГ > 1,7 ммоль/л расценивается как гипертриглицеридемия, более 10 ммоль/л — как тяжелая форма [24].

Российские клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена 2023 года также предлагают в качестве целевого рассматривать уровень ТГ < 1,7 ммоль/л, медикаментозная коррекция должна быть рассмотрена при уровне ТГ > 2,3 ммоль/л [6].

ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Первыми шагами в коррекции гипертриглицеридемии, рекомендуемыми ключевыми и отечественными руководствами, является модификация образа жизни, что включает в себя снижение избыточной массы тела, уменьшение потребления алкоголя, увеличение регулярной физической активности (физические упражнения минимум 30 мин. каждый день) [6]. Диетические рекомендации включают отказ от продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов, включение в рацион морепродуктов, особенно рыбы, увеличение количества продуктов, богатых клетчаткой (фрукты, овощи и цельнозерновые), избегание чрезмерного употребления алкоголя, а также замена животных жиров (мясных) полиненасыщенными жирами (в основном из растительных масел и орехов) [35].

Базовая медикаментозная терапия для коррекции гипертриглицеридемии подразумевает использование таких групп препаратов, как статины, фенофибрат и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, протоколы их применения детальнее представлены в Европейских рекомендациях ESC/EAS 2019 года и Российских клинических рекомендациях по нарушению липидного обмена от 2023 года [6].

На сегодняшний день ряд новых препаратов, таргетно воздействующих на уровень ТГ, проходит вторую и третью фазу клинических исследований, некоторые из них могут стать новой вехой в возможностях коррекции тяжелой, в том числе генетически детерминированной, гипертриглицеридемии:

– Ингибитор СЕТР. Поскольку переход холестерина от ХС-ЛВП к липопротеидам, богатым ТГ, является ключевым шагом в образовании ремнант, ингибирование СЕТР должно способствовать уменьшению количества ремнант. Исследования с Эвацетрапибом или Анацетрапибом показали

заметное снижение соотношения холестерин/ТГ в молекуле ХС-ЛОНП, включая ремнанты. Хотя лечение Анацетрапибом привело к небольшому снижению ССР, за счет снижения уровня ХС-ЛНП, большее снижение уровня ХС-ЛНП при приеме Эвацетрапиба не привело к большему снижению риска [36, 37].

– Мипомерсен и Ломитапид. Ингибирование секреции липопротеидов апоВ-100 и апоВ-48 может быть оптимальным подходом для снижения уровня всех атерогенных липопротеидов. Такие препараты, как Мипомерсен (ингибитор антисмыслового олигонуклеотида (АСО) трансляции апоВ) и Ломитапид (ингибитор микросомального белка-транспортера ТГ), блокируют либо синтез апоВ, либо включение липидов во время сборки хиломикрон и ХС-ЛОНП в кишечнике и печени соответственно. Есть данные о влиянии препаратов на накопление ТГ в печени и возможном развитии неалкогольной жировой болезни печени, что ограничивает их применение [38–40].

– Препараты, влияющие на АпоС-III. АпоС-III представляет собой гликопротеин, состоящий из 79 аминокислот, кодируемый геном АпоС-III. Синтезируется преимущественно в печени и в меньшей степени в энтероцитах. АпоС-III связан с апоВ-содержащими липопротеинами как при экзогенном (хиломикроны), так и эндогенном (ХС-ЛОНП) вариантах, а также с ХС-ЛВП [41, 42]. Механизм действия апоС-III включает его ингибирующее действие на ЛПЛ и активность печеночной липазы [43]. Результаты исследований подтверждают гипотезу о том, что апоС-III также ингибирует ЛПЛ-независимый путь клиренса липопротеидов, богатых ТГ. Таким образом, ингибирование апоС-III представляет собой привлекательный способ снижения уровня ТГ и лечения хиломикронемии. Ключевым ингибитором апоС-III, обсуждаемым сегодня, является Воланесорсен, АСО второго поколения против мРНК апоС-III [44, 45]. Пилотное исследование с включением трех пациентов с семейной хиломикронемией на терапии Воланесорсеном, с полным дефицитом ЛПЛ при нулевых биаллельных вариантах, показало снижение уровня апоС-III в плазме на 71–90 %, что приводило к снижению уровней ТГ на 56–86 %. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что ингибирование апоС-III действует через ЛПЛ-независимый путь клиренса липопротеидов, богатых ТГ [45]. Этот вывод был позже подтвержден в третьей фазе клинических испытаний (APPROACH) с участием 66 пациентов с семейной хиломикронемией, в котором Воланесорсен снижал уровень ТГ в плазме в среднем на 77 % — ниже пороговых

10 ммоль/л, считающихся значимыми при оценке рисков развития острого панкреатита [46]. Однако терапия Воланесорсеном сопровождалась побочными эффектами, такими как реакции в месте инъекции и тромбоцитопения, в связи с чем в дальнейшем работа была продолжена с версией N-ацетилгалактозамин (GalNAc)-ASO, называемой Олезарсен — GalNAc-ASO третьего поколения, который в настоящее время проходит третью фазу клинических испытаний для лечения семейной хиломикронемии и смешанной дислипидемии. Кроме того, продолжаются разработки ряда мРНК против мРНК апоС-III, наиболее актуальным является агент ARO-апоС-III [47].

– Ингибиторы ANGPTL3 и модуляторы ANGPTL8. ANGPTL3 представляет собой белок, кодируемый геном ANGPTL3 и вырабатываемый преимущественно печенью. ANGPTL3 [48] является мощным ингибитором циркулирующих ЛПЛ и эндотелиальной липазы на поверхности фосфолипидов ХС-ЛВП, тем самым повышая уровень ТГ в плазме, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП. Исследования, проведенные с Эвинакумабом, моноклональным антителом ANGPTL3, у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией и небольшим количеством или отсутствием рецепторов к ХС-ЛНП, позволяют предположить, что эффект ингибирования ANGPTL3 на уровень ХС-ЛНП является ХС-ЛНП-независимым [49, 50]. Ингибирование ANGPTL3 способствует опосредованному ЛПЛ процессингу ХС-ЛОНП и быстрому клиренсу ремнант перед образованием ХС-ЛНП посредством механизма, зависящего от эндотелиальной липазы, что объясняет сильный эффект по снижению уровня ХС-ЛНП, наблюдаемый при СГХС [51–53]. Таким образом, ANGPTL3 является клинически полезным инструментом для управления липопротеидами, богатыми ТГ, при условии, что сохранена некоторая активность ЛПЛ. Если активность ЛПЛ отсутствует или слишком низка, например, при устойчивой хиломикронемии с нулевыми биаллельными вариантами (полный дефицит ЛПЛ), ингибиторы ANGPTL3 могут оказаться неэффективными. В настоящее время проводится несколько клинических исследований с применением ингибиторов ANGPTL3 при гипертриглицеридемии, включающей различные фенотипы хиломикронемии.

– Агенты, влияющие на образование хиломикронов в энтероцитах. Эффективность и безопасность агентов, влияющих на экзогенный путь липопротеидов и сборку хиломикронов на уровне энтероцитов, оценивались в течение последних нескольких лет у пациентов с устойчивой хило-

микронемией. В частности, исследования были проведены с использованием ингибиторов микросомального белка-переносчика триглицеридов (МТР) и диацилглицерина (DAG) ацилтрансферазы-1 (DGAT1). МТР способствует сборке хиломикронов и частиц ХС-ЛОНП. Это ключевой фактор, участвующий в переносе ТГ и других липидов к хиломикронной цепи апоВ-48 в энтероцитах и к апоВ-100 в гепатоцитах [54]. Ломитапид — ингибитор МТР, который был одобрен в 2012 году в ряде стран для лечения гомозиготной СГХС [55]. Также в литературе описан случай лечения Ломитапидом пациента с устойчивой хиломикронемией из-за полного дефицита ЛПЛ и рецидивирующего ОП в анамнезе в течение 13 лет, где наблюдался положительный эффект по снижению уровня ТГ и предотвращению рецидивов ОП, однако на фоне терапии отмечались явления гепатотоксичности препарата. В КИ, проведенном у пациентов с полным дефицитом ЛПЛ с использованием ингибитора DGAT1 — Прадигастата, уровни ТГ натощак снижались на 41 % (доза 20 мг) и 70 % (доза 40 мг) за 21 день лечения [56]. Снижение уровня ТГ натощак почти полностью объяснялось снижением содержания хиломикронов. Однако лечение Прадигастатом было связано с нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, в связи с чем разработка данного препарата была приостановлена несколько лет назад [56].

– Генная терапия. Среди новых методов лечения тяжелой гипертриглицеридемии рассматриваются также генно-заместительная терапия и технологии редактирования генома. Генная терапия ЛПЛ на основе аденоассоциированного вирусного вектора (AAV) — Glybera (AAV1-LPLS447X), была разработана для лечения семейной хиломикронемии при двуаллельных нулевых вариантах гена ЛПЛ. Его разработка была основана на предположении о том, что путем добавления эписомальных копий функциональных генов ЛПЛ в мышечные клетки, лишенные активного фермента ЛПЛ, можно улучшить или восстановить метаболическую функцию [57–59]. Эффект Glybera по снижению уровня ТГ был выраженным, но временным (приблизительно 3 месяца), тогда как влияние на кинетику хиломикронов было постоянным (> 1 года) [60]. Период наблюдения составил 15 лет, в рамках которого был продемонстрирован удовлетворительный профиль безопасности [61], однако разработку препарата Glybera прекратили несколько лет назад из-за высокой стоимости. Кроме того, сегодня активно обсуждаются возможности технологий редактирования генома, среди которых — CRISPR-Cas, нацеленные на ANGPTL3 [62].

АФЕРЕЗ ЛИПОПРОТЕИДОВ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Существуют два основных типа устройств для афереза: 1) центрифугирование и 2) мембранное разделение. Центробежный аферез (плазмообмен) раскручивает кровь в камере и с помощью центробежных сил отделяет более тяжелые элементы от более легких, в результате чего происходит разделение эритроцитов внизу, плазмы вверху и лейкоцитов посередине. Неселективность центробежных устройств приводит к тому, что плазма отбрасывается и заменяется донорской плазмой или белками, содержащими физиологический раствор, такими как альбумин. Плазмаферез предполагает удаление плазмы без замены замещающей жидкостью. Альтернативно, мембранный аферез, который был разработан в 1978 году, использует полуселективные (основанные исключительно на размере белков плазмы) или селективные (специфическое удаление белков плазмы) методы разделения плазматических клеток, такие как фильтрация, адсорбция или осаждение в повторяющихся циклах. Доступны шесть различных полуселективных или селективных систем афереза липопротеидов: 1) мембранная дифференциальная фильтрация (каскадная фильтрация); 2) иммуноадсорбция (Plasmaselect, Тетеров, Германия); 3) гепарин-индуцированная экстракорпоральная преципитация ХС-ЛНП (HELP; «Б. Браун», Мельсунген, Германия); 4) адсорбция декстрансульфата ХС-ЛНП (DSA; система Liposorber LA-15; «Канека», Осака, Япония); 5) прямая адсорбция липопротеидов (DALI; Fresenius, Санкт-Вендель, Германия); 6) гемоперфузия DSA (Liposorber D; Kaneka). Первые четыре метода требуют отделения

плазмы от эритроцитов, тогда как системы DALI и Liposorber D удаляют липопротеиды из цельной крови (гемоперфузия) [63]. В среднем более 60 % липопротеидов, содержащих апоВ, удаляются после одной процедуры. В частности, аферез успешно применяется для снижения уровня хиломикрон и других липопротеидов, богатых ТГ [64, 65]. Исследование, сравнивающее прямую адсорбцию липопротеидов (DALI) и плазмаферез с двойной фильтрацией (DFPP), показало, что оба метода значительно снижают уровень ТГ. Процедуры афереза противопоказаны, если использование гепарина может вызвать чрезмерное или неконтролируемое кровотечение, если адекватная антикоагуляция не может быть безопасно достигнута. Объем плазмы и крови, которые можно обрабатывать с помощью систем мембранной фильтрации, иммуноадсорбции, DSA и DALI, не ограничен, тогда как HELP из-за осадка на фильтре ограниченной емкости может обрабатывать не более 3000 мл. Наиболее частым нежелательным эффектом является гипотензия (< 2 %). Частота всех других нежелательных явлений, включая приливы, боль в груди, анемию, дискомфорт в животе, гемолиз и аритмию, составляет менее 1 %. Нечастая, но серьезная анафилактическая реакция может возникнуть у пациентов, которым назначают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, которые получают лечение с помощью DSA, DALI или иммуноадсорбционных систем. Иммуноадсорбционная система может вызывать аутоиммунную реакцию, состоящую из лихорадки и гипотонии, которая, как полагают, опосредована во время процедуры гетерофильными антителами, вырабатываемыми против антител овцы. Эффективность различных видов процедур в отношении снижения различных фракций липидного профиля представлена в таблице 2.

Таблица 2. Эффективность различных видов процедур в отношении снижения различных фракций липидного профиля [66]

Table 2. The effectiveness of various types of procedures in reducing various fractions of the lipid profile [66]

	Каскадная фильтрация	Иммуноадсорбция	HELP	DSA	DALI
ОХ	43–57 %	49–68 %	42–54 %	48–68 %	49–61 %
ХС-ЛНП	42–62 %	54–82 %	55–61 %	49–85 %	53–76 %
Лп(а)	53–60 %	51–82 %	55–68 %	19–70 %	28–74 %
ТГ	37–57 %	34–49 %	20–61 %	26–64 %	29–40 %

Несмотря на важность и актуальность проведения процедур афереза у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией, в современных клинических рекомендациях отсутствуют четкие критерии отбора пациентов на процедуру. Разработка алгоритмов предикции рисков развития острого панкреатита и ССЗ атеросклеротического генеза среди пациентов с различной генетической предрасположенностью при гипертриглицеридемии будет полезна в качестве инструмента и для принятия решения о целесообразности проведения процедур афереза, особенно в зоне первичной профилактики.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chapman M, Ginsberg H, Amarenco P, et al. Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
2. Puri R, Mehta V, Iyengar S, et al. Triglycerides and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Assoc Physicians India*. 2020;68:35–41.
3. Chait A, Ginsberg H, Vaisar T, et al. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2020;69:508–516.
4. Marcoux C, Tremblay M, Nakajima K, et al. Characterization of remnant-like particles isolated by immunoaffinity gel from the plasma of type III and type IV hyperlipoproteinemic patients. *J Lipid Res* 1999;40:636–647.
5. Fan W, Philip S, Granowitz C, et al. Hypertriglyceridemia in statin-treated US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Lipidol*. 2019;13(1):100–108. PMID: 30594443
6. Ezhov MV, Kuharchuk VV, Sergienko IV, et al. Dislipidemia. Guidelines 2023. Russian cardiological journal. 2023;28(5):250–297. In Russian [Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):250–297]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ
7. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya meditsina* 2016; 19(1): 20. In Russian [Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина* 2016; 19(1): 15–23].
8. Dron JS, Wang J, Cao H, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol*. 2019;13:80–88. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.10.006.
9. Moulin P, Dufour R, Aversa M, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): expert panel recommendations and proposal of an “FCS score”. *Atherosclerosis*. 2018;275:265–272. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814.
10. Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, et al. Clinical and economic benefits observed when follow-up triglyceride levels are less than 500 mg/dL in patients with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol*. 2012;6:450–461. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.08.007.
11. Zafrir B, Jubran A, Hijazi R, et al. Clinical features and outcomes of severe, very severe, and extreme hypertriglyceridemia in a regional health service. *J Clin Lipidol*. 2018;12:928–936. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.03.086.
12. Yin G, Cang X, Yu G, et al. Different clinical presentations of hyperlipidemic acute pancreatitis: A retrospective study. *Pancreas* (2015) 44:1105–10. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000403.
13. de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United Eur Gastroenterol J* (2018) 6:649–55. DOI: 10.1177/2050640618755002.
14. Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* (2014) 25:689–94. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.08.008.
15. Teslovich T, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010;466: 707–13.
16. Johansen C, Hegele R. Allelic and phenotypic spectrum of plasma triglycerides. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 833–42.
17. Johansen C, Wang J, Lanktree M, et al. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1916–26.
18. Hegele R, Ban M, Hsueh N, et al. A polygenic basis for four classical Fredrickson hyperlipoproteinemia phenotypes that are characterized by hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 4189–94.
19. Johansen C, Wang J, McIntyre A, et al. Excess of rare variants in non-genome-wide association study candidate genes in patients with hypertriglyceridemia. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 66–72.

20. Rabacchi C, Pisciotta L, Cefalù A, et al. Spectrum of mutations of the LPL gene identified in Italy in patients with severe hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 2015;241:79–86. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.815.
21. D'Erasmus L, Di Costanzo A, Cassandra F, et al. Spectrum of Mutations and Long-Term Clinical Outcomes in Genetic Chylomicronemia Syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Dec;39(12):2531–2541. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313401. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31619059.
22. Jørgensen A, Frikke-Schmidt R, West A, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013;34:1826–1833. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs431.
23. Hegele R, Ginsberg H, Chapman M, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Aug;2(8):655–66. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8. Epub 2013 Dec 23. PMID: 24731657; PMCID: PMC4201123.
24. Berglund L, Brunzell J, Goldberg A, et al, and the Endocrine Society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2969–89.
25. Yuan G, Al-Shali K, Hegele R. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007; 176: 1113–20.
26. Catapano A, Reiner Z, De Backer G, et al, and the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), and the ESC Committee for Practice Guidelines 2008–2010 and 2010–2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217 (suppl 1): S1–44.
27. Varbo A, Freiberg J, Nordestgaard B, et al. Remnant cholesterol and myocardial infarction in normal weight, overweight, and obese individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem*. 2018;64(1):219–230. PMID: 29021326.
28. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—A joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1944–1958. PMID: 27122601.
29. Farukhi Z, Mora S. Nonfasting lipids for all patients? *Clin Chem*. 2021;67(1):41–45. PMID: 33221866.
30. Nordestgaard B, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):299–308. PMID: 17635890.
31. Langsted A, Freiberg J, Nordestgaard B. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008;118(20):2047–2056. PMID: 18955664.
32. Hegele R. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 109–21.
33. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007; 4:214–25.
34. Hegele R, Ginsberg H, Chapman M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014; 2(8), 655–666. DOI:10.1016/s2213-8587(13)70191-8.
35. Skulas-Ray A, Wilson P, Harris W, et al. American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a Science Advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140: e673–e691.
36. Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group. *N Engl J Med* 2017;377:1217–1227.
37. Lincoff A, Nicholls S, Riesmeyer J, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. ACCELERATE Investigators. *N Engl J Med* 2017; 376:1933–1942.
38. Blom D, Raal F, Santos R, et al. Lomitapide and mipomersen-inhibiting Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) and apoB100 synthesis. *Curr Atheroscler Rep* 2019;21:48.
39. Parham J, Goldberg A. Mipomersen and its use in familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:127–131.
40. Stefanutti C. Lomitapide — a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22:38.
41. Zheng C, Khoo C, Furtado J, et al. Apolipoprotein C-III and the metabolic basis for hypertriglyceridemia and the dense low-density lipoprotein phenotype.

- Circulation. 2010;121(15):1722–1734. PMID: 20368524.
42. Ooi E, Barrett P, Chan D, et al. Apolipoprotein III. C-understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(10):611–624. PMID: 18399797.
 43. Kinnunen P, Ehnolm C. Effect of serum and C-apoproteins from very low-density lipoproteins on human postheparin plasma hepatic lipase. *FEBS Lett*. 1976;65(3):354–357. PMID: 182536.
 44. Yao Z, Wang Y. Apolipoprotein C-III and hepatic triglyceride-rich lipoprotein production. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(3):206–212. PMID: 22510806.
 45. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2200–2206. PMID: 25470695.
 46. Witztum J, Gaudet D, Freedman S, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381(6):531–542. PMID: 31390500.
 47. Alexander V, Xia S, Hurh E, et al. N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels. *Eur Heart J*. 2019;40(33):2785–2796. PMID: 31329855.
 48. Conklin D, Gilbertson D, Taft D, et al. Identification of a mammalian angiopoietin-related protein expressed specifically in liver. *Genomics*. 1999;62(3):477–482. PMID: 10644446.
 49. Gaudet D, Gipe D, Porcy R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2017;377(3):296–297. PMID: 28723334.
 50. Raal F, Rosenson R, Reeskamp L, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(8):711–720. PMID: 32813947.
 51. Banerjee P, Chan K, Tarabocchia M, et al. Functional analysis of LDLR (low-density lipoprotein receptor) variants in patient lymphocytes to assess the effect of evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia patients with a spectrum of LDLR activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(11):2248–2260. PMID: 31578082.
 52. Graham M, Lee R, Brandt T, et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2017;377(3):222–232. PMID: 28538111.
 53. Adam R, Mintah I, Alexa-Braun C, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. *J Lipid Res*. 2020;61(9):1271–1286. PMID: 32646941.
 54. Wetterau J, Aggerbeck L, Bouma M, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science*. 1992;258(5084):999–1001. PMID: 1439810.
 55. Cuchel M, Bloedon L, Szapary P, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007;356(2):148–156. PMID: 17215532.
 56. Meyers C, Tremblay K, Amer A, et al. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis*. 2015;14:8. PMID: 25889044.
 57. Gaudet D, Méthot J, Déry S, et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther*. 2013;20(4):361–369. PMID: 22717743.
 58. Carpentier A, Frisch F, Labbé S, et al. Effect of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) on postprandial chylomicron metabolism in lipoprotein lipase-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1635–1644. PMID: 22438229.
 59. Gaudet D, Stroes E, Méthot J, et al. Long-term retrospective analysis of gene therapy with alipogene tiparvovec and its effect on lipoprotein lipase deficiency-induced pancreatitis. *Hum Gene Ther*. 2016;27(11):916–925. PMID: 27412455.
 60. Gaudet D, Méthot J, Kastelein J. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(4):310–320. PMID: 22691709.
 61. Kaeppl C, Beattie S, Fronza R, et al. A largely random AAV integration profile after LPLD gene therapy. *Nat Med*. 2013;19(7):889–891. PMID: 23770691.
 62. Chadwick A, Evitt N, Lv W, et al. Reduced blood lipid levels with in vivo CRISPR-Cas9 base editing of ANGPTL3. *Circulation*. 2018;137(9):975–977. PMID: 29483174.
 63. Malchesky P, Werynski A, Nomura H, et al. Thermofiltration in hypercholesterolemia treatment: analysis of removal and posttreatment cholesterol recovery. *J Clin Apher*. 1990;5(3):145–150. DOI: 10.1002/jca.2920050306. PMID: 2345162.
 64. Wang J, Dron J, Ban M, et al. Polygenic versus monogenic causes of hypercholesterolemia ascertained clinically. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(12):2439–2445. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.308027. PMID: 27765764.
 65. Hu P, Dharmayat K, Stevens C, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2020;141(22):1742–1759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795. PMID: 32468833.
 66. Moriarty P, Luyendyk J, Gibson C, et al. Effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma levels of apolipoprotein e4. *Am J Cardiol*. 2010;105(11):1585–1587. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.018. PMID: 20494666.
 67. Ginsberg H, Packard C, Chapman M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants:

metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2021 Dec 14;42(47):4791-4806. doi: 10.1093/eurheartj/ehab551. PMID: 34472586; PMCID: PMC8670783.

Информация об авторах:

Бакалейко Виктория Владимировна, младший научный сотрудник НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Реутова Ольга Вячеславовна, научный сотрудник НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алиева Мадина Сайгидовна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации № 5 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бараташвили Георгий Григорьевич, к.м.н., заведующий отделением клинической трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алиева Асият Сайгидовна, к.м.н., заведующий НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Bakaleiko Victoria V., Junior researcher of the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders and Atherosclerosis, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Reutova Olga V., Researcher of the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders and Atherosclerosis, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Alieva Madina S., Anesthesiologist-intensive care specialist of the 5th Department of anesthesiology and intensive care of the University clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Baratashvili Georgy G., Head of the Department of Clinical Transfusiology, Almazov National Medical Research Centre;

Kostareva Anna A., MD, PhD, Head of Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Alieva Asiyat S., MD, PhD, Head of Research Laboratory of Lipid Metabolism Disorders and Atherosclerosis, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.132

ВЛИЯНИЕ ФЛАВОНОИДОВ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ И ОСТЕОГЕННУЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ КЛЕТОК АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Боярская Н. В., Скорцану О. И., Докшин П. М., Успенский В. Е., Щербинин Т. С., Филиппов А. А., Пищугин А. С., Галяутдинов И. В., Малашичева А. Б.

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:

Боярская Надежда Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: boyarskaya_nv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 06.05.2024
и принята к печати 23.05.2024.

РЕЗЮМЕ

Во всем мире идет поиск терапевтического лечения кальцифицирующей болезни аортального клапана (аортального стеноза), лечение которой сейчас производится только с помощью хирургического вмешательства. Фундаментальные молекулярно-биологические исследования помогают в поиске антикальцифицирующей терапии, и нами ведутся исследования по поиску терапевтического лечения кальцификации аортального клапана. В данной работе представлено исследование флавоноидов, потенциальных веществ для антикальцифицирующей терапии.

Ключевые слова: антикальцифицирующая терапия, аортальный стеноз, ингибиторы кальцификации, кальцификация аортального клапана, сигнальный путь Notch.

Для цитирования: Боярская Н.В., Скорцану О.И., Докшин П.М. и др. Влияние флавоноидов на пролиферацию и остеогенную дифференцировку интерстициальных клеток аортального клапана. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024;4(3):206-214. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-206-214. EDN: KZPIGA

THE EFFECT OF FLAVONOIDS ON THE PROLIFERATION AND OSTEOGENIC DIFFERENTIATION OF INTERSTITIAL CELLS OF THE AORTIC VALVE

**Boyarskaya N. V., Skortsanu O. I., Dokshin P. M., Uspensky V. E.,
Shcherbinin T. S., Filippov A. A., Pishchugin A. S., Galyautdinov I. V.,
Malashicheva A. B.**

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

Corresponding author:

Boyarskaya Nadezhda V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: boyarskaya_nv@almazovcentre.ru

Received 06 May 2024; accepted 23 May
2024.

ABSTRACT

There is a worldwide search for therapeutic treatment of calcification aortic valve disease (aortic stenosis), which is currently being treated only with surgical intervention. Fundamental molecular biological research helps in the search for anticalcification therapy and we are conducting research to find a therapeutic treatment for aortic valve calcification. This paper presents a study of flavonoids, potential substances for anticalcification therapy.

Key words: anticalcification therapy, aortic stenosis, calcification inhibitors, calcification of the aortic valve, Notch signaling pathway.

For citation: Boyarskaya NV, Skortsanu OI, Dokshin PM, et al. The effect of flavonoids on the proliferation and osteogenic differentiation of interstitial cells of the aortic valve. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(3):206-214. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-206-214. EDN: KZPIGA

Список сокращений: ИК — интерстициальные клетки.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания занимают основное место в структуре заболеваемости в мире [1], а кальцификация сердца и сосудов является среди них достаточно распространенным состоянием. Кальцификации подвержен и аортальный клапан, что приводит к заболеванию аортальным стенозом (патологической кальцификации аортального клапана). Терапевтического лечения кальцификации на данный момент не существует, и лечение проводится только оперативным путем [2, 3].

Фундаментальные исследования процессов на клеточном и молекулярном уровнях приводят к лучшему пониманию молекулярных механизмов патологий и позволяют находить потенциальные мишени для будущего терапевтического лечения сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, аортального стеноза [4–8]. Сигнальный путь Notch вовлечен в управление развитием сердечно-сосудистой системы, в исследованиях показана его роль при патологических процессах в сердечно-сосудистой системе, в том числе в развитии патологической кальцификации аортального клапана [9–13]. Флавоноиды потенциально могут оказывать ингибирующее воздействие на сигнальный путь Notch [14]. Нами были проведены эксперименты с использованием культивируемых *in vitro* интерстициальных клеток аортального клапана человека (ИК) по оценке токсического и пролиферативного влияния флавоноидов. Также мы оценивали влияние флавоноидов на остеогенную дифференцировку. Интерстициальные клетки — это основные клетки, подверженные кальцификации в аорталь-

ном клапане [15], и они являются удобным модельным объектом для исследований.

МЕТОДЫ

В исследовании изучались 6 флавоноидов: пиностробин и его производные (табл. 1). Проводилась оценка влияния флавоноидов на пролиферативную активность ИК аортального клапана [1] и оценка токсического эффекта флавоноидов и влияния на остеогенную дифференцировку на эти же клетки [2].

1. Построение кривой роста клеток, обработанных 6 вариантами флавоноидов в трех типах концентраций: 5, 10, 30 мкл на 1 мл среды. Оценка пролиферативной активности проводилась на временных точках 48, 72, 96 часов.

2. Поиск смертельной дозы флавоноидов для клеток, оценка токсического эффекта в четырех типах концентраций: 5, 10, 30, 50 мкл вещества на 1 мл среды, и окраска ализариновым красным на 21-й день культивации в остеогенной среде для оценки количества кальциевых отложений.

Для исследований выбирались ИК аортального клапана с заданными характеристиками: от пациентов с трикуспидальным аортальным клапаном, болеющих аортальным стенозом, по патогистологическому исследованию без признаков эндокардита, ревматизма и без большой степени аортальной недостаточности. Клетки были выделены из тканей аортального клапана [16], полученных в Национальном медицинском исследовательском центре имени В. А. Алмазова, переданных после операций по протезированию аортального клапана. Забор операционного материала осуществлялся после подписания пациентами информированного согласия.

Клетки культивировались в обычной среде (83 % DMEM (Gibco, США), 15 % FBS (Gibco, США),

Таблица 1. Название флавоноидов и их номер в экспериментах

Table 1. Name of flavonoids and their number in experiments

Номер флавоноида в эксперименте и его название
№ 1 — пиностробин
№ 2 — оксим пиностробина
№ 3 — лактам пиностробина
№ 4 — пиностробин халкон
№ 5 — 20-гидроксиэкдизон
№ 6 — 2,5-диметоксикоричная кислота

Воздействие на ИК аортального клапана разными дозами флавоноидов

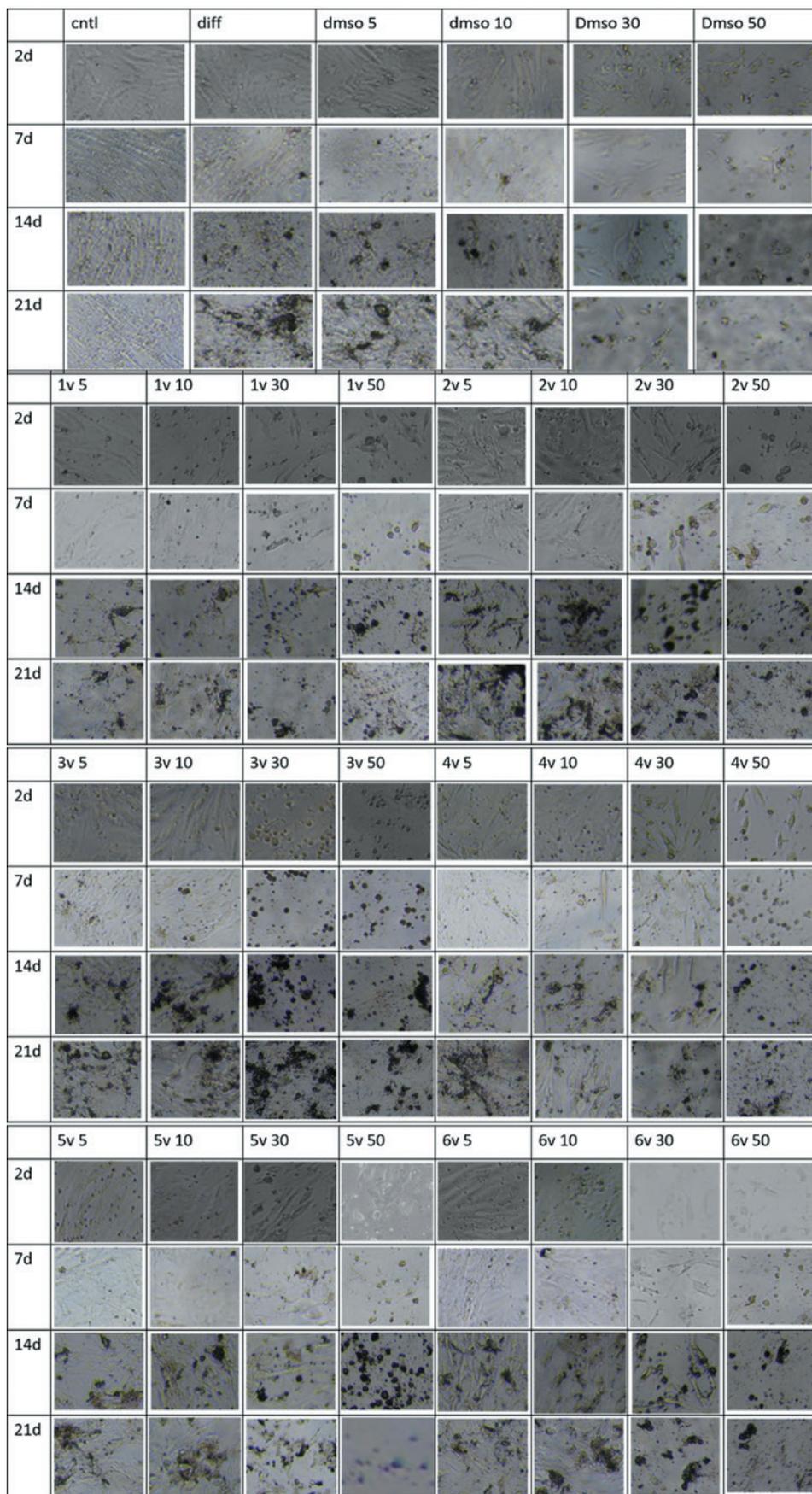


Рис. 1. Фотофиксация воздействия разных доз флавоноидов на интерстициальные клетки аортального клапана на четырех временных точках (2-й день, 7-й день, 14-й день, 21-й день с момента индукции остеодифференцировки)

Control — клетки без воздействий; diff — клетки, культивируемые в остеогенной среде; DMSO, 1v, 2v, 3v, 4v, 5v, 6v — клетки, культивируемые в остеогенной среде с добавлением перечисленных веществ в разной концентрации (5 мкл, 10 мкл, 30 мкл, 50 мкл — клетки погибли через 48–96 часов после воздействия веществ).

Figure 1. Photofixation of the effect of different doses of flavonoids on interstitial cells of the aortic valve at four time points (Day 2, day 7, day 14, day 21 from the moment of induction of osteodifferentiation)

Control cells without effects; diff cells cultured in an osteogenic medium; DMSO, 1v, 2v, 3v, 4v, 5v, 6v cells cultured in an osteogenic medium with the addition of the listed substances in different concentrations (5 μl, 10 μl, 30 μl, 50 μl — cells died after 48-96 hours after exposure to substances).

1 % пенициллин/стрептомицин (Invitrogene, США), 1 % L-глутамин (Invitrogene, США)), и для запуска остеогенной дифференцировки в остеогенной среде (88 % DMEM (Gibco, США), 10 % NuClone (Cytiva, США), 1 % пенициллин/стрептомицин (Invitrogene, США), 1 % L-глутамин (Invitrogene, США)) добавлялись факторы остеогенной дифференцировки: 0,1 мкл аскорбиновой кислоты, 0,1 мкл дексаметазона и 10 мкл β -глицеролфосфата (Sigma, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение смертельной дозы веществ

Эксперимент по оценке токсического эффекта флавоноидов проведен на ИК аортального клапана человека, отобранных по методике, указанной выше. Культивирование для контрольных клеток проводилось в обычной среде, для изучаемых клеток — в остеогенной среде с добавлением флавоноидов и DMSO (растворитель флавоноидов). Состояние клеток оценивалось на 2-й, 7-й, 14-й, 21-й дни после стартового воздействия. Использовались следующие концентрации: 5 мкл вещества на 1 мл среды, 10 мкл вещества на 1 мл среды, 30 мкл вещества на 1 мл среды, 50 мкл вещества на 1 мл среды.

На этапе 48 часов (2 дня) после воздействия клетки при концентрации 50 мкл веществ погибли, при концентрации 30 мкл снизилась пролиферация клеток, концентрации 5 мкл и 10 мкл не оказали заметного влияния на пролиферацию и фенотип клеток. На временной точке 7 и 14 дней концентрация 30 мкл все так же снижала пролиферацию клеток и приводила к их гибели, концентрации 5 мкл и 10 мкл не оказали заметного влияния на пролиферацию и фенотип клеток. На 21-й день концентрация 30 мкл привела к значительной, но не тотальной гибели клеток (рис. 1), концентрации 5 мкл и 10 мкл не оказали заметного влияния на пролиферацию и фенотип клеток. На 21-й день была проведена окраска клеток Ализариновым красным, фотофиксация и спектрофотометрический анализ окрашенных клеток. Окраска клеток при концентрациях 5 и 10 мкл находится на схожих уровнях интенсивности, однако окраска клеток при концентрации 30 мкл значительно ниже, что объясняется малым количеством выживших клеток, продуцирующих отложения кальция (рис. 2).

Оценка пролиферации клеток под воздействием флавоноидов

На ИК аортального клапана было проведено 6 экспериментов с 6 веществами, указанными в таблице 1. Клетки культивировались в обычной и остеогенной средах с добавлением разных кон-

центраций веществ: 5 мкл вещества на 1 мл среды, 10 мкл вещества на 1 мл среды, 30 мкл вещества на 1 мл среды, 50 мкл вещества на 1 мл среды. Подсчет клеток производился на временных точках 48, 72, 96 часов на камере Ньюбауэра. Данные вносились в таблицу Microsoft Excel и обрабатывались с помощью GraphPad Prism. Анализ показал значительное снижение (в 2–3 раза) пролиферации клеток при концентрации 30 мкл на 1 мл среды всех веществ, кроме пиностробина, на всех временных точках, но особенно к сроку 96 часов. Пролиферация клеток при внесении пиностробина снизилась меньше (~ в 1,5 раза), чем в остальных случаях, и была равномерной на всех временных точках (рис. 3).

ВЫВОДЫ

Наименьший токсический эффект на клетки произвел пиностробин в концентрациях 5 мкл и 10 мкл на 1 мл среды. И при фотофиксации, и при оценке пролиферации, клетки под его воздействием сохраняли стабильную жизнеспособность. Также при окраске на соединения кальция было показано некоторое снижение интенсивности окраски при культивировании клеток с концентрацией пиностробина 10 мкл на 1 мл среды. Остальные флавоноиды или обладали токсическим эффектом на клетки, или не влияли на отложение кальция. Таким образом, для дальнейших исследований наиболее перспективен пиностробин.

Флавоноиды — это ароматические аминокислоты, которые широко распространены в растениях. Они обладают широким спектром полезных для здоровья свойств, включая антибактериальные, противовирусные, противомикробные, противоопухолевые, антимуtagenные, противовоспалительные, противоаллергические, иммуномодулирующие, сосудорасширяющие и кардиопротекторные свойства. В настоящее время они считаются незаменимыми соединениями в здравоохранении, пищевой, фармацевтической, косметической и биотехнологической промышленности [17]. В настоящее время изучают их свойства в лечении онкологических заболеваний [18–20], кожных заболеваний [21], болезни Альцгеймера [22] и некоторых других [23]. Полученные нами данные указывают на то, что флавоноиды могут являться одной из мишеней для поиска терапии, препятствующей патологической кальцификации.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

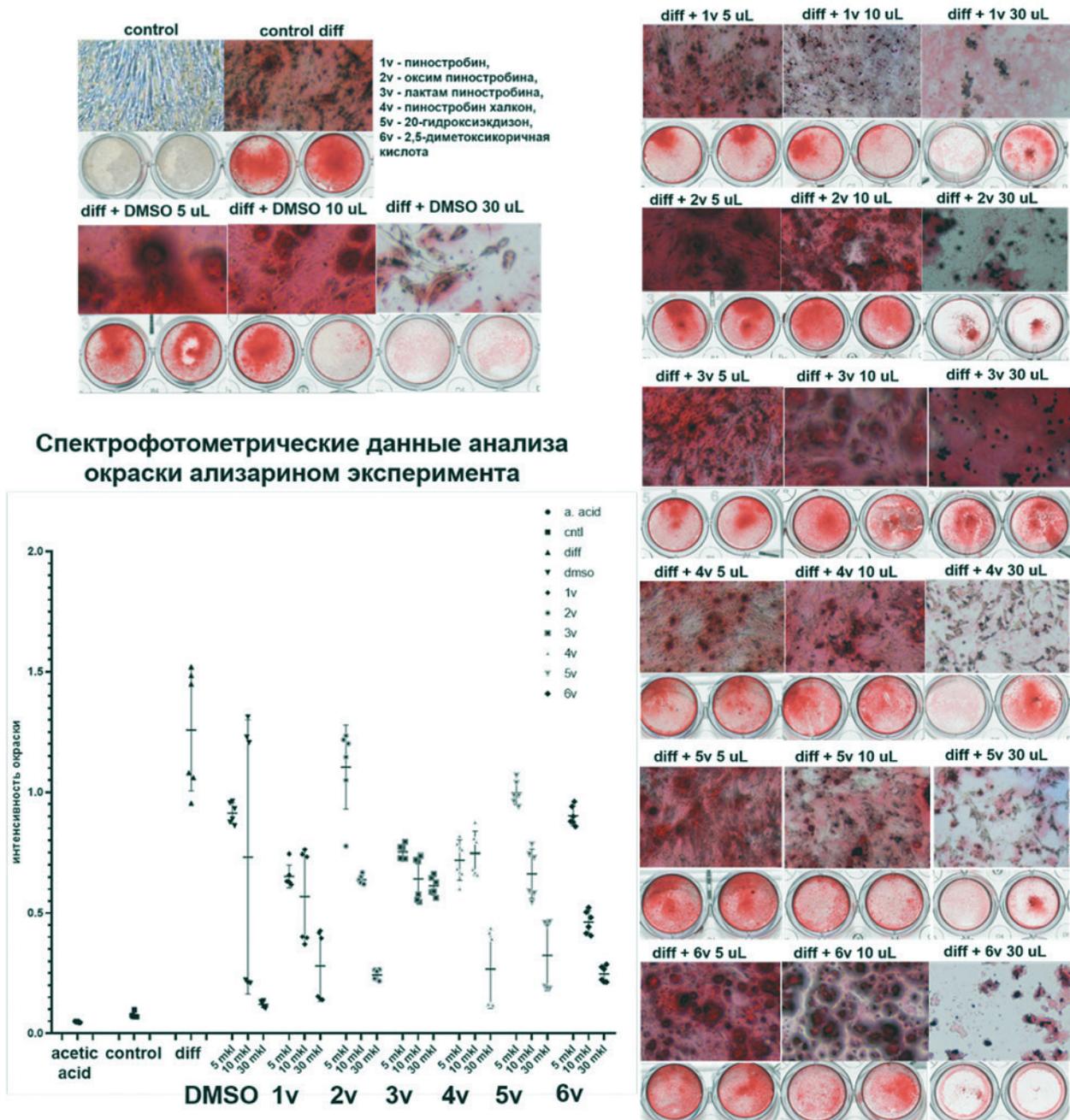


Рис. 2. Фотофиксация воздействия разных доз флавоноидов на интерстициальные клетки аортального клапана после окраски Ализариновым красным, спектрофотометрический анализ окраски Ализариновым красным клеток эксперимента

Control — клетки без воздействий; diff — клетки, культивируемые в остеогенной среде; DMSO, 1v, 2v, 3v, 4v, 5v, 6v — клетки, культивируемые в остеогенной среде с добавлением перечисленных веществ в разной концентрации (5 мкл, 10 мкл, 30 мкл, 50 мкл — клетки погибли через 48–96 часов после воздействия веществ, в окраске не участвовали).

Figure 2. Photofixation of the effect of different doses of flavonoids on interstitial cells of the aortic valve after Alizarin red staining, spectrophotometric analysis of Alizarin red staining of experimental cells

Control cells without effects; diff cells cultured in an osteogenic medium; DMSO, 1v, 2v, 3v, 4v, 5v, 6v cells cultured in an osteogenic medium with the addition of the listed substances in different concentrations (5 μ l, 10 μ l, 30 μ l, 50 μ l — cells died after 48-96 hours after exposure to substances, they did not participate in the coloring).

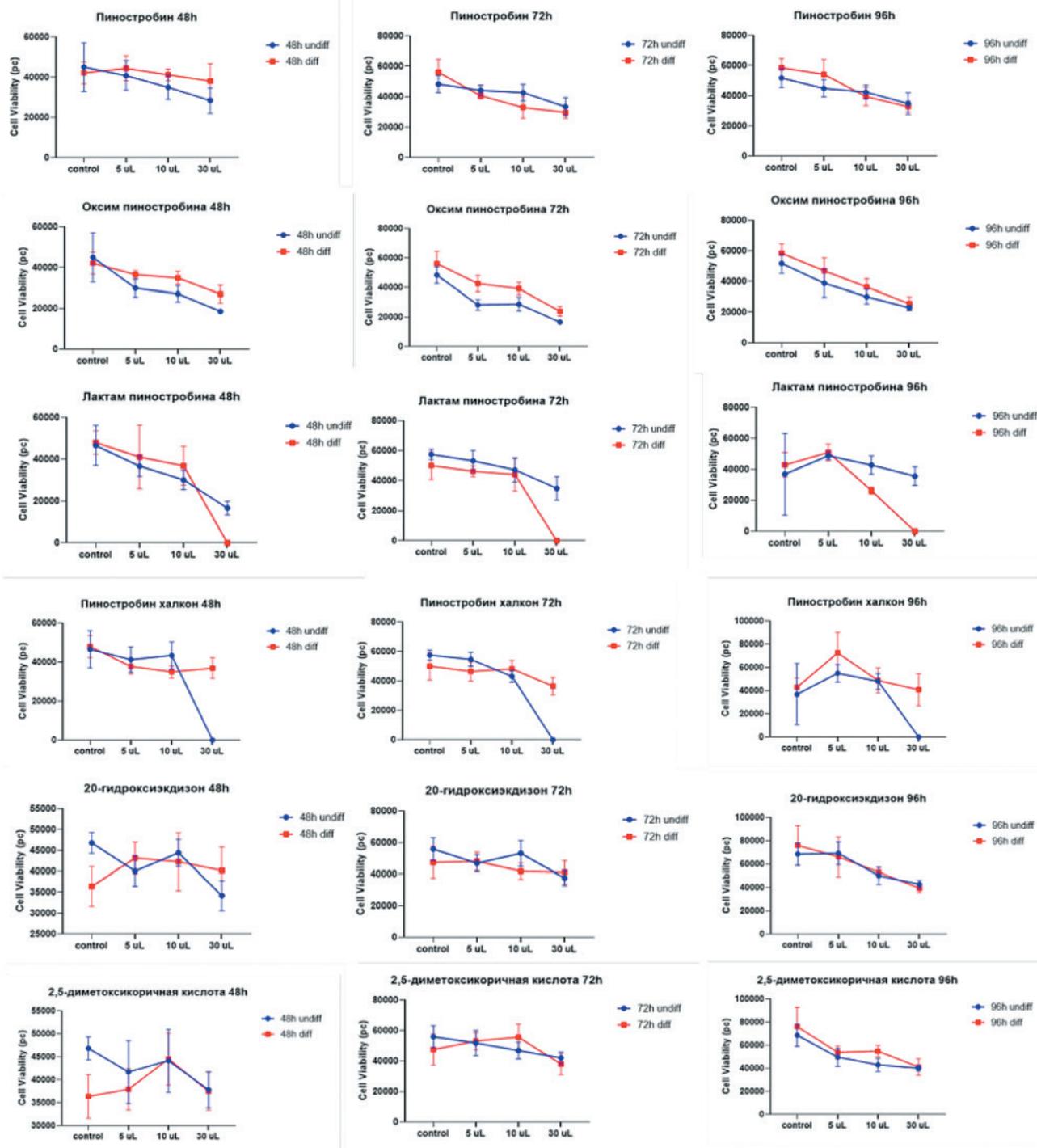


Рис. 3. Анализ жизнеспособности клеток в зависимости от внесенного вещества и его концентрации

Undiff — клетки, культивируемые в обычной среде (синие точки); diff — клетки, культивируемые в остеогенной среде (красные точки); control — клетки без воздействия флавоноидов; 5 uL, 10 uL, 30 uL — концентрация соответствующего флавоноида в мкл вещества на 1 мл среды.

Figure 3. Analysis of cell viability depending on the introduced substance and its concentration

Undiff cells cultured in a normal medium (blue dots); diff cells cultured in an osteogenic medium (red dots); control cells without exposure to flavonoids; 5 uL, 10 uL, 30 uL — concentration of the corresponding flavonoid in ml of substance per 1 ml of medium.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 26 Jan 2016;133(4):e38-360.
2. Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc*. Apr 2018;93(4):488-508.
3. Lee G, Chikwe J, Milojevic M, et al. ESC/EACTS vs. ACC/AHA guidelines for the management of severe aortic stenosis. *Eur Heart J*. 7 Mar 2023;44(10):796-812.
4. Kachanova O, Lobov A, Malashicheva A. The Role of the Notch Signaling Pathway in Recovery of Cardiac Function after Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci*. 19 Oct 2022;23(20):12509.
5. Kostina A, Bjork H, Ignatieva E, et al. Notch, BMP and WNT/ -catenin network is impaired in endothelial cells of the patients with thoracic aortic aneurysm. *Atheroscler Suppl*. Sep 2018;35:e6-13.
6. Kostina A, Shishkova A, Ignatieva E, et al. Different Notch signaling in cells from calcified bicuspid and tricuspid aortic valves. *J Mol Cell Cardiol*. Jan 2018;114:211-9.
7. Kozyrev I, Dokshin P, Kostina A, et al. Dysregulation of Notch signaling in cardiac mesenchymal cells of patients with tetralogy of Fallot. *Pediatr Res*. Jul 2020;88(1):38-47.
8. Malashicheva A, Kostina A, Kostareva A, et al. Notch signaling in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysms: A bridge between embryonic and adult states. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 1 Mar 2020;1866(3):165631.
9. de Oliveira Sá MPB, Cavalcanti LRP, Perazzo ÁM, et al. Calcific Aortic Valve Stenosis and Atherosclerotic Calcification. *Curr Atheroscler Rep*. 7 Jan 2020;22(2):2.
10. Garg V. Notch Signaling in Aortic Valve Development and Disease. B: Nakanishi T, Markwald RR, Baldwin HS, Keller BB, Srivastava D, Yamagishi H, editors. *Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease: From Gene Function and Cellular Interaction to Morphology* [Интернет]. Tokyo: Springer; 2016 [цитируется по 27 февраль 2024 г.]. Доступно на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500291/>
11. Irtyuga O, Malashicheva A, Zhiduleva E, et al. NOTCH1 Mutations in Aortic Stenosis: Association with Osteoprotegerin/RANK/RANKL. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6917907.
12. Lee A, Wei S, Schwertani A. A Notch more: Molecular players in bicuspid aortic valve disease. *J Mol Cell Cardiol*. Sep 2019;134:62-8.
13. Semenova D, Bogdanova M, Kostina A, et al. Dose-dependent mechanism of Notch action in promoting osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Cell Tissue Res*. Jan 2020;379(1):169-79.
14. Singh AK, Kumar S. Flavonoids as emerging notch signaling pathway modulators in cancer. *J Asian Nat Prod Res*. Dec 2023;25(12):1155-67.
15. Rutkovskiy A, Malashicheva A, Sullivan G, et al. Valve Interstitial Cells: The Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve Calcification. *J Am Heart Assoc*. 14 Sep 2017;6(9):e006339.
16. Boyarskaya NV, Shishkova AA, Saprankov VL, et al. Features of collecting biological material in the study of pathological calcification of the heart and blood vessels. *jour*. 13 Jul 2022;2(3):111-8.
17. Chiorcea-Paquim AM. Electrochemistry of Flavonoids: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 27 Oct 2023;24(21):15667.
18. Gupta M, Ahmad J, Ahamad J, et al. Flavonoids as promising anticancer therapeutics: Contemporary research, nanoantioxidant potential, and future scope. *Phytother Res*. Nov 2023;37(11):5159-92.
19. Luiz-Ferreira A, Pacifico T, Cruz AC, et al. TRAIL-Sensitizing Effects of Flavonoids in Cancer. *Int J Mol Sci*. 22 Nov 2023;24(23):16596.
20. Hassani S, Maghsoudi H, Fattahi F, et al. Flavonoids nanostructures promising therapeutic efficiencies in colorectal cancer. *Int J Biol Macromol*. 30 Jun 2023;241:124508.
21. Ma EZ, Khachemoune A. Flavonoids and their therapeutic applications in skin diseases. *Arch Dermatol Res*. Apr 2023;315(3):321-31.
22. Kothawade SM, Buttar HS, Tuli HS, Kaur G. Therapeutic potential of flavonoids in the management of obesity-induced Alzheimer's disease: an overview of preclinical and clinical studies. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. Nov 2023;396(11):2813-30.
23. Chen S, Wang X, Cheng Y, et al. A Review of Classification, Biosynthesis, Biological Activities and Potential Applications of Flavonoids. *Molecules*. 25 Jun 2023;28(13):4982.

Информация об авторах:

Боярская Надежда Владимировна, младший научный сотрудник НИЛ заболеваний с избыточной кальцификацией, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Скорцану Ольга Игоревна, лаборант-исследователь НИО аритмологии, НИЛ нейромодуляции, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Докшин Павел Михайлович, младший научный сотрудник НИЛ заболеваний с избыточной кальцификацией, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Успенский Владимир Евгеньевич, д.м.н., заведующий НИЛ заболеваний аорты и аортального клапана

пана Института сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Щербинин Тимофей Сергеевич, младший научный сотрудник НИЛ заболеваний с избыточной кальцификацией, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Филиппов Алексей Александрович, к.м.н., младший научный сотрудник НИЛ заболеваний с избыточной кальцификацией, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пищугин Александр Сергеевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Галаяутдинов Ильгиз Васимович, помощник генерального директора ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России по сопровождению научных проектов;

Малашичева Анна Борисовна, д.б.н., руководитель группы НИЛ заболеваний с избыточной кальцификацией, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, НЦМУ «Центр персонализированной медицины».

Authors information:

Boyarskaya Nadejda V., junior researcher, Laboratory of diseases with excessive calcification, Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Skortsanu Olga I., laboratory assistant researcher, Neuromodulation Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Dokshin Pavel M., junior researcher, Laboratory of diseases with excessive calcification, Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Uspensky Vladimir E., D. of Sc., Head Laboratory of Aortic and Aortic Valve Diseases of the Institute of Heart and Blood Vessels, Almazov National Medical Research Centre;

Shcherbinin Timofey S., junior researcher, Laboratory of diseases with excessive calcification, Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Filippov Aleksey A., junior researcher, Laboratory of diseases with excessive calcification, Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Pishchugin Aleksander S., Laboratory of diseases with excessive calcification, Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Galyautdinov Ilgiz V., Assistant to the General Director of the Almazov National Medical Research Centre for the support of scientific projects;

Malashicheva Anna B., Leading scientist, D. of Sc., Laboratory of diseases with excessive calcification, Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.24-008.4-053.2:616-056.7

НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ

**Бородин А. В., Скобина А. И., Тодиева А. М., Артамонова И. Н.,
Петрова Н. А.**

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

Контактная информация:

Бородин Александр Вячеславович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия,
197341.
E-mail: 74alex0307@gmail.com

Петрова Наталья Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия,
197341.
E-mail: natalja5@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 13.05.2024
и принята к печати 30.05.2024.

РЕЗЮМЕ

Синдром Прадера-Вилли является наиболее распространенным генетическим заболеванием, вызывающим жизнеугрожающее ожирение в детском возрасте, в основе патогенеза которого лежит гипоталамическая дисфункция. Эти дети имеют риск развития полного спектра нарушений сна, включая апноэ во сне. В статье приводится серия наблюдений детей разного возраста с синдромом Прадера-Вилли и разными видами нарушений дыхания во сне, описаны возможности коррекции и их ограничения.

Ключевые слова: нарушения дыхания во сне, НИВЛ, синдром Прадера-Вилли, СОАС.

Для цитирования: Бородин А.В., Скобина А.И., Тодиева А.М. и др. Нарушения дыхания во сне у детей с синдромом Прадера-Вилли. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(3):215-227. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-215-227. EDN: KYUATR

BREATHING DISORDERS DURING SLEEP IN CHILDREN WITH PRADER-WILLY SYNDROME

**Borodin A. V., Skobina A. I., Todieva A. M., Artamonova I. N.,
Petrova N. A.**

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Borodin Alexander V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: 74alex0307@gmail.com

Petrova Natalia A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: natalja5@yandex.ru

Received 13 May 2024; accepted 30 May
2024.

ABSTRACT

Prader-Willi syndrome is the most common genetic disease causing life-threatening obesity in childhood, the pathogenesis of which is based on hypothalamic dysfunction. These children are at risk for developing a full range of sleep disorders, including sleep-related breathing disorders. The article presents a series of observations of children of different ages with Prader-Willi syndrome and various types of sleep breathing disorders, describes the possibilities of correction and their limitations.

Key words: NPPV, OSA, Prader-Willi syndrome, sleep-disordered breathing.

For citation: Borodin AV, Skobina AI, Todieva AM, et al. Breathing disorders during sleep in children with Prader-Willy syndrome. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(3):215-227. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-215-227. EDN: KYUATR

Список сокращений: ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких, ПДКВ — положительное давление в конце выдоха, СОАС — синдром обструктивного апноэ-гипопноэ во сне, АРАР — Automatic Positive Airway Pressure, СРАР — Constant Positive Airway Pressure, REM — Rapid eye movement.

ВВЕДЕНИЕ

Дети с синдромом Прадера-Вилли сталкиваются с множеством проблем со здоровьем, включая нарушения сна. Они имеют риск развития полного спектра нарушений сна, включая ночное апноэ и гипопноэ, нарколепсию и гиперсомнию, хроническую бессонницу и связанные со сном двигательные расстройства, такие как периодическое нарушение движения конечностей и синдром беспокойных ног. При отсутствии лечения эти нарушения сна могут привести к серьезным последствиям для здоровья, включая ухудшение общего качества жизни, снижение нейрокогнитивных функций, отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему.

Синдром Прадера-Вилли является наиболее распространенным генетическим заболеванием, вызывающим жизнеугрожающее ожирение в детском возрасте [1]. Распространенность колеблется от 1 на 8000 до 1 на 30 000. Мальчики и девочки страдают в равной степени, и представлены все этнические группы [2].

Синдром Прадера-Вилли возникает из-за ошибок геномного импринтинга, а именно из-за нарушения экспрессии унаследованных от отца импринтированных генов участка хромосомы 15q11-q13. Делеция района 15q11-q13 хромосомы отцовского происхождения лежит в основе ~ 60 % случаев синдрома. Материнская однородительская дисомия по хромосоме 15, при которой обе копии хромосомы 15 наследуются от матери, объясняет ~ 35 % случаев. Микроделеции и эпимутации в области центра импринтинга составляют до 5 % случаев [1]. Исследование статуса метилирования ДНК является основополагающим скрининговым тестом при диагностике болезней импринтинга и, в частности, помогает установить диагноз синдрома Прадера-Вилли в ~ 99 % случаев [3]. При положительном результате далее может быть применен хромосомный микроматричный анализ, который дает возможность определить и уточнить генетический подтип заболевания. Определение генетического подтипа позволяет заранее дать рекомендации семьям относительно возможных корреляций генотипа и фенотипа и риска рецидива.

Многие из типичных особенностей синдрома Прадера-Вилли могут быть объяснены нарушением развития и функции гипоталамуса. Гипоталамус контролирует эндокринную и метаболическую функции, регуляцию аппетита, эмоций и поведения и связан с вегетативной нервной системой. Кроме того, гипоплазия гипофиза наблюдалась у 63–74 % пациентов с синдромом Прадера-Вилли [4]. Физические особенности пациентов включают узкий бифронтальный диаметр, миндалевидные глаза, маленький рот и подбородок, общую гипотонию, маленькие гениталии и маленькие кисти/ступни. Синдром Прадера-Вилли — сложное заболевание, поражающее многие системы организма. Так, у новорожденных детей тяжелая гипотония и вялость сосания с вытекающими проблемами в кормлении приводят к нарушению роста и задержке в психомоторном развитии. В дошкольном возрасте интеллектуальные нарушения, задержка роста и формирование ожирения становятся все более очевидными. Повышение аппетита и гиперфагия в структуре жалоб выходят на первое место в возрасте 5–8 лет. Другие эндокринопатии включают гипотиреоз, центральный гипогонадизм и недостаточность надпочечников (редко). Ортопедические проблемы включают сколиоз и низкую минеральную плотность костной ткани. Эмоциональная лабильность, поведенческие нарушения и компульсивные расстройства — психиатрические проблемы, наблюдаемые при синдроме Прадера-Вилли. Пациенты с синдромом Прадера-Вилли и тяжелым ожирением подвержены повышенному риску многих метаболических нарушений, включая сахарный диабет 2 типа, дислипидемию, стеатоз печени, гипертоническую болезнь.

У детей с синдромом Прадера-Вилли выявляется ряд различных нарушений дыхания, ассоциированных со сном. Особенности, предрасполагающие этих детей к храпу и синдрому обструктивного апноэ во сне (СОАС), включают ожирение, узость верхних дыхательных путей и микрогнатию, низкий тонус верхних дыхательных путей и слабость дыхательных мышц, связанные с генерализованной гипотонией [5]. Все эти особенности способствуют увеличению распространенности апноэ во сне до 80 %, по сравнению с 1–3 % среди населения в целом [6, 7]. В дополнение к многофакторной этиологии СОАС у детей с синдромом Прадера-Вилли, как правило, чаще наблюдается сопутствующая гиповентиляция [8]. Также необходимо помнить о возможной легочной гипертензии на фоне синдрома Прадера-Вилли и значительного СОАС [9, 10].

Лечение СОАС в этой популяции должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести, осо-

бенностей состояния пациента и предпочтений семьи. Недавний метаанализ [11] показал, что аденонозиллоэктомию приводит к снижению индекса апноэ-гиппноэ (ИАГ) на 7/час, при этом почти у двух третей детей снижается категория тяжести СОАС, но только около 20 % достигают полного разрешения. Могут быть рассмотрены ортогнатические варианты вмешательств в зависимости от анатомии пациента, включая остеотомию по Лефурту, глоссэктомия или ортодонтическое лечение [12, 13]. Помимо хирургического вмешательства, может быть эффективным использование неинвазивного положительного давления в дыхательных путях (СРАР-терапия), однако приверженность к этому виду терапии остается проблемой для многих детей с синдромом Прадера-Вилли и требует высокой степени комплаентности семьи. Занятия лечебной физкультурой и правильное питание для оптимального контроля веса являются вспомогательным методом лечения СОАС, хотя, очевидно, также представляют собой сложную задачу в данной популяции пациентов. Детям с легкой формой СОАС может быть полезна медикаментозная терапия интраназальными стероидами и/или ингибиторами лейкотриенов [14]. Другие варианты адъювантного лечения, которые следует рассмотреть для отдельных пациентов, включают позиционную терапию и миофункциональную терапию.

Центральное апноэ во сне (ЦА) также часто встречается у детей с синдромом Прадера-Вилли. Этот паттерн особенно характерен для младенцев, и динамические исследования показали, что он может либо

разрешиться, либо преобразоваться в СОАС, либо сохраняться со временем, по мере взросления ребенка [15]. Дыхательный паттерн Чейна-Стокса также возможен как особый подтип ЦА [16]. ЦА, наблюдаемые у детей с синдромом Прадера-Вилли, могут быть проявлением общей дисфункции контроля вентиляции при этом заболевании. Предыдущие исследования продемонстрировали, что у людей с синдромом Прадера-Вилли могут наблюдаться аномальные вентиляционные реакции на гипоксию (отсутствие или снижение реакции), гипероксию (повышенный вентиляционный ответ) и гиперкапнию (отсутствие или снижение реакции) [17–19]. Было показано, что у младенцев с ЦА и синдромом Прадера-Вилли эффективной является терапия дополнительным кислородом [20, 21]. У детей более старшего возраста при ЦА и/или проблемах с контролем вентиляции подачи дополнительного кислорода не всегда может быть достаточно, и могут потребоваться более продвинутое режимы неинвазивной вентиляции легких с резервной частотой.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик 16 лет с диагнозом: синдром Прадера-Вилли (отсутствие неэтилированного аллеля промоторной области гена SNRPN 15 хромосомы). В структуре синдрома: морбидное ожирение, гипогонадотропный гипогонадизм, низкорослость. Вес 94,0 кг, рост 144,5 см (-2,15 SDS по таблице для детей с синдромом Прадер), индекс массы тела 45,0 (+ 4,5 SDS).

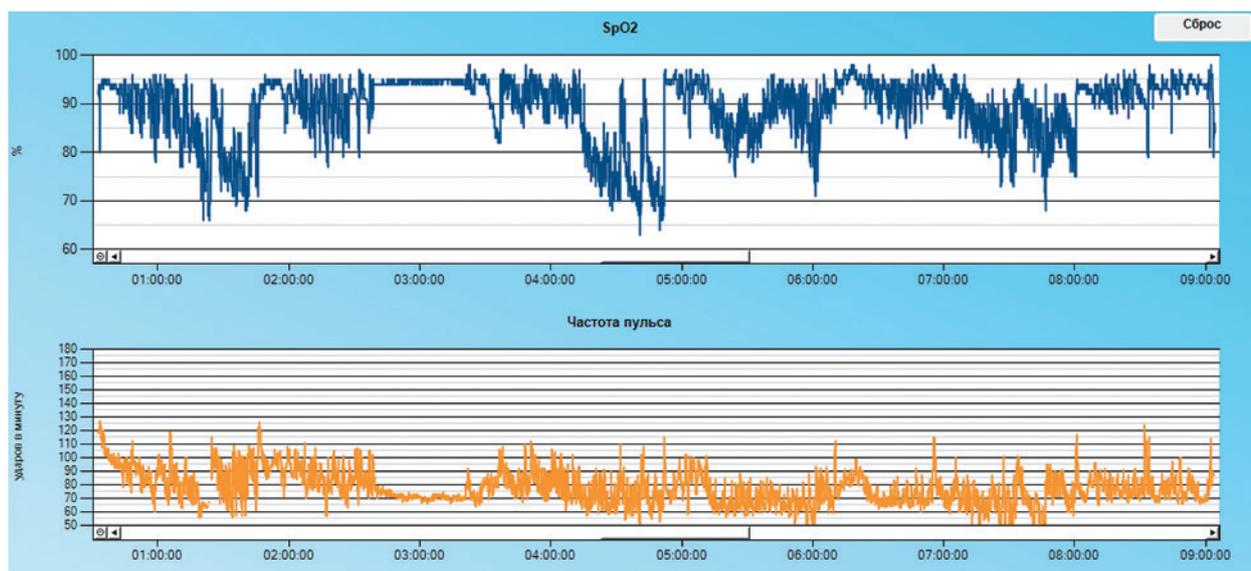


Рис. 1. График ночной пульсоксиметрии пациента 1

Figure 1. Graph of night pulse oximetry of patient 1

Рекомендации по питанию старается соблюдать, прибавки массы тела в последние несколько лет в целом стабильные.

Из анамнеза известно, что ранее эпизодов постоянного храпа по ночам не отмечено: эпизодически родственники замечали храп во время респираторных инфекций при затруднении носового дыхания. За 4 недели до госпитализации после перенесенного респираторного заболевания появился выраженный постоянный храп, эпизоды остановок дыхания во сне, избыточная дневная сонливость. Проводили обследование по месту жительства: по данным ларингоскопии — гипертрофия глоточных миндалин 2 степени.

В качестве первого диагностического этапа проведен скрининговый ночной пульсоксиметрический мониторинг в течение 3 ночей (рис. 1). Средняя сатурация составила 81,4 %. Индекс десатураций 13,6 в час. Минимальная сатурация 57 %. Время ниже

89 % составляет 73,7 % времени сна. Таким образом, по данным ночной пульсоксиметрии имелся выраженный синдром ночной гипоксемии.

Пациенту проведен кардиореспираторный мониторинг для уточнения типа и тяжести нарушений дыхания во сне (рис. 2). Выявлены множественные эпизоды обструктивного апноэ длительностью до 55 секунд, данные респираторные события сопровождались выраженными десатурациями до 54 %, нарушениями ритма в виде эпизодов брадикардии, синоатриальной блокады 2 степени, эпизодов предсердной бигеминии с абберацией QRS комплекса. Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) составил 80 эпизодов в час, что соответствует синдрому обструктивного апноэ-гипопноэ сна тяжелой степени. По данным газового состава крови $p\text{CO}_2$ не превышал 47 мм рт. ст.

С учетом степени тяжести дыхательных расстройств было принято решение о старте респи-

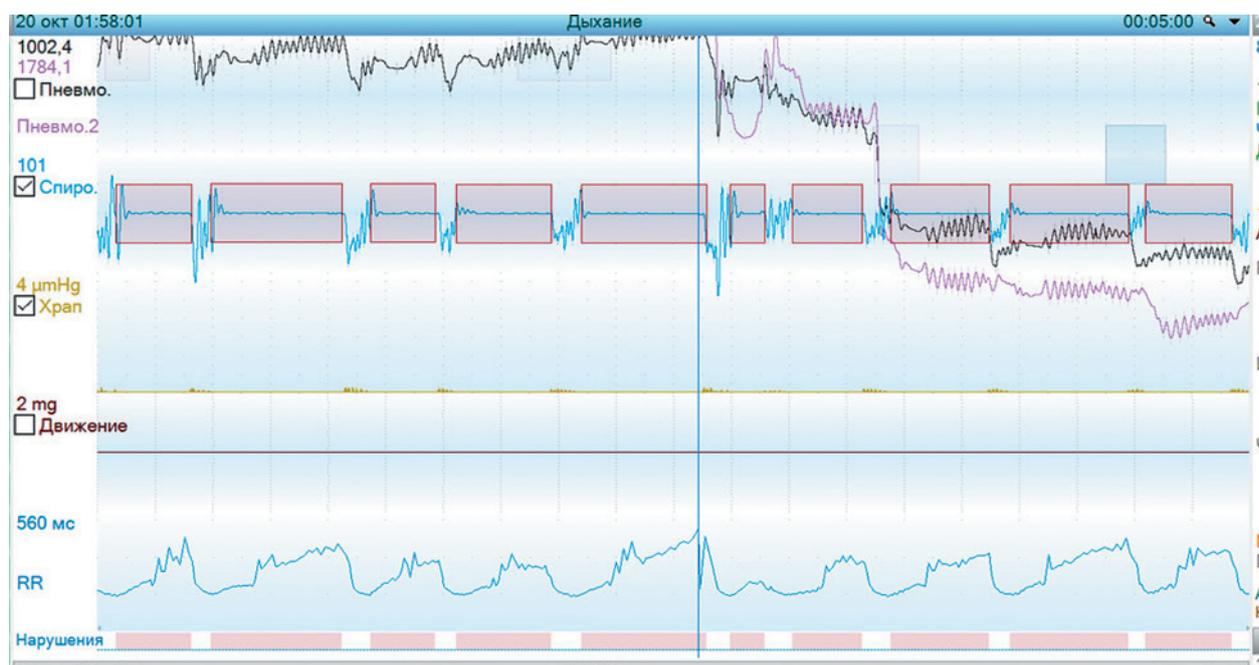


Рис. 2. Фрагмент кардиореспираторного мониторинга сна пациента 1. Эпизоды длительных обструктивных апноэ (отсутствие дыхательного потока по каналу спирограммы и наличие дыхательных движений во время респираторных событий по каналу реопневмограммы)

* Примечание: Пневмо. — пневмограмма, оценивающая движение грудной клетки; Spiro. — спирограмма, оценивающая дыхательный поток.

Figure 2. Fragment of cardiorespiratory monitoring of patient's sleep 1. Episodes of prolonged obstructive apnea (absence of respiratory flow through the spirogram channel and presence of respiratory movements during respiratory events through the reopneumogram channel)

* Note: Pnevmo. — a pneumogram evaluating the movement of the chest; Spiro. — a spirogram that evaluates the respiratory flow.

раторной поддержки в виде неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ). В качестве старта выбран режим АРАР с минимальным положительным давлением на конце выдоха (ПДКВ) 6 см вд. ст., максимальным — 12 см вд. ст. В первые сутки время сна на НИВЛ 2 часа 59 минут (слетел ремешок с маски, самостоятельно не смог надеть), 95 перцентиль ПДКВ — 12 см вд. ст. Средняя сатурация во время НИВЛ составила 93 %, ИАГ 9, что является субоптимальным показателем. Сразу после снятия маски показатели сатурации были аналогичны сну без маски (выраженная ночная гипоксемия на фоне респираторных событий). В связи с неудовлетворительными параметрами

вентиляции, а также для определения оптимального терапевтического давления проведена ночная полисомнография с титрацией параметров НИВЛ. В ходе ночного обследования при титрации: начальное давление на выдохе 5 см вд. ст., на фоне засыпания, углубления сна — появление обструктивных респираторных событий. Проводилось постепенное увеличение ПДКВ до 12 см вд. ст. для купирования респираторных событий. С учетом потребности в повышении давления для устранения респираторных событий произведен переход на двухуровневую вентиляцию в режиме спонтанной вентиляции (BiPAP S). При установке давления вдоха IPAP 18 см рт. ст. выявлены эпизо-

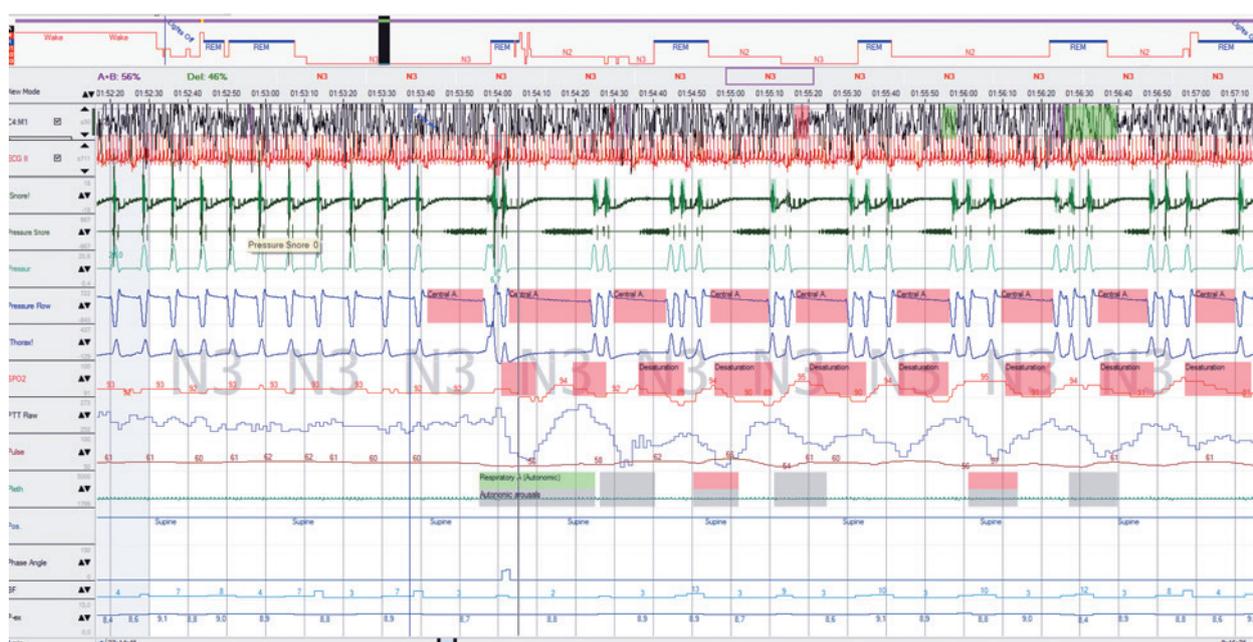


Рис. 3. Фрагмент ночной полисомнографической записи во время титрации параметров неинвазивной вентиляции. Эпизод периодического дыхания (комплексное центральное апноэ во сне)

* Примечание: C4M1 — канал электроэнцефалографии; ECG — канал ЭКГ; Snore! — канал оценки храпа (микрофон); Pressure Snore — канал оценки храпа (датчик потока); Pressure — канал оценки давления по датчику потока; Thorax — канал оценки дыхательных движений; Pressure flow — канал оценки потока; SPO2 — канал оценки сатурации; Pulse — оценка частоты сердечных сокращений; Pleth. — кривая плетизмограммы; Pos. — кривая положения тела; Pex — кривая давления на выдохе по данным датчика потока.

Figure 3. Fragment of a nocturnal polysomnographic recording during titration of noninvasive ventilation parameters. An episode of periodic breathing (complex central sleep apnea)

* Note: C4M1 is the electroencephalography channel; ECG is the ECG channel; Snore! — snoring assessment channel (microphone); Pressure Snore — snoring assessment channel (flow sensor); Pressure — pressure assessment channel by flow sensor; Thorax — respiratory movement assessment channel; Pressure flow — flow assessment channel; SpO2 — saturation assessment channel; Pulse — heart rate assessment; Pleth. — plethysmogram curve; Pos. — body position curve; Pex — exhalation pressure curve according to flow sensor data.

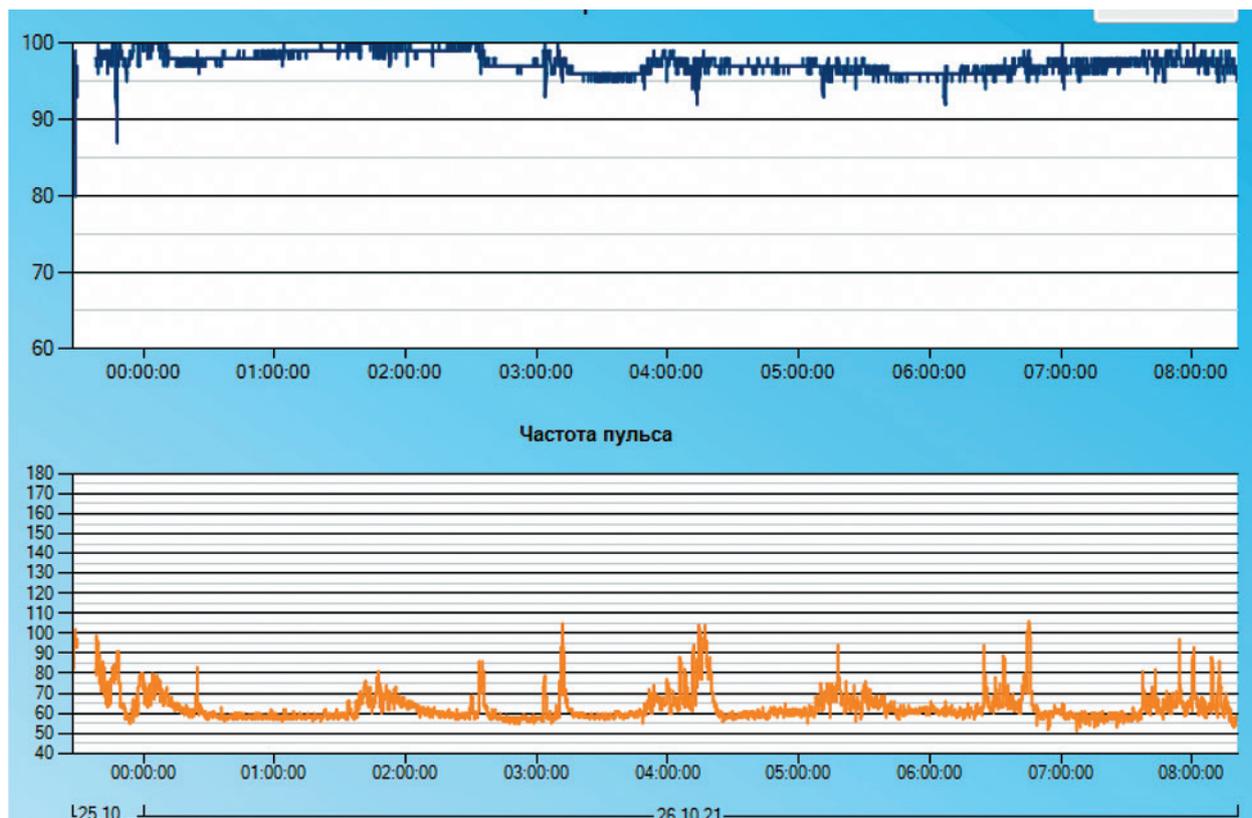


Рис. 4. График ночной пульсоксиметрии на неинвазивной вентиляции

Figure 4. Graph of night pulse oximetry on noninvasive ventilation

ды периодического дыхания в виде чередующихся центральных апноэ с десатурацией до 92 % (рис. 3). Данные респираторные проявления расценены как комплексное центральное апноэ во время сна (как ответ на высокое давление), произведено снижение значения IPAP.

К концу терапевтической ночи подобран наиболее оптимальный и комфортный режим ВІРАР S (спонтанный): ЕРАР 11 мм рт. ст., ІРАР 15 мм рт. ст. При последующем контроле на подобранном режиме средняя сатурация удовлетворительная, 97 %. Эпизодов десатурации не отмечалось (рис. 4). По данным статистики работы аппарата НИВЛ, ІАГ менее 5 в час, время использования более 6 часов в день. В клинической картине отмечается положительная динамика — отсутствие эпизодов выраженного храпа в ночной период, улучшение качества сна, исчезновение дневной сонливости. Отмечается высокий комплаенс к терапии и желание пациента использовать аппарат во время сна. Таким образом, в ходе диагностических и терапевтических процедур установлено, что у пациента респираторные нарушения соответствуют синдрому обструктивного апноэ

сна тяжелой степени (ІАГ 102), данных за синдром гиповентиляции не получено. Установленный уровень вентиляции для этого пациента на данный момент оптимален.

С учетом наличия связи с гипертрофией аденотонзиллярной ткани пациенту показана аденоидотомия/эктомия с целью лечения СОАС. Следует отметить, что с учетом тяжести СОАС, основного заболевания, ожирения, высока вероятность остаточного СОАС после операции, однако данное вмешательство может снизить тяжесть СОАС, а также необходимое терапевтическое давление. В межгоспитальный период пациенту проведена аденотонзиллотомия, он продолжает использовать НИВЛ во время сна.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка 10 лет. Вес 82,0 кг (+2,97 SD, +2,14 SD по шкале Прадер-Вилли); рост 134 см (-2,3SD, +0,08SD по шкале Прадер-Вилли); окружность талии 110 см; индекс массы тела 45,1 (+5,1SD, >+3SD по шкале Прадер-Вилли). В структуре синдрома: морбидное ожирение, умеренная тривентрикулодилатация в структуре постгипоксических нару-

Таблица 1. Динамика респираторных показателей пациентки 2 во сне, по данным кардиореспираторного мониторинга, полисомнографического обследования

Table 1. Dynamics of respiratory parameters of patient 2 in sleep, according to cardiorespiratory monitoring, polysomnographic

Возраст на момент обследования	ИАГ	Индекс десатураций	Характер обструктивных событий	Клиническая картина
6 лет	3	2	центральный и обструктивный компонент	жалоб нет
7 лет	8	8	обструктивные и центральные нарушения; преобладание гипопноэ	эпизодический храп
8 лет	7	6	обструктивные события (преимущественно гипопноэ) + центральное (апноэ); эпизоды периодического дыхания; предполагаемая REM ассоциация	храп во сне
9 лет	32	22	обструктивные (гипопноэ) + центральные события; гиповентиляция во сне	выраженный храп во сне; повышенная дневная сонливость
10 лет	0	1	исследование на НИВЛ	жалоб нет

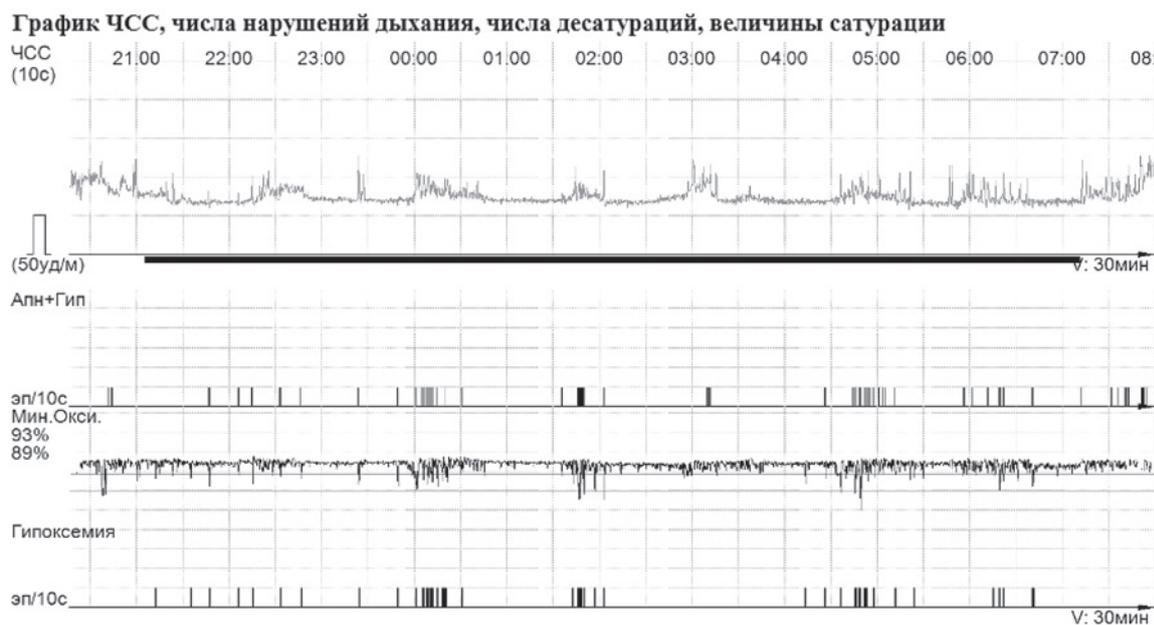


Рис. 5. График кардиореспираторного мониторинга во сне пациентки 2 в возрасте 8 лет. Отмечаются респираторные события в момент максимальной дисперсии ритма (предполагаемый REM сон)

* Примечания: ЧСС — частота сердечных сокращений; апн. — апноэ; гип. — гипопноэ; мин. окси. — минимальная сатурация.

Figure 5. Schedule of cardiorespiratory sleep monitoring of patient 2 at the age of 8 years. Respiratory events are noted at the moment of maximum rhythm dispersion (presumed REM sleep)

* Notes: HR — heart rate; apn. — apnea, hypopnea; min. oxy — minimum saturation.

шений, интеллектуально-мнестическое снижение, нарушение поведения, нейрогенный мочевого пузырь, субклинический гипотиреоз, гиперметропический астигматизм, ангиопатия сетчатки.

Синдром Прадера-Вилли диагностирован в возрасте 4 лет. В динамике в клинической картине отмечалось нарастание интенсивности храпа, в возрасте 9 лет — появление эпизодов повышенной сонливости. С возраста 6 лет ежегодно проводилось кардиореспираторное мониторирование сна (табл. 1). В возрасте 6 лет были выявлены обструктивные респираторные события, соответствующие СОАС легкой степени. Отмечено нарастание ИАГ, индекса десатураций преимущественно за счет обструктивных событий до СОАС тяжелой степени, присоединилась гиповентиляция. Кроме того, отмечалось нарастание представленности центральных респираторных событий. Данные нарушения дыхания наблю-

дались преимущественно в REM сне (рис. 5, 6). Имелись изменения в макроархитектонике сна — уменьшенное количество REM сна (20 % от общего времени сна), а также увеличенное количество микропробуждений (индекс вегетативных микропробуждений 28 в час при норме до 25 в час)

С учетом отрицательной динамики респираторных показателей, гиповентиляции во сне, СОАС тяжелой степени пациентке рекомендовано использование НИВЛ во сне. В ходе госпитализации подобраны оптимальные параметры респираторной поддержки. При полисомнографическом контроле ИАГ менее 1 в час, среднее значение сатурации 96 %, среднее значение рСО₂ 45 мм рт. ст. В динамике гипнограммы отмечается нарастание представленности REM сна (представленность REM сна 28 %), уменьшение количества микропробуждений (индекс 4 в час). В межгоспитальный период отмечался перерыв в терапии, связанный с задерж-

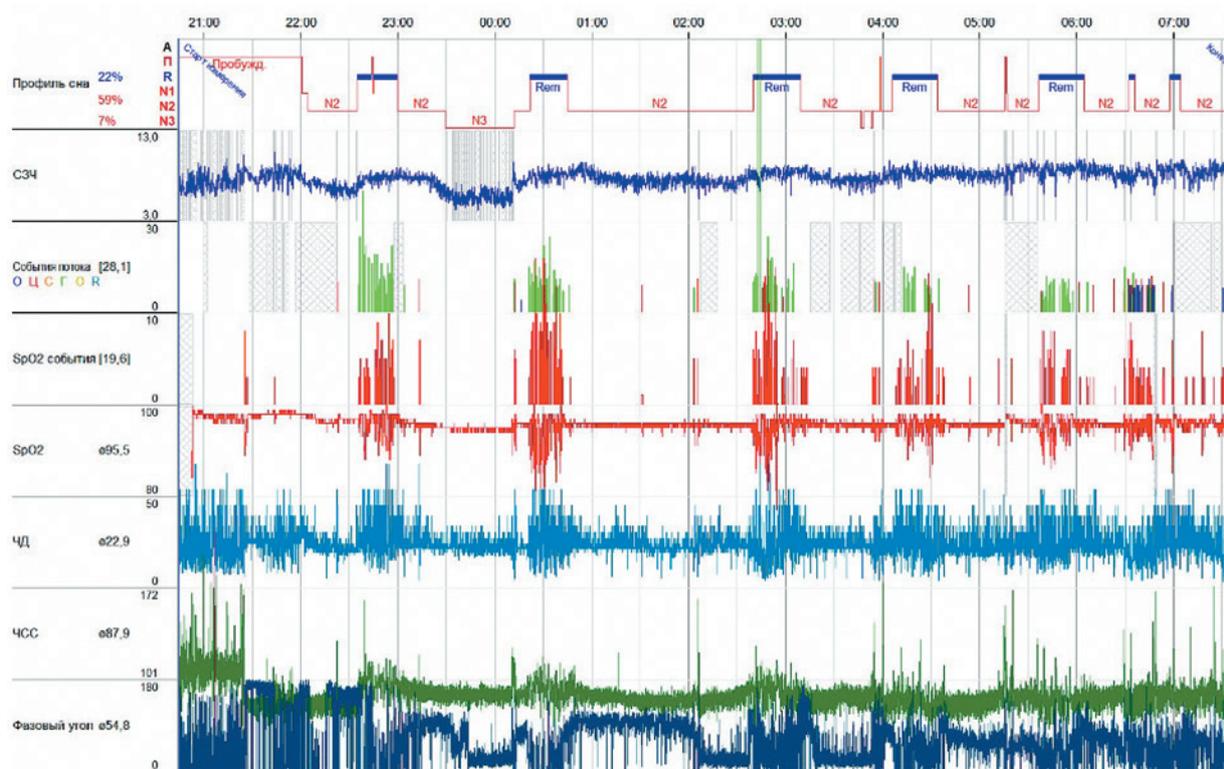


Рис. 6. Данные полисомнографического исследования пациентки 2 в возрасте 8 лет

* Примечание: Профиль сна — гипнограмма во сне, СЗЧ — среднее значение частоты основного ритма по ЭЭГ, SPO2 — график сатурации, ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Figure 6. Data from a polysomnographic study of patient 2 at the age of 8 years

* Note: The sleep profile is a hypnogram in a dream, UHF is the average value of the basic rhythm frequency according to the EEG, SPO2 is the saturation graph, BH is the respiratory rate, HR is the heart rate.

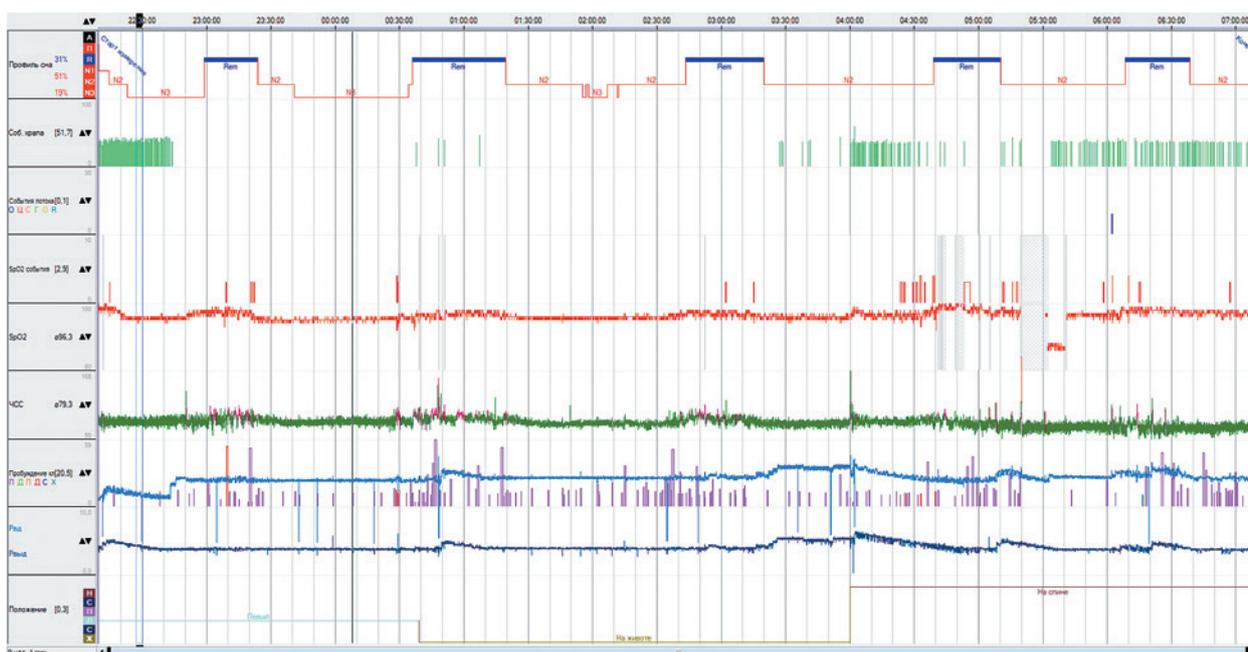


Рис. 7. Данные полисомнографического исследования пациентки 2 на фоне проведения НИВЛ

Figure 7. Data from the polysomnographic examination of patient 2 on the background of a ventilator

кой получения аппарата НИВЛ и масочного интерфейса. При возобновлении терапии — негативизм к использованию аппарата. По данным работы НИВЛ, крайне низкий комплаенс — среднее время использования аппарата менее 1 часа в сутки.

В ходе повторной госпитализации выявлены проблемы с комплаенсом терапии, проведена процедура повторной десенситизации к масочному интерфейсу, аппарату. Также выполнена коррекция параметров вентиляции в связи с низким дыхательным объемом. В ходе контрольной полисомнографии достигнуты оптимальные респираторные показатели (рис. 7). За время пребывания в стационаре достигнут оптимальный комплаенс использования аппарата: среднее время использования — 8 часов в сутки.

Таким образом, в ходе длительного наблюдения за пациенткой отмечалось нарастание представленности нарушений дыхания во сне. Имелся смешанный характер нарушений, характеризующихся как обструктивными, так и центральными событиями. Отмечена корреляция респираторных показателей во сне с клинической картиной. В ходе инициации НИВЛ цели коррекции нарушений дыхания во сне достигнуты, однако имелись сложности с приверженностью к терапии, что затрудняет оценку эффекта данного терапевтического воздействия.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Мальчик 17 лет. Вес 150,0 кг; рост 147 см (-1,76 SDS по шкале для детей с синдромом Прадера-Вилли; по шкале ВОЗ -3,89 SDS); индекс массы тела 69,4 (>+3 SDS по шкале для детей с синдромом Прадера-Вилли; по шкале ВОЗ +8,47 SDS).

Диагноз установлен в возрасте 5 лет. С 3 лет — избыточные прибавки массы тела. В настоящее время в структуре синдрома имеет место морбидное ожирение с булимией, двусторонний крипторхизм (оперирован в 2010, 2006 гг. — орхопексия), гипогонадотропный гипогонадизм, низкорослость, миопатия недифференцированная форма с умеренно выраженным вялым тетрапарезом, легкая умственная отсталость, сенсомоторная алалия средней степени выраженности, дизартрия. Также в метаболическом статусе выявлены нарушение толерантности к углеводам, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия II степени. Повышение артериального давления наблюдается с 11 лет. Терапию получает нерегулярно. По данным отоларингологического осмотра — гипертрофия небных миндалин II степени.

С 10 лет отмечались клинические проявления нарушений дыхания во сне. По данным полисом-

нографического исследования: СОАС крайне тяжелой степени (ИАГ 55 в час). Синдром выраженной ночной гипоксемии. В качестве респираторной поддержки использовалась кислородная маска с низкой эффективностью.

В настоящий момент отмечается выраженная дневная сонливость, ночной храп, эпизоды задержки дыхания во сне. Спит в полусидячем положении в связи со снижением сатурации в ночное время. По данным пульсоксиметрии во время сна — эпизоды десатурации до 30 %, средняя сатурация во сне 77 %. В бодрствовании сатурация 94 %. По данным анализа газового состава капиллярной крови во сне гиперкапния с $p\text{CO}_2$ 63 мм рт. ст. Также отмечена умеренная гиперкапния в состоянии бодрствования. По данным оценки функции внешнего дыхания имеются значимое снижение жизненной емкости легких (54 % от должных значений), рестриктивный паттерн нарушения дыхания (на фоне морбидного ожирения).

С учетом ярко выраженной клинической картины нарушений дыхания во сне принято решение о немедленном старте НИВЛ во время сна. В качестве начального интерфейса выбрана ротоносовая маска. Стартовый режим ВІРАР AutoST с целевы-

ми значениями объема 460 мл. В ходе подбора терапии выявился выраженный негативизм к НИВЛ. Имелась ложная ассоциация развития респираторных событий (апноэ) с использованием маски. Для улучшения комплаенса были использованы методы десенситизации к оборудованию: временный перевод на АРАР, далее переход на AutoST с постепенным увеличением PS, произведена смена масочного интерфейса на носовую маску. Достигнуто увеличение комплаенса до 4–5 часов времени на маске, однако сохраняется низкая представленность сна с маской. В связи с этим проведение полисомнографического исследования во сне затруднено.

По данным пульсоксиметрического мониторинга во время сна без НИВЛ отмечалась выраженная гипоксемия с SpO_2 45–55 % с тахикардией 117–120 ударов в минуту. При использовании НИВЛ значения сатурации достигли 92–95 %, ЧСС — 85 ударов в минуту (рис. 8), $p\text{CO}_2$ — 57 мм рт. ст. (относительно положительная динамика). В клинической картине — незначительное снижение дневной сонливости.

Таким образом, у пациента имеются выраженные проявления нарушения дыхания во сне: синдром обструктивного апноэ сна, синдром ночной

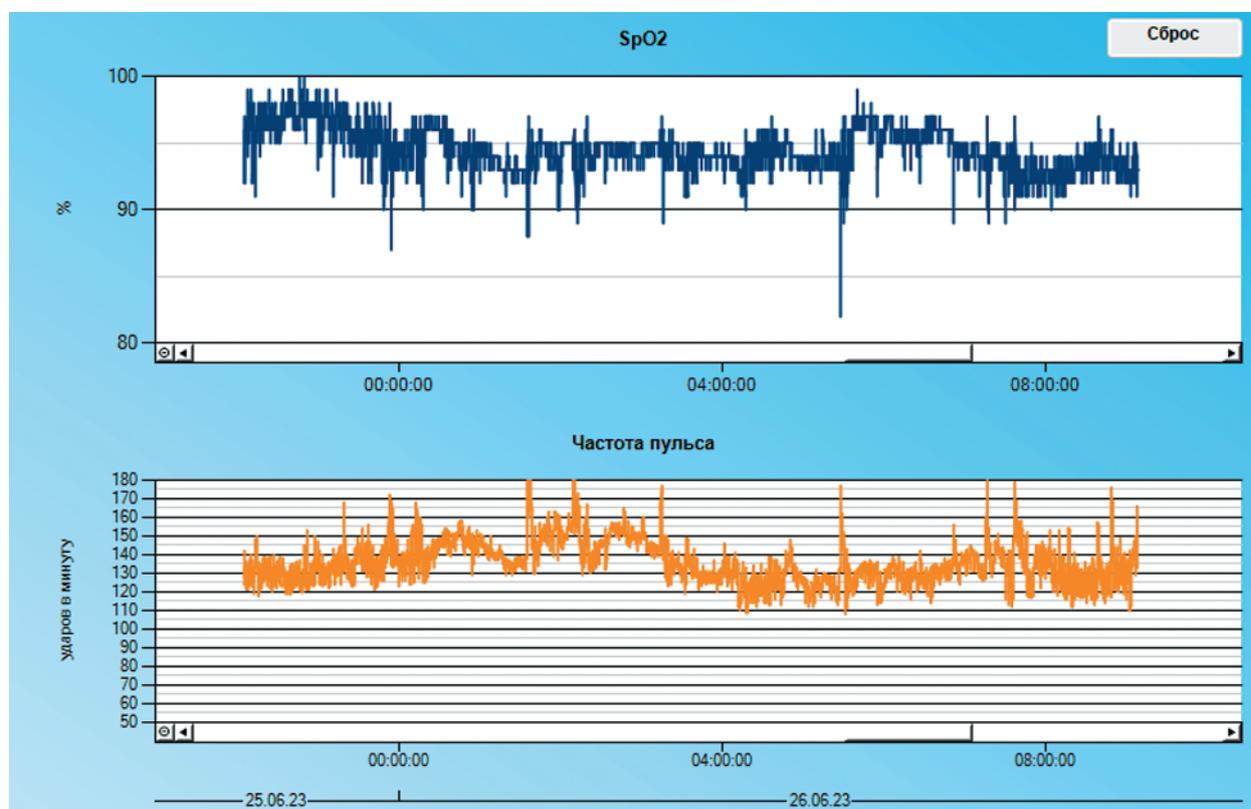


Рис. 8. График пульсоксиметрии во время сна у пациента 3

Figure 8. Graph of pulse oximetry during sleep in patient 3

гиповентиляции смешанного характера (проявления синдрома обструктивной гиповентиляции на фоне тяжелого СОАС, синдрома ожирения-гиповентиляции, а также не исключена центральная гиповентиляция в структуре генетического синдрома). В ходе госпитализации была инициирована НИВЛ, однако отмечался низкий комплаенс со стороны пациента, что препятствовало дальнейшей настройке параметров, оценке эффективности терапии. Отмечается частичное элиминирование респираторных событий во сне, положительная динамика в виде нормализации значений сатурации, уменьшения представленности дневной сонливости, уменьшения степени гиперкапнии по данным газового состава крови, уменьшения массы тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные клинические наблюдения демонстрируют многообразие нарушений дыхания во сне у детей с синдромом Прадера-Вилли, в том числе возможное их сочетание у одного пациента. Выраженность нарушений нарастала с возрастом и во всех случаях достигла тяжелой и крайне тяжелой степени, потребовав респираторной поддержки. Приверженность респираторной поддержке требует достаточной степени осознанности и может быть снижена у пациентов с синдромом Прадера-Вилли в связи с их интеллектуальными особенностями. Все специалисты, оказывающие помощь пациентам данной группы, должны быть осведомлены о высоком риске реализации нарушений дыхания во сне и необходимости проведения специфических исследований сна, в том числе капнографического мониторинга. Наличие смешанного характера нарушений дыхания (обструктивный и центральный) ограничивает использование одноуровневой вентиляции в пользу двухуровневой (BiPAP S/T). Персистирующая гипоксемия, нарушение архитектуры сна усугубляют когнитивный, интеллектуальный дефицит, метаболические, сердечно-сосудистые проявления синдрома, а их устранение существенно улучшает как данные показатели, так и качество жизни пациентов и их семей. Немаловажным является и достижение оптимального комплаенса к терапии, что требует индивидуального подхода, проведения поведенческих методов терапии с привлечением к мультидисциплинарной команде психолога.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome — Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev*. Nov 2019;15(4):207–44.
- Butler MG, Thompson T. Prader-Willi Syndrome: Clinical and Genetic Findings. *The Endocrinologist*. Jul 2000;10(4 Suppl 1):3S–16S.
- Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, et al. Speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Nov 2019;93(11):4183–97.
- Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Apr 2021;9(4):235–46.
- Imran S, Arganbright JM, Ingram DG. Sleep Disordered Breathing in Neurodevelopmental Disorders. *Curr Sleep Med Rep*. Jun 1, 2021;7(2):48–56.
- Sedky K, Bennett DS, Pumariega A. Prader Willi Syndrome and Obstructive Sleep Apnea: Co-occurrence in the Pediatric Population. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. Apr 15, 2014;10(4):403–9.
- Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. Sep 2012;130(3):e714–755.
- Abel F, Tan HL, Negro V, et al. Hypoventilation disproportionate to OSAS severity in children with Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child*. Feb 2019;104(2):166–71.
- Ingram DG, Singh AV, Ehsan Z, Birnbaum BF. Obstructive Sleep Apnea and Pulmonary Hypertension in Children. *Paediatr Respir Rev*. Jun 2017;23:33–9.
- Singh A, Ingram D, Muzumdar H. Sleep-Disordered Breathing in the Context of Pulmonary Hypertension in Pediatric Patients with Co-Morbid Conditions: Case Series and Review of the Literature. *J Sleep Disord Med Care*. Apr, 2018.
- Clements AC, Dai X, Walsh JM, et al. Outcomes of Adenotonsillectomy for Obstructive Sleep Apnea in Prader-Willi Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *The Laryngoscope*. Apr 2021;131(4):898–906.
- Xiao KK, Tomur S, Beckerman R, et al. Orthognathic Correction in Prader-Willi Syndrome: Occlusion and Sleep Restored. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. Mar 2019;56(3):415–8.
- Ishihara Y, Sugawara Y, Ei Hsu Hlaing E, et al. Orthodontic correction of severe Class II malocclusion in a patient with Prader-Willi syndrome. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. Nov 2018;154(5):718–32.

14. Duis J, Pullen LC, Picone M, et al. Diagnosis and management of sleep disorders in Prader-Willi syndrome. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. Jun 1, 2022;18(6):1687–96.

15. Khayat A, Narang I, Bin-Hasan S, et al. Longitudinal evaluation of sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child*. Jul 2017;102(7):634–8.

16. Lecka-Ambroziak A, Jędrzejczak M, Wysocka-Mincewicz M, Szalecki M. Sleep-related breathing disorders in patients with Prader-Willi syndrome depending on the period of growth hormone treatment. *Endokrynol Pol*. 2017;68(6):676–81.

17. Menendez AA. Abnormal ventilatory responses in patients with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. Nov 1999;158(11):941–2.

18. Gozal D, Arens R, Omlin KJ, et al. Absent peripheral chemosensitivity in Prader-Willi syndrome. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Nov 1994;77(5):2231–6.

19. Gillett ES, Perez IA. Disorders of Sleep and Ventilatory Control in Prader-Willi Syndrome. *Diseases*. Jul 8, 2016;4(3):23.

20. Cohen M, Hamilton J, Narang I. Clinically Important Age-Related Differences in Sleep Related Disordered Breathing in Infants and Children with Prader-Willi Syndrome. *PLoS ONE*. Jun 30, 2014;9(6):e101012.

21. Urquhart DS, Gulliver T, Williams G, et al. Central sleep-disordered breathing and the effects of oxygen therapy in infants with Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child*. Aug 2013;98(8):592–5.

Информация об авторах:

Бородин Александр Вячеславович, младший научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Скобина Анастасия Игоревна, врач-педиатр отделения педиатрии и медицинской реабилитации № 2 Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тодиева Анастасия Михайловна, к.м.н., заведующий отделением педиатрии и медицинской реабилитации № 2 Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Артамонова Ирина Никитична, младший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Петрова Наталья Александровна, к.м.н., доцент, заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Borodin Alexander V., MD, junior researcher at the Research laboratory for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Skobina Anastasia I., MD, pediatrician at the Department of Pediatrics and Medical Rehabilitation No. 2 of the Children's Treatment and Rehabilitation Complex of the Almazov National Medical Research Centre;

Todieva Anastasia M., MD, PhD, Head of the Department of Pediatrics and Medical Rehabilitation No. 2 of the Children's Treatment and Rehabilitation Complex of the Almazov National Medical Research Centre;

Artamonova Irina N., MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Petrova Natalia A., MD, PhD, Associate Professor, Head of the the Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.127:616-056.7

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА КАРДИОМИОПАТИИ У РЕБЕНКА С КОМБИНИРОВАННЫМ ДЕФИЦИТОМ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛОВАНИЯ 3 ТИПА, АССОЦИИРОВАННОГО С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TSFM

Фетисова С. Г., Яковлева Е. В., Эйрих С. В., Смирнов А. А.,
Костарева А. А., Зайналова Х. З., Первунина Т. М., Васичкина Е. С.

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

Контактная информация:

Фетисова Светлана Григорьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: elemax2009@mail.ru

Статья поступила в редакцию 17.05.2024
и принята к печати 03.06.2024.

РЕЗЮМЕ

Комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования, 3 тип — крайне редкое митохондриальное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене митохондриального фактора элонгации трансляции (TSFM). Функция данного белка высокоактивна в кардиомиоцитах и нейронах, в связи с чем к основным клиническим проявлениям заболевания относятся неврологические и кардиологические симптомы. Поражение сердца в подавляющем большинстве случаев протекает по типу концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка. Со стороны нервной системы наиболее часто отмечается мышечная гипотония и хореоподобные дискинезии. В данной статье мы представляем клинический случай комбинированного дефицита окислительного фосфорилирования 3 типа у мальчика, который характеризовался ранним дебютом неврологической симптоматики и присоединением гипертрофии миокарда в возрасте 10 лет. Это второй случай описания мутации C919T:p.Gln307Ter в гене TSFM в изученной нами литературе. Ввиду редкой встречаемости дефицита окислительного фосфорилирования 3 типа заболевание остается малоизученным, а описание каждого генетически подтвержденного случая — крайне важным.

Ключевые слова: гипертрофический фенотип кардиомиопатии, дети, комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования тип 3, митохондриальные заболевания, TSFM — ген, кодирующий митохондриальный клонирующий трансляционный фактор, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Фетисова С.Г., Яковлева Е.В., Эйрих С.В. и др. Клинический случай гипертрофического фенотипа кардиомиопатии у ребенка с комбинированным дефицитом окислительного фосфорилирования 3 типа, ассоциированного с мутацией в гене TSMF. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(3):228-237. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-228-237. EDN: KJGKEY

A CLINICAL CASE OF A HYPERTROPHIC PHENOTYPE OF CARDIOMYOPATHY IN A CHILD WITH A COMBINED DEFICIENCY OF OXIDATIVE PHOSPHORYLATION TYPE 3 ASSOCIATED WITH A MUTATION OF THE TSMF GENE

Fetisova S. G., Yakovleva E. V., Eirich S. V., Smirnov A. A., Kostareva A. A., Zainalova Kh. Z., Pervunina T. M., Vasichkina E. S.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Fetisova Svetlana G.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: elemax2009@mail.ru

Received 17 May 2024; accepted 03 June 2024.

ABSTRACT

Combined oxidative phosphorylation deficiency type 3 is a rare mitochondrial disease caused by pathogenic variants in the mitochondrial elongation factor (TSMF) gene. The function of this protein is highly active in cardiomyocytes and neurons, so the manifestations of the disease are neurological and cardiac symptoms. Heart damage occurs predominantly as concentric hypertrophy of the left ventricle. From the nervous system, the most observed are muscle hypotonia and choreo-like dyskinesia. In this article, we present a clinical case of combined type 3 oxidative phosphorylation deficiency, which was characterized by the early onset of neurological symptoms and subsequent myocardial hypertrophy at the age of 10 years. This is the second case of the C919T:p.Gln307Ter mutation in the TSMF gene in the literature we studied. Today, the disease is characterized by high mortality at onset from birth and stabilization of the clinical course with asymptomatic or late onset of the disease. The small number of cases of combined oxidative phosphorylation type 3 deficiency leaves many clinical questions, and the description of each genetically confirmed case is extremely important.

Key words: children, combined oxidative phosphorylation deficiency type 3, heart failure, hypertrophic phenotype of cardiomyopathy (CM), mitochondrial diseases, TSFM — gene encoding mitochondrial translation elongation factor.

For citation: Fetisova SG, Yakovleva EV, Eirich SV, et al. A clinical case of a hypertrophic phenotype of cardiomyopathy in a child with a combined deficiency of oxidative phosphorylation type 3 associated with a mutation of the TSFM gene. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(3):228–237. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-228-237. EDN: KJGKEY

Список сокращений: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГТФ — гуанозинтрифосфат, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, КМП — кардиомиопатии, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ЭЭГ — электроэнцефалография, ЧСС — частота сердечных сокращений, EF-Tu — трансляционный фактор элонгации митохондрий, NTproBNP — n-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида, TSFM — the mitochondrial translation elongation factor.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни дыхательной цепи митохондрий — группа генетически детерминированных заболеваний, возникающих вследствие мутаций в генах митохондриальных белков, которые представлены во всех типах клеток организма человека, что приводит к мультисистемности поражения [1, 2]. В первую очередь патологические изменения происходят в органах и тканях с большим содержанием митохондрий, одним из которых является сердце, в котором в силу физиологических процессов осуществляется высокое производство и потребление энергии [3]. Поражение сердца при заболеваниях дыхательной цепи митохондрий наиболее часто представлено гипертрофическим и/или дилатационным фенотипом кардиомиопатий (КМП) и встречается у трети пациентов с митохондриальными нарушениями [1]. Помимо этого, в некоторых случаях наблюдаются нарушения ритма и проводимости, в том числе наличие дополнительных путей проведения [4].

Комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования, тип 3 является крайне редким

заболеванием дыхательной цепи митохондрий [5]. В литературе представлены лишь единичные случаи данного заболевания [6–17]. Наиболее часто описывают поражение сердца и нервной системы. Комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования, тип 3 обусловлен наличием мутаций в гене, кодирующем митохондриальный элонгирующий трансляционный фактор (the mitochondrial translation elongation factor — TSFM) [6]. Как правило, дебют заболевания приходится на детский возраст, а клиническая картина включает задержку роста и развития, статико-моторные нарушения, а также гипертрофию миокарда. В данной статье представлен клинический случай верифицированного комбинированного дефицита окислительного фосфорилирования 3 типа у мальчика с дебютом гипертрофического фенотипа кардиомиопатии в возрасте 10 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик К. был госпитализирован в НМИЦ им. В. А. Алмазова в возрасте 10 лет с впервые выявленной гипертрофией межжелудочковой перегородки (МЖП) до 16,9 мм (Z-score Boston 9,5), задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ) до 14,6 мм (Z-score Boston 8,82). Ранее эхокардиография (ЭхоКГ) пациенту выполнялась в возрасте 7 лет, патологии не было выявлено.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 6-й беременности, протекавшей на фоне бактериурии, анемии. Роды вторые, в срок, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов, масса тела при рождении 3830 г, длина 57 см. С рождения наблюдался неврологом с диагнозом «энцефалопатия неуточненная», клиническими проявлениями которой были миотонический синдром, дизартрия, гиперкинезы и мозжечковая дисфункция. Ежегодно проводилось неврологическое обследование.

В возрасте 4 лет по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявлены умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности нейронов, умеренная ирритация срединных структур мозга, пароксизмальной и эпилептиформной активности не зарегистрировано. По результатам МРТ головного мозга выявлена незначительная вентрикуломегалия (дилатация задних рогов боковых желудочков до 11 мм). Семейный анамнез в отношении заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем, случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) не отягощен.

В возрасте 9 лет появились жалобы на одышку, снижение толерантности к бытовым физиче-

ским нагрузкам, однократно кратковременное синкопальное состояние при перемене положения тела.

При поступлении в НМИЦ им. В. А. Алмазова, в процессе осмотра обращало на себя внимание наличие частых навязчивых движений верхних конечностей, лицевой мускулатуры, нарушения походки и координации. Отмечалась диффузная мышечная гипотония. Физическое развитие пациента соответствовало возрасту, индекс массы тела 15,5 кг/м². При аускультации тоны ясные, ритмичные с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 100 ударов в минуту, выслушивался мягкий систолический шум по левому краю грудины. Живот при



Рис. 1. Фрагмент ХМЭКГ пациента 14 лет с дефицитом комбинированного окислительного фосфорилирования, тип 3

Figure 1. Fragment of the Holter ECG monitor of a 15-year-old patient with a deficiency of combined oxidative phosphorylation, type 3

пальпации безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Видимых отеков не было.

По лабораторным данным — выявлен компенсированный метаболический ацидоз (BE -4,7 ммоль/л при нормальном уровне pH 7,35 и HCO₃ 23 ммоль/л) и повышение уровня лактата до 4,9 ммоль/л. Кроме того, незначительно были повышены уровни креатинфосфокиназы-MB до 28 Ед/л (0–24 Ед/л), лактатдегидрогеназы до 255 МЕ/мл (125–220 Ед/л), при нормальных показателях общей креатинфосфокиназы, миоглобина. Тиреоидный статус не нарушен. Уровень n-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NTproBNP), тропнина I были в норме.

По данным поверхностной электрокардиографии (ЭКГ), а также в ходе суточного мониторирования ЭКГ и пробы с дозированной физической нагрузкой нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано. Выявлены изменения процессов реполяризации в виде депрессии ST до 1 мм с (-) T в отведениях II, III, AVF; слабо (+) T в отведении V6, без ухудшения процессов реполяризации на фоне физической нагрузки (рис. 1).

Толерантность к физической нагрузке по данным тредмил-теста — ниже средней (максимально достигнутый уровень нагрузки 4,6 METs при достигнутой ЧСС 181 в мин.). Результаты ЭхоКГ подтверждали концентрическую гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ), преимущественно срединных и апикальных сегментов. Толщина МЖП на уровне средней трети составляла 21 мм, ЗС ЛЖ 14,6 мм (Z-score 8,82), гипертрофия правого желудочка (ПЖ): передняя стенка правого желудочка до 7 мм (Z-score 8,82). Обструкции, в том числе динамической, на выходных трактах желудочков не установлено. Размеры камер сердца, сократительная способность миокарда оставались в норме.

При неврологическом осмотре ребенок в ясном сознании, контактен, отвечает на вопросы. Мышечная сила удовлетворительная (5 баллов по MRC), сухожильные рефлексы умеренно живые, без убедительной асимметрии, рефлекс Бабинского отрицательный с двух сторон. Менингеальной и общемозговой симптоматики на момент осмотра не выявлено. У пациента отмечалась неустойчивость в позе Ромберга, сниженный мышечный тонус в конечностях, а также хореоидоформные гиперкинезы в дистальных отделах верхних конечностях, оро-мандибулярные дискинезии. По данным офтальмологического обследования диагностирована ангиопатия сетчатки.

На основании данных анамнеза, объективного осмотра, а также неврологического статуса, лабораторных (повышение уровня лактата в крови),

инструментальных данных (гипертрофическая кардиомиопатия) было заподозрено заболевание из группы болезней дыхательной цепи митохондрий.

Проведено молекулярно-генетическое обследование.

По результатам полногеномного секвенирования в исследуемом образце ДНК выявлены вариант нуклеотидной последовательности в гене TSFM (Chr12:58189990, rs371690440, NM 001172696.2:c.G665A:p.Arg222Gln) и вариант нуклеотидной последовательности в гене TSFM (Chr12:58190244, rs201754030, NM 001172696.2:c.C919T:p.Gln307Ter) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Вариант нуклеотидной последовательности в гене TSFM (Chr12:58189990, rs371690440, NM 001172696.2:c.G665A:p.Arg222Gln) ранее описан как вариант с неопределенной клинической значимостью, который, тем не менее, может иметь отношение к фенотипу пациента в случае получения дополнительных подтверждающих данных.

Вариант нуклеотидной последовательности в гене TSFM (Chr12:58190244, rs201754030, NM 001172696.2:c.C919T:p.Gln307Ter) приводит к образованию сайта преждевременной терминации трансляции, ранее описан как патогенный, является вероятной причиной заболевания. Данные мутации валидированы методом секвенирования по Сэнгеру. На основании характерного симптомокомплекса и данных генетического исследования установлен диагноз: дефицит комбинированного окислительного фосфорилирования, тип 3.

В течение последующих 4 лет пациент не наблюдался в медицинских учреждениях.

Повторная госпитализация в НМИЦ им. В. А. Алмазова в возрасте 14 лет, в связи с ухудшением состояния. Пациент стал жаловаться на снижение толерантности к незначительным нагрузкам и одышку при спокойной ходьбе. Сохранились жалобы на непроизвольные движения в верхних конечностях, нарушение походки. Помимо этого, за 6 месяцев до повторной госпитализации был отмечен эпизод онемения левой руки и выпадения левых полей зрения без нарушения сознания и судорог. Данное состояние купировалось самостоятельно в течение 30 минут, за медицинской помощью не обращался.

В ходе обследования убедительных данных за тромбозомболический генез неврологических нарушений, а также за клинически значимую патологию гемостаза получено не было. Тромбофилические мутации высокого риска не обнаружены, однако, выявлено повышение уровня гомоцистеина до 21,8 ммоль/л (норма менее 16 ммоль/л).

При повторном неврологическом осмотре сохранялись ранее выявленные изменения без ухудшения

в динамике. Между тем, в ходе офтальмологического обследования выявлены множественные парацентральные скотомы (OS>OD), а также сужение полей зрения в нижне-назальном квадранте. Пациенту повторно проведена МРТ головного мозга, однако, отрицательной динамики не было выявлено: данных за объемные образования и патологические изменения вещества головного мозга не получено, отмечается нерезкое расширение наружных ликворных пространств. По результатам ЭЭГ — без патологических изменений. Паттернов, характерных для миогенного и денервационного процесса в мышцах по данным электронейромиографии не получено.

Таким образом, наиболее вероятно, что особенности неврологического статуса пациента (включая вышеописанное пароксизмальное состояние) обусловлены течением основного заболевания — дефицита окислительного фосфорилирования.

Следует подчеркнуть, что у ребенка при лабораторном контроле также сохранялась гиперлакта-

темия до 6 ммоль/л, при нормальных показателях рН (7,35), HCO_3 (26,2 ммоль/л) и ВЕ (-1,5 ммоль/л).

Уровень тропонина I с умеренным нарастанием в динамике до 0,2250 нг/мл. Уровень NTproBNP сохранялся в пределах нормальных значений (207,40 пг/мл).

Прочие лабораторные показатели сохранялись в пределах референтного диапазона.

По данным ЭхоКГ отмечена некоторая отрицательная динамика в виде нарастания степени гипертрофии МЖП до 22,3 мм (Z-score 10,81), ЗСЛЖ до 18,5 мм (Z-score 9,7), передней стенки правого желудочка до 8 мм без признаков обструкции кровотока (рис. 2). Размеры сердечных камер, показатели сократительной способности миокарда оставались в пределах нормальных значений.

Пациенту была назначена метаболическая терапия пиридоксином 100 мг в сутки, метилкобаламином 1000 мкг в сутки, а также терапия фолиевой кислотой. В случае развития повторного эпизода транзиторной

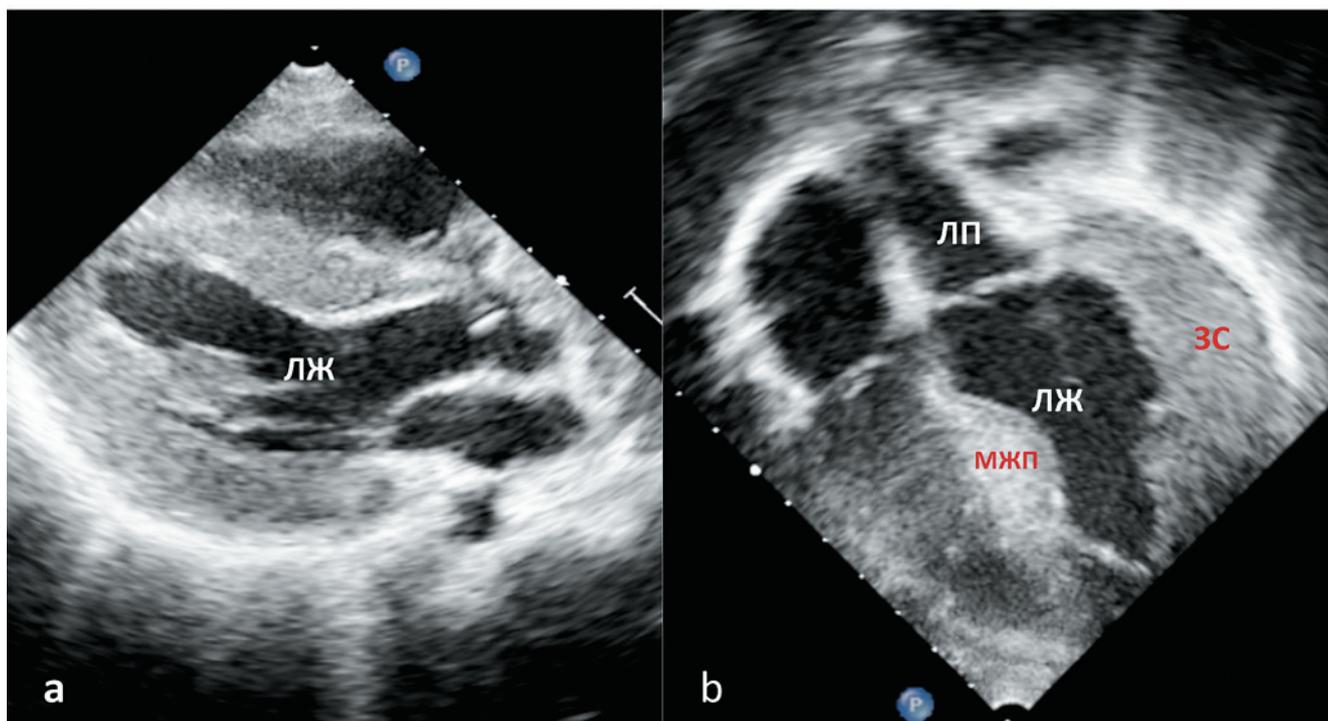


Рис. 2. Фрагменты эхокардиографии пациента 14 лет с дефицитом комбинированного окислительного фосфорилирования, тип 3

Figure 2. Fragments of echocardiography of a 15-year-old patient with a deficiency of combined oxidative phosphorylation, type 3

Примечание: а — гипертрофия МЖП и ЗС левого желудочка, парастернальная позиция (длинная ось); б — гипертрофия миокарда ЛЖ, четырехкамерная позиция.

МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; ЛЖ — левый желудочек.

ишемической атаки или другой очаговой неврологической симптоматики рекомендован прием L-аргинина из расчета 200 мг/кг/сутки в 2 приема.

В настоящий момент состояние пациента остается стабильным, ребенок получает метаболическую терапию и продолжает динамическое наблюдение в нашем центре.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами был описан клинический случай редкого заболевания из группы нарушений цикла окислительного фосфорилирования, ассоциированный с мутациями в гене TSMF. Данный ген кодирует синтез трансляционного фактора элонгации митохондрий (EF-Tu), который является составной частью комплекса EF-Tu/гуанозинтрифосфат (ГТФ). Данный комплекс принимает участие в процессе трансляции белка на митохондриальных рибосомах, где ГТФ является донором энергии в реакциях метилирования, а фактор EF-Tu способствует обратному восстановлению гуанозиндифосфата в гуанозинтрифосфат [18]. Было отмечено, что при мутации в гене TSMF происходит резкое снижение EF-Tu, особенно в сердечной мышце и нейронах. Примечателен тот факт, что при оценке функциональной активности окислительного фосфорилирования в фибробластах при наличии мутации в гене TSMF обнаружены альтернативные биохимические пути, которые отсутствуют в кардиомиоцитах [7]. Эта особенность, вероятно, обуславливает большую продолжительность жизни фибробластов при данном заболевании. Дебют заболевания у нашего пациента произошел на первом году жизни и проявлялся неврологическими нарушениями в виде хореоформных гиперкинезов в дистальных отделах верхних конечностей, а также оро-мандибулярными дискинезиями. Поражение сердца выявлено в возрасте 10 лет в виде гипертрофического фенотипа КМП.

В ходе литературного поиска нами были найдены 17 подробных описаний клинических случаев пациентов с мутациями в гене TSMF [6–17]. При сравнительном анализе примечательны некоторые общие особенности течения патологии. Для большинства пациентов был характерен ранний дебют заболевания в течение первых 3 лет жизни в виде нервно-мышечных и статико-моторных нарушений [7–15, 17]. Дебют в возрасте старше 10 лет был отмечен только у двух человек [6, 16], а у четырех пациентов первые клинические проявления появились сразу же после рождения [11, 14, 17]. Основные симптомы включали в себя мышечную слабость, нарушения координации, а также шаткость походки.

У 12 пациентов отмечалось поражение сердца [6–9, 11–15, 17]. Emperador [6], Perli [7] описывают поздний дебют вовлечения сердечно-сосудистой системы, а именно в 11 лет и в 26 лет соответственно. Четверо пациентов имели одновременный дебют неврологических нарушений и кардиальной патологии [11, 13, 14]. По данным Smeitnik [11] и Vedrenne [14], у двух детей не было диагностировано патологии сердца, однако, продолжительность жизни данных пациентов составила всего 7 недель и 2 месяца соответственно.

Отдаленный дебют гипертрофии миокарда был и у нашего пациента, первично же отмечались неврологические симптомы.

Среди описанных клинических случаев, где были выявлены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, 11 пациентов имели гипертрофический фенотип КМП [6, 8–10, 12–15, 17], а одна пациентка — дилатационный [7]. Примечательно, что в случае дилатационного фенотипа КМП, описанного Perli, клинико-инструментальное поражение сердца появилось только в возрасте 26 лет. Данной пациентке была проведена трансплантация сердца в возрасте 33 лет. Важно отметить, что при гистологическом исследовании сердца были выявлены признаки фиброзно-жирового замещения миокарда, что ранее не было описано при других митохондриальных заболеваниях.

Не менее интересной является и лабораторная картина заболевания. В описанном нами клиническом случае отмечена гиперлактатемия при нормальных показателях рН и гидрокарбонат-иона. Также, согласно авторам, у 11 из 17 пациентов было выявлено повышение лактата без лактатацидоза, как и в нашем клиническом случае [7–12, 14–17], при этом, по данным Smeitnik [11], у одного ребенка наблюдались признаки труднокорректируемого лактатацидоза. Повышение трансаминаз было описано у одного больного [14], а увеличение уровня креатинфосфокиназы не было отмечено ни в одном клиническом случае, так же, как и у нашего пациента. При офтальмологическом обследовании у пациента К. выявлено поражение зрительного нерва. Схожие изменения были описаны у семерых детей [6, 10, 14, 15].

Для большинства митохондриальных нарушений характерно кризовое течение заболевания, при котором различные состояния, требующие большого количества энергии, приводят к дестабилизации состояния больного. Примечательно, что ни у одного из 17 пациентов с дефицитом окислительного фосфорилирования 3 типа не было описано метаболических кризов.

Аналогичная наблюдаемой в нашем клиническом случае мутация C919T:p.Gln307Ter была

описана Van Riesen у пациента мужского пола [10]. Согласно автору, у ребенка обнаружили клинические проявления еще в периоде новорожденности и первыми симптомами были генерализованная мышечная гипотония, трудности вскармливания, а также задержка физического развития. В возрасте 2,5 года отмечено развитие прогрессирующего генерализованного гиперкинетического двигательного расстройства с выраженными хореоформными гиперкинезами лица, туловища и конечностей, миоклоническими подергиваниями шеи и плеч. Лабораторные тесты показывали умеренную гиперлактатемию и повышение уровня пирувата в сыворотке крови. Признаков поражения сердца к моменту обследования (15 лет) не обнаружено. По данным МРТ головного мозга зарегистрирована прогрессирующая двусторонняя атрофия зрительных нервов.

Среди представленных в литературе клинических случаев у 7 детей — летальные исходы в первые два месяца жизни вследствие прогрессирования дыхательной, печеночной и церебральной недостаточности [11, 13, 14, 17].

В исследовании Savvatis K. и соавторов, посвященном выживаемости при различных митохондриальных кардиомиопатиях, неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ВСС, СН, острый коронарный синдром, транзиторная ишемическая атака, инсульт) описаны у 52 человек (8,8 %). У 8 человек летальный исход наступил вследствие прогрессирования сердечной недостаточности, и у 5 наблюдалась ВСС [19].

К сожалению, в связи с малочисленностью описанных клинических случаев с мутациями в гене TSMF не представляется возможным говорить о достоверных прогнозах и тактике ведения данных пациентов, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования, тип 3 является крайне редким заболеванием дыхательной цепи митохондрий с преимущественным поражением сердечно-сосудистой и нервной систем. Описанный в данной статье клинический случай дефицита окислительного фосфорилирования 3 типа представляет важную информацию для изучения заболевания, актуальную для педиатров, детских неврологов и кардиологов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Meyers DE, Basha HI, Koenig MK. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J.* 2013;40(4):385–394.
2. Debray FG, Lambert M, Chevalier I, et al. Long-term outcome and clinical spectrum of 73 pediatric patients with mitochondrial diseases. *Pediatrics.* 2007;119(4):722–733. DOI:10.1542/peds.2006-1866.
3. Garbern JC, Lee RT. Mitochondria and metabolic transitions in cardiomyocytes: lessons from development for stem cell-derived cardiomyocytes. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):177. Published 2021 Mar 12. DOI:10.1186/s13287-021-02252-6.
4. Lioncino M, Monda E, Caiazza M, et al. Cardiovascular Involvement in mtDNA Disease: Diagnosis, Management, and Therapeutic Options. *Heart Fail Clin.* 2022;18(1):51–60. DOI:10.1016/j.hfc.2021.07.003.
5. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Combined oxidative phosphorylation deficiency 3; COXPD3: OMIM # 610505. Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 2019. Available from: <https://www.omim.org/entry/610505>
6. Emperador S, Bayona-Bafaluy M, Fernández-Marmiesse A, et al. Molecular-genetic characterization and rescue of a TSFM mutation causing childhood-onset ataxia and nonobstructive cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet.* 2017; 25: 153–156. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.124>
7. Perli E, Pisano A, Glasgow RIC, et al. Novel compound mutations in the mitochondrial translation elongation factor (TSFM) gene cause severe cardiomyopathy with myocardial fibro-adipose replacement. *Sci Rep.* 2019;9(1):5108. Published 2019 Mar 25. DOI:10.1038/s41598-019-41483-9.
8. Scala M, Brigati G, Fiorillo C, et al. Novel homozygous TSFM pathogenic variant associated with encephalocardiomyopathy with sensorineural hearing loss and peculiar neuroradiologic findings. *Neurogenetics.* 2019;20(3):165–172. DOI:10.1007/s10048-019-00582-5.
9. Yang JO, Shaybekyan H, Zhao Y, et al. Case Report: Whole Exome Sequencing Identifies Compound Heterozygous Variants in TSFM Gene Causing Juvenile Hypertrophic Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2022;8:798985. Published 2022 Jan 6. DOI:10.3389/fcvm.2021.798985.
10. van Riesen AK, Biskup S, Kühn AA, et al. Novel Mutation in the TSFM Gene Causes an Early-Onset Complex Chorea without Basal Ganglia Lesions. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;8(3):453–455. Published 2021 Feb 5. DOI:10.1002/mdc3.13144.
11. Smeitink JA, Elpeleg O, Antonicka H, et al. Distinct clinical phenotypes associated with a mutation in

the mitochondrial translation elongation factor EFTs. *Am J Hum Genet.* 2006;79(5):869–877. DOI:10.1086/508434.

12. Ahola S, Isohanni P, Euro L, et al. Mitochondrial EFTs defects in juvenile-onset Leigh disease, ataxia, neuropathy, and optic atrophy. *Neurology.* 2014;83(8):743–751. DOI:10.1212/WNL.0000000000000716.

13. Calvo SE, Compton AG, Hershman SG, et al. Molecular diagnosis of infantile mitochondrial disease with targeted next-generation sequencing. *Sci Transl Med.* 2012;4(118):118ra10. DOI:10.1126/scitranslmed.30033100.

14. Vedrenne V, Galmiche L, Chretien D, et al. Mutation in the mitochondrial translation elongation factor EFTs results in severe infantile liver failure. *J Hepatol.* 2012;56(1):294–297. DOI:10.1016/j.jhep.2011.06.014.

15. Seo GH, Oh A, Kim EN, et al. Identification of extremely rare mitochondrial disorders by whole exome sequencing. *J Hum Genet.* 2019;64(11):1117–1125. DOI:10.1038/s10038-019-0660-y.

16. Träschütz A, Hayer SN, Bender B, et al. TSFM mutations cause a complex hyperkinetic movement disorder with strong relief by cannabinoids. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;60:176–178. DOI:10.1016/j.parkreldis.2018.09.031.

17. Smits P, Antonicka H, van Hasselt PM, et al. Mutation in subdomain G' of mitochondrial elongation factor G1 is associated with combined OXPHOS deficiency in fibroblasts but not in muscle. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(3):275–279. DOI:10.1038/ejhg.2010.208.

18. Fontanesi F, Tigano M, et al. Chapter 2 — Human mitochondrial transcription and translation. In: ed. Giuseppe Gasparre, Anna Maria Porcelli's *The Human Mitochondrial Genome.* Academic Press. 2020, 35–70. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819656-4.00002>

19. Savvatis K, Vissing CR, Klouvi L, et al. Cardiac Outcomes in Adults with Mitochondrial Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(15):1421–1430. DOI:10.1016/j.jacc.2022.08.716.

Информация об авторах:

Фетисова Светлана Григорьевна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яковлева Елена Владимировна, врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Эйрих Светлана Валерьевна, клинический ординатор кафедры перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Смирнов Александр Александрович, клинический ординатор кафедры ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зайналова Хайбат Зайналовна, врач — детский кардиолог консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., врач-педиатр, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Fetisova Svetlana G., Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Yakovleva Elena V., Pediatric Cardiologist of the Department of Cardiology and Medical Rehabilitation of the Children's Treatment and Rehabilitation Building of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Eirich Svetlana V., clinical resident of the Department of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Smirnov Alexander A., clinical resident of the department of the Almazov National Medical Research Centre;

Kostareva Anna A., MD, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Zainalova Khaibat Z., pediatric cardiologist at the Consultative and Diagnostic Center of the Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatyana M., doctor of medical sciences, pediatrician, director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 612.171.7-053.2

ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО ТЕСТА В ОЦЕНКЕ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ И ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Яковлева Е. В., Березина А. В., Коршикова Ю. В.,
Вершинина Т. Л., Первунина Т. М., Демченко Е. А.,
Старшинова А. А., Васичкина Е. С.

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

Контактная информация:

Яковлева Елена Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Yakovleva_EV@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 10.05.2024
и принята к печати 28.05.2024.

РЕЗЮМЕ

Врожденные пороки сердца (ВПС) — наиболее частая форма врожденных пороков развития у детей.

Благодаря ранней диагностике, бурному развитию медицинских технологий в кардиохирургии, а также успехам в выживании тяжелых пациентов после хирургической коррекции ВПС, за последние десятилетия значительно увеличилась выживаемость и продолжительность жизни больных с ВПС. Это привело к появлению новой популяции пациентов с тяжелыми ВПС, когда возможно проведение только паллиативного вмешательства либо когда сформировалась уникальная сердечная гемодинамика в силу того, что радикальная коррекция проводилась в несколько этапов и включала большой объем воздействий. Такие люди имеют специфические функциональные возможности, особенную сердечно-легочную работоспособность, а также риск развития серьезных неблагоприятных событий (сердечная недостаточность, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, внезапная сердечная смерть и др.).

В обзоре представлены обобщенные современные представления о возможностях кардиореспираторного теста у детей с различными ВПС.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, дети, кардиореспираторный нагрузочный тест, физическая работоспособность.

Для цитирования: Яковлева Е.В., Березина А.В., Коршикова Ю.В. и др. Возможности кардиореспираторного теста в оценке уровня физической работоспособности и прогноза у пациентов детского возраста с врожденными пороками сердца (обзор литературы). *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024;4(3):238-245. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-238-245. EDN: JXCMCX

THE POSSIBILITIES OF THE CARDIORESPIRATORY TEST IN EVALUATION THE LEVEL OF PHYSICAL CAPACITY AND PROGNOSIS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASES (LITERATURE REVIEW)

Yakovleva E. V., Berezina A. V., Korshikova Yu. V., Vershinina T. L., Pervunina T. M., Demchenko E. A., Starshinova A. A., Vasichkina E. S.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yakovleva Elena V.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: Yakovleva_EV@almazovcentre.ru

Received 10 May 2024; accepted 28 May 2024.

ABSTRACT

Congenital heart defects (CHD) are the most common form of congenital malformations in children.

Due to early diagnosis, rapid development of cardiac surgery technologies as well as successes in the care of severe patients after surgical correction of CHD, the survival and life expectancy of patients with CHD have significantly increased over the past decades. All this has led to the emergence of new population of patients with severe CHD and unique cardiac hemodynamics due to palliative intervention or multi-stage correction with large amount of exposure. Such patients have specific functional capabilities, special cardiopulmonary performance as well as the risk of serious adverse events (heart failure, life-threatening cardiac arrhythmias, sudden cardiac death and others).

The review presents generalized current understanding about the possibilities of a cardiorespiratory test in children with various CHD.

Key words: cardiorespiratory stress test, children, congenital heart diseases, physical capacity.

For citation: Yakovleva EV, Berezina AV, Korshikova YuV, et al. The possibilities of the cardiorespiratory test in evaluation the level of physical capacity and prognosis in pediatric patients with congenital heart diseases (literature review). Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(3):238-245. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-238-245. EDN: JXCMCX

Список сокращений: ВПС — врожденный порок сердца, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, КРНТ — кардиореспираторный нагрузочный тест, ТМА — транспозиция магистральных артерий, ФА — физическая активность, ФР — физическая работоспособность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки сердца (ВПС) — самая частая форма среди всех пороков развития у детей. Частота встречаемости ВПС 2,4–13,7 на 1000 новорожденных, в среднем — это 8 на 1000 рожденных живыми [1]. По внутрисердечной морфологии и физиологии ВПС подразделяют на цианотические и цианотичные, а по степени тяжести — на простые и сложные [2].

Благодаря ранней (в том числе пренатальной) диагностике, бурному развитию медицинских технологий в кардиохирургии, а также успехам в выживании тяжелых больных после хирургической коррекции ВПС, за последние десятилетия значимо увеличилась выживаемость и продолжительность жизни лиц с ВПС. Это привело к появлению новой популяции пациентов с тяжелыми ВПС, когда возможно проведение только паллиативного вмешательства либо когда имеет место уникальная сердечная гемодинамика, сформировавшаяся в силу того, что радикальная коррекция проводилась во много этапов и включала большой объем воздействий. Такие пациенты имеют специфические функциональные возможности, особенную сердечно-легочную работоспособность, а также риск развития серьезных неблагоприятных событий (сердечная недостаточность, жизнеугрожаю-

щие нарушения ритма сердца, внезапная сердечная смерть и др.) [3].

У многих детей после хирургической коррекции ВПС сохраняется определенная степень структурных аномалий, которые могут предрасполагать к развитию таких осложнений, как аритмии или сердечная недостаточность [4, 5]. Эти осложнения могут привести к повторным вмешательствам, повторным госпитализациям, трансплантации сердца или смерти [6, 7]. Поэтому одной из основных задач наблюдения за данной группой пациентов является оценка риска развития осложнений с целью своевременного повторного вмешательства. Необходимо помнить, что у многих детей и подростков даже после радикальной коррекции ВПС уровень физической работоспособности (ФР) не соответствует возрастной норме.

Недавние исследования показали, что низкий уровень физической активности (ФА) и ФР ассоциируется с неблагоприятным прогнозом детей с ВПС. Кроме того, низкая ФА увеличивает риск развития ожирения у детей с ВПС, что приводит к дополнительной нагрузке на сердце [10].

Существует большое разнообразие типов ВПС с потенциально различным влиянием на исходную толерантность к физической нагрузке, например, единственный желудочек сердца, тетрада Фалло, транспозиция магистральных артерий или дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Сложность наблюдения за данной группой пациентов обусловлена, с одной стороны, отсутствием единых протоколов реабилитации, а с другой — несогласованным мнением специалистов об объеме физической активности после сложных, комбинированных ВПС, которые имеют разнообразный спектр специфических для конкретного ВПС поражений.

Формирование реабилитационных программ для этой группы детей основано на соблюдении адекватной физической активности, зависящей от исходного уровня физической работоспособности.

В руководствах по ведению пациентов с ВПС говорится, что эталонное значение толерантности к физической нагрузке должно быть специфичным для конкретного ВПС, однако в литературе имеются лишь ограниченные данные по этому вопросу. Объективным показателем, подходящим для стандартизации переносимости физических нагрузок, является потребление O_2 . Этот показатель непосредственно и индивидуально определяется при кардиопульмональном нагрузочном тестировании. Более того, значение пикового потребления O_2 (VO_{2peak}) обладает прогностическим значением у детей с ВПС [11, 12].

Кардиореспираторный нагрузочный тест (КРНТ) — это проба с физической нагрузкой с одновременной оценкой газообмена, которая позволяет оценить индивидуально динамику потребления O_2 и выделения CO_2 , а также прирост минутной вентиляции в покое, при ФН и в восстановительном периоде. КРНТ дает возможность комплексно и интегрально оценить системы и органы (сердечно-сосудистую, дыхательную и мышечную), участвующие в доставке и утилизации O_2 , а также установить ту систему, которая функционирует неадекватно в условиях ФН.

Объективным критерием ФР является максимальный или пиковый уровень потребления кислорода (VO_{2max} , VO_{2peak}), отражающий функциональное состояние и резервные возможности сердечно-сосудистой и легочной систем.

Прогностическую ценность, согласно исследованию HF-ACTION, проводимому во взрослой популяции, имеют такие параметры, как максимальное потребление кислорода (VO_{2max}), пиковое потребление кислорода — VO_{2peak} и вентиляторный эквивалент CO_2 — VE/VCO_2 . В группе пациентов с ВПС и сердечной недостаточностью снижение вышеперечисленных параметров свидетельствует об ограничениях сердечно-сосудистого резерва [16].

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФН У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Интересно, что у всех пациентов с ВПС уровень ФР снижен, даже у лиц с нетяжелыми ВПС, такими как дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) и ДМЖП. Результаты исследований во взрослой популяции продемонстрировали, что, несмотря на от-

личную выживаемость, уровень ФР при «простых пороках» не был нормальным [9, 17]. Очевидного объяснения полученным результатам нет, но можно предположить, что у пациентов с ДМЖП строение межжелудочковой перегородки имеет неоднородную структуру, функция которой отличается от функционирования нормальной перегородки [18]. У пациентов с ДМПП влияние на ремоделирование оказывают позднее время закрытия дефекта и, следовательно, более длительная по времени преднагрузка на правый желудочек [19].

Поэтому пациенты даже с «простыми» ВПС требуют тщательного наблюдения как в детском, так и во взрослом возрасте.

В группе взрослых пациентов с унiventрикулярным кровообращением было продемонстрировано, что снижение VO_{2peak} от прогнозируемого на $>3\%$ в год является предиктором смерти или необходимости повторного кардиохирургического вмешательства [20]. Illinger V. и соавторы описали аналогичную закономерность в группе пациентов в возрасте от 10 до 30 лет [21].

У взрослых пациентов с гемодинамикой Фонтена доказанным предиктором смерти является низкая толерантность к ФН [22].

У детей прогностическая значимость КРНТ была изучена при тетраде Фалло. Yun-Jeng Tsai с коллегами оценивали сердечно-сосудистые осложнения и потребность в повторных операциях в течение 2 лет после операции [15]. Авторами было продемонстрировано, что недостаточный прирост и низкое значение VO_{2peak} ($32,6 + 6,7$ мл/кг/мин) являются предикторами развития осложнений [15].

МЕТОДОЛОГИЯ ТЕСТИРОВАНИЯ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Способность к выполнению физической нагрузки можно оценить с помощью стандартизированных тестов, таких как кардиореспираторный тест, тест шестиминутной ходьбы (6MWT), тест челночной ходьбы (SWT), тест на время вверх и вперед (TUG) или аналогичные тесты [23]. Однако у детей и подростков полученные результаты могут значительно отличаться от результатов взрослых из-за различия в физиологических и метаболических реакциях на стресс [24].

На сегодняшний день в педиатрической практике ведутся активные дискуссии о том, какой показатель следует использовать для стандартизации ФР в процессе роста ребенка. Были изучены такие

параметры, как возраст, рост, вес, площадь поверхности тела, безжировая масса тела и стадия полового созревания, тем не менее, не был установлен оптимальный показатель, который лучше всего бы коррелировал с постоянными изменениями в размерах тела растущего пациента [25].

Так, если у взрослых $VO_2\text{peak}$ и $W\text{peak}$ уменьшаются с возрастом, тогда как состав тела относительно стабилен [9, 26], у детей наоборот $VO_2\text{peak}$ и $W\text{peak}$ увеличиваются с возрастом, и основными факторами, по-видимому, являются развитие и рост мышечной массы, емкости легких и сердечного выброса [27].

По мнению Wouter J. van Genuchten и соавторов [28], у детей с ВПС с целью стандартизации физической нагрузки целесообразно использовать не возраст, а рост, вес или площадь поверхности тела, что согласуется с данными Li AM и коллег [29].

Интерпретация полученных результатов также остается не до конца унифицированной и общепринятой.

По результатам метаанализа, включавшего 21 исследование, где изучалась способность к физической нагрузке у детей и подростков от 5 до 17 лет с ВПС по сравнению со здоровыми, были выявлены достоверные различия по пиковому потреблению кислорода (пик VO_2), максимальной рабочей нагрузке (W_{max}), вентиляционному эквиваленту (VE/VCO_2), кислородному пульсу (пульс O_2), максимальной частоте сердечных сокращений (HR_{max}) по сравнению со здоровой группой контроля [30].

Для пациентов с цианотическими ВПС после паллиативных вмешательств, доказанным независимым предиктором смерти или госпитализации из-за сердечно-сосудистых осложнений является пиковое потребление кислорода ($VO_2\text{peak}$) [31, 32]. В то время как вентиляционный эквивалент продукции углекислого газа (VE/VCO_2) является универсальным, обладая высокой чувствительностью в качестве предиктора смерти у пациентов с различными ВПС [33].

Амедро и соавторы продемонстрировали, что у детей со сложными ВПС (единственный желудочек сердца, сложные аномалии АВ клапанов) и после паллиативных вмешательств наиболее распространено изменение пика VO_2 , по сравнению с контрольной группой. Более низкий пик VO_2 , по мнению данной группы исследователей, связан с систолической гипертензией правого желудочка и трикуспидальной регургитацией, которые часто встречаются при ВПС, сопровождающихся патологией правых камер сердца [12]. Подобные выводы были сделаны и в отношении пациентов с тетра-

дой Фалло, транспозицией магистральных артерий и ВПС с физиологией Фонтена [34].

О прогностической значимости КРНТ у пациентов с физиологией Фонтена имеется ряд публикаций, в которых подчеркнуто значение теста в отношении выживаемости, смертности и необходимости трансплантации. Этим событиям часто предшествует снижение $VO_2\text{peak}$ [35]. Cooney S. и соавторы постулируют, что изменение $VO_2\text{peak}$ является независимым прогностическим фактором, способствующим раннему выявлению тех пациентов, которым могло бы помочь более интенсивное и профилактическое лечение [35].

Важное значение имеет проведение КРНТ в динамике, потому что изменение пика VO_2 в динамике — более точный параметр, чем однократное измерение. Исследования, в которых осуществлялось длительное наблюдение за пациентами с физиологией Фонтена, отметили постепенное снижение пикового значения VO_2 с годами [33, 36]. Кроме того, снижение пика VO_2 с возрастом может быть фактором, который следует идентифицировать и учитывать у пациентов с ВПС в качестве параметра выбора для формирования своевременных программ кардиореабилитации, начинающих даже на ранних этапах жизни (школьный возраст).

Наклон $VE/VCO_2 > 34$ повышен у большинства пациентов с сердечной недостаточностью, поскольку он обратно пропорционален уровню CO_2 при пиковой нагрузке и легочной перфузии, ситуация, которая также может наблюдаться у пациентов с ВПС [37]. В исследовании показано, что средний наклон VE/VCO_2 был значительно выше у пациентов с ВПС, чем у здоровых детей ($31,6 \pm 4,8$ против $29,3 \pm 4,8$; $P < 0,001$). В группе с ВПС увеличение наклона VE/VCO_2 было связано с индексом массы тела, наличием препятствия выносящего тракта ПЖ, количеством процедур катетеризации сердца, возрастом, форсированной жизненной емкостью легких, дыхательным объемом. Увеличение наклона VE/VCO_2 наблюдалось преимущественно у детей со значительной пульмональной и трикуспидальной регургитацией, правожелудочковой гипертензией, препятствием выносящего тракта правого желудочка, единственным желудочком и/или остаточными аномалиями правых отделов сердца, что указывает на то, что неравномерное распределение легочного кровотока во время нагрузки является важным и уникальным фактором, определяющим наклон VE/VCO_2 [38].

Кроме того, повышение наклона VE/VCO_2 обычно наблюдается при аномалиях легочных сосудов, легочной гипертензии, которая также может присутствовать у пациентов с ВПС [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень физической работоспособности, определяемый по $VO_2\text{peak}$, является одним из основных показателей при оценке качества жизни, связанного со здоровьем, риска заболеваемости и ранней смертности от сердечно-сосудистых, метаболических или респираторных заболеваний [40].

Анализ ФР детей и подростков с врожденными пороками сердца важен для подбора программ реабилитации с целью улучшения функционального состояния и резервных возможностей сердечно-сосудистой системы, качества жизни, поскольку позволяет своевременно воздействовать на неблагоприятные прогностические факторы, связанные с более высоким риском заболеваемости и смертности. У детей с ВПС оценка динамики уровня ФР, определяемого по $VO_2\text{peak}$, также может быть использована как предиктор прогноза заболевания [15].

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. 2-е изд., 2009.
2. Puri K, Allen HD, Qureshi AM. Congenital Heart Disease. 2017.
3. Marelli AJ, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, et al. Lifetime Prevalence of Congenital Heart Disease in the General Population from 2000 to 2010. 2014.
4. Norozi K, Wessel A, Alpers V, et al. Incidence and Risk Distribution of Heart Failure in Adolescents and Adults With Congenital Heart Disease After Cardiac Surgery. 2006.
5. Arnaert S, De Meester P, Troost E, et al. Heart failure related to adult congenital heart disease: prevalence, outcome and risk factors. 2021.
6. van der Ven JPG, van den Bosch E, Bogers AJCC, et al. State of the art of the Fontan strategy for treatment of univentricular heart disease. 2018.
7. van der Ven JPG, van den Bosch E, Bogers AJCC, et al. Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot. 2019.
8. Wohlgemuth Schaan C, Chagastelles Pinto de Macedo A, Sbruzzi G, et al. Functional Capacity in Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2017.
9. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life — single centre experience and review of published data. 2011.
10. Stefan MA, Hopman WM, Smythe JF. Effect of Activity Restriction Owing to Heart Disease on Obesity. 2005.
11. Stout KK, Committee W, Daniels CJ, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary. 2018.
12. Amedro P, Gavotto A, Guillaumont S, et al. Cardiopulmonary fitness in children with congenital heart diseases versus healthy children. 2017.
13. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. for the HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301:1439–1450.
14. Возможности кардиопульмонального нагрузочного тестирования в оценке физической работоспособности и функционального состояния дыхательной системы у здоровых лиц. 2015.
15. Tsai Y-J, Li M-H, Tsai W-J, et al. Oxygen uptake efficiency slope and peak oxygen consumption predict prognosis in children with tetralogy of Fallot. 2015.
16. Swank AM, Horton J, Fleg JL, et al. Modest Increase in Peak VO_2 is Related to Better Clinical Outcomes in Chronic Heart Failure Patients: Results from Heart Failure and a Controlled Trial to Investigate Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION). 2015.
17. Maagaard M, Eckerström F, Boutrup N, et al. Functional Capacity Past Age 40 in Patients With Congenital Ventricular Septal Defects. 2020.
18. Buckberg G, Hoffman JIE. Right Ventricular Architecture Responsible for Mechanical Performance: Unifying Role of Ventricular Septum. 2014.
19. Gomes RSM, Skroblin P, Munster AB, et al. “Young at heart”: Regenerative potential linked to immature cardiac phenotypes. 2016.
20. Egbe AC, Driscoll DJ, Kha AR, et al. Cardiopulmonary Exercise Test in Adults with Prior Fontan Operation: The Prognostic Value of Serial Testin. 2017.
21. Illinger V, Materna O, Slabý K, et al. Exercise capacity after total cavopulmonary anastomosis: a longitudinal paediatric and adult study. 2021.
22. Diller G-P, Giardini A, Dimopoulos K, et al. Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. 2010.
23. Takken T, Bongers BC, van Brussel M, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pediatrics. 2017.
24. Danilo Marcelo Leite do Prado, Ana Maria F. Wanderley Braga, Maria Urbana Pinto Rondon, et

- al. Cardiorespiratory Responses during Progressive Maximal Exercise Test in Healthy Children. 2009.
25. Blais S, Berbari J, Counil F-P, et al. A Systematic Review of Reference Values in Pediatric Cardiopulmonary Exercise Testing. 2015.
 26. Koch B, Schaper C, Ittermann T, et al. Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy volunteers: the SHIP study. 2009.
 27. Bongers BC, van Brussel M, Hulzebos EHJ, et al. Pediatric norms for cardiopulmonary exercise testing: in relation to sex and age. 2014.
 28. van Genuchte WJ, Helbing WA, Ten Harkel ADJ, et al. Exercise capacity in a cohort of children with congenital heart disease. 2022.
 29. Li AM, Yin J, Au JT, et al. Standard Reference for the Six-Minute-Walk Test in Healthy Children Aged 7 to 16 Years. 2007.
 30. Villaseca-Rojas Y, Varela-Melo J, Torres-Castro R, et al. Exercise Capacity in Children and Adolescents With Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2022.
 31. Giardini A, Specchia S, Tacy TA, et al. Usefulness of Cardiopulmonary Exercise to Predict Long-Term Prognosis in Adults With Repaired Tetralogy of Fallot. 2007.
 32. Giardini A, Hager A, Lammers AE, et al. Ventilatory Efficiency and Aerobic Capacity Predict Event-Free Survival in Adults With Atrial Repair for Complete Transposition of the Great Arteries. 2009.
 33. Fernandes SM, Alexander ME, Graham DA, et al. Exercise Testing Identifies Patients at Increased Risk for Morbidity and Mortality Following Fontan Surgery. 2011.
 34. Trojnaraska O, Gwizdała A, Katarzyński S, et al. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise testing and BNP levels in adult patients with single or systemic right ventricles. 2010.
 35. Cooney SJ, Campbell K, Wolfe K, et al. Is Neurodevelopment Related to Exercise Capacity in Single Ventricle Patients Who Have Undergone Fontan Palliation? 2020.
 36. Muller J, Christov F, Schreiber C, et al. Exercise capacity, quality of life, and daily activity in the long-term follow-up of patients with univentricular heart and total cavopulmonary connection. 2009.
 37. Kaafarani M, Schroer C, Takken T. Reference values for blood pressure response to cycle ergometry in the first two decades of life: comparison with patients with a repaired coarctation of the aorta. 2017.
 38. Gavotto A, Huguet H, Picot M-C, et al. The VE/VCO₂ slope: a useful tool to evaluate the physiological status of children with congenital heart disease. 2020.
 39. Klaassen SHC, Liu LCY, Hummel YM, et al. Clinical and Hemodynamic Correlates and Prognostic Value of VE/VCO₂ Slope in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Pulmonary Hypertension. 2017.
 40. Barker K, Eickmeyer S. Therapeutic Exercise. 2019.
 41. Bossers SSM, Helbing WA, Duppen N, et al. Exercise capacity in children after total cavopulmonary connection: Lateral tunnel versus extracardiac conduit technique. 2013.
- Информация об авторах:**
- Яковлева Елена Владимировна, врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Березина Аэлита Валерьевна, д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ кардиопульмонального тестирования НИО физиологии кровообращения Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Коршикова Юлия Викторовна, клинический ординатор кафедры детских болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Вершинина Татьяна Леонидовна, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Демченко Елена Алексеевна, д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ реабилитации, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Старшинова Анна Андреевна, д.м.н., начальник Управления научными исследованиями, профессор кафедры факультетской терапии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.
- Authors information:**
- Yakovleva Elena V., pediatric cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation, Children's medical and rehabilitation complex, Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;
- Berezina Aelita V., PhD, MD, Chief Researcher of the Institute of Cardiorespiratory Testing of the Institute of

Heart and Blood Vessels of the Research Department of Circulatory Physiology of the Almazov National Medical Research Centre;

Korshikova Yulia V., clinical resident of the Department of Pediatric Diseases of the Almazov National Medical Research Centre;

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

Pervunina Tatyana M., PhD, MD, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Demchenko Elena A., PhD, MD, Chief Researcher of the Rehabilitation Institute, Professor of the Department of Faculty Therapy with the clinic of the Almazov National Medical Research Centre;

Starshinova Anna A., PhD, MD, Head of Scientific Research Department, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy of the Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the National Centre for Personalized Medicine, Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.8-009.836

КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПЕРСОМНИИ И НАРКОЛЕПСИИ

Гольцман К. Е.^{1,2,3}, Бочкарев М. В.¹, Амелина В. В.^{1,4},
Губарева И. Д.⁴, Свиряев Ю. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Общество с ограниченной ответственностью «Эпиджей», Санкт-Петербург, Россия

³ Общество с ограниченной ответственностью «Клиника «Основа-Дети», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Гольцман Кирилл Ефимович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kirillgoltcman@gmail.com

Статья поступила в редакцию 16.05.2024
и принята к печати 05.06.2024.

РЕЗЮМЕ

Гиперсомнии являются группой неврологических заболеваний с основными проявлениями в виде избыточной дневной сонливости и/или избыточной потребности во сне. Большинство нарушений сна также сопровождаются повышением сонливости в течение дня, что требует дифференциальной диагностики различных причин гиперсомнии и выявления среди них центральных гиперсомноленций, которые относятся к редким заболеваниям. Существуют трудности как с определением патологичности сонливости, так и с субъективной оценкой продолжительности сна. Высокая сонливость нарушает дневное функционирование и снижает работоспособность, возможность управления автомобилем, может быть причиной аварий и травм. Гиперсомнии часто коморбидны с психическими расстройствами, такими как биполярное расстройство, депрессия, сезонное аффективное расстройство. Отмечаются депрессивные мысли, агрессивность, а также коморбидность гиперсомнии с истерическим расстройством личности. Клинико-психологические аспекты гиперсомний на данном этапе исследованы недостаточно. Представленные психологические последствия, как правило, описывались с точки зрения наблюдения врачей за поведением пациентов, целенаправленного же исследования психологических особенностей личности больных в большинстве случаев не проводилось. В рамках будущих исследований актуальным представляется изучение клинико-психологических особенностей пациентов с различными формами гиперсомнии и определение мишеней психокоррекционной работы.

Ключевые слова: гиперсомния, качество жизни, нарколепсия, неврология, обзор, психология, сомнология.

Для цитирования: Гольцман К.Е., Бочкарев М.В., Амелина В.В. и др. Клинико-психологические аспекты гиперсомнии и нарколепсии. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024;4(3):246-254. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-246-254. EDN: JSMWNS

CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF HYPERSOMNIA AND NARCOLEPSY

Goltsman K. E.^{1, 2, 3}, Bochkarev M. V.¹, Amelina V. V.^{1, 4}, Gubareva I. D.⁴, Sviryaev Yu. V.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Limited Liability Company "Epijey", Saint Petersburg, Russia

³ Limited Liability Company "OsNova Children's Clinic", Saint Petersburg, Russia

⁴ The Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Goltsman Kirill E.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: kirillgoltsman@gmail.com

Received 16 May 2024; accepted 05 June 2024.

ABSTRACT

Hypersomnias (hypersomnolence) are a group of neurological diseases with the main manifestations in the form of pathological daytime sleepiness and/or excessive need for sleep. Most sleep disorders are also accompanied by increased sleepiness during the day, which requires differential diagnosis of various causes of hypersomnia and identification of central hypersomnolence, which are rare diseases. There are difficulties both with the determination of the pathology of drowsiness and the subjective assessment of the duration of sleep. High sleepiness disrupts daytime functioning and reduces performance, the ability to drive a car, and can cause accidents and injuries. Hypersomnia is often comorbid with psychiatric disorders such as bipolar disorder, depression, and seasonal affective disorder. Depressive thoughts, aggressiveness, as well as comorbidity of hypersomnia with hysterical personality disorder are noted. Clinical and psychological aspects of hypersomnia at this stage have not been studied enough. The presented psychological consequences, as a rule, were described from the point of view of doctors' observation of the behavior of patients, while a targeted study of the psychological characteristics of the personality of patients in most cases was not carried out. In the framework of future research, it seems relevant to study the clinical and psychological

characteristics of patients with various forms of hypersomnia and to determine the targets of psychocorrectional work.

Key words: hypersomnia, narcolepsy, neurology, psychology, quality of life, review, somnology.

For citation: Goltsman KE, Bochkarev MV, Amelina VV, et al. Clinical and psychological aspects of hypersomnia and narcolepsy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(3):246-254 (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-246-254 EDN: JSMWNS

Список сокращений: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ИГС — идиопатическая гиперсомния, ИДС — избыточная дневная сонливость, ИПС — избыточная потребность во сне, МТЛС — множественный тест латентности сна, ПСГ — полисомнография, ЦГ — центральная гиперсомния, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость (= ликвор), ESS — Эпвортская шкала сонливости, REM — фаза быстрого сна, SOREMP — sleep onset REM period.

ВВЕДЕНИЕ

Высокий уровень бодрости важен для социальной, физической и психической активности. Сонливость является одним из главных симптомов нарушения сна и хронического недосыпания, которые часто недооцениваются как пациентом, так и врачом. Избыточная сонливость негативно влияет на многие сферы деятельности [1]. Избыточная дневная сонливость по данным Эпвортской шкалы сонливости отмечается в возрасте от 18 до 33 лет у 40,9 % населения [2]. Часто испытывают сложности в поддержании бодрствования — 6,3 % лиц в возрасте 25–64 лет [3]. В старшей возрастной группе 23 % населения страдают от ИДС в дневное время [4, 5].

Если ИДС наблюдается постоянно и возникает, несмотря на достаточную продолжительность и время сна, это является основным симптомом редких заболеваний — группы центральных гиперсомний (ЦГ) [6]. Среди ЦГ выделяют три основных состояния — нарколепсия I и II типа, идиопатическая гиперсомния (ИГС) и синдром Клейне-Левина [6]. ИДС, возникающая вторично на фоне других заболеваний, обозначается как вторичная: на фоне неврологических заболеваний (инсульт, рассеянный склероз, паркинсонизм, эпилепсия, синдром дефицита внимания и гиперактивности, инфекци-

онные и аутоиммунные поражения центральной нервной системы), аутоиммунных и системных (аутоиммунный тиреоидит Хашимото, язвенный колит и болезнь Крона, сахарный диабет 1 типа, системная красная волчанка), при онкологических заболеваниях, хронических инфекционных заболеваниях (гепатит В и С, ВИЧ), тяжелых черепно-мозговых травмах [6–10]. У пациентов с онкологическими заболеваниями и рассеянным склерозом может быть трудно отличить гиперсомнию от усталости и/или чувства истощения [11].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Термин «гиперсомноленция» объединяет состояние избыточной дневной сонливости (ИДС) и/или избыточной потребности во сне (ИПС) [12]. ИДС характеризуется патологической дневной сонливостью с невозможностью поддержания бодрствования днем и повторяющимися (запланированными или незапланированными) эпизодами дневного сна. ИДС обычно сопровождается одним из следующих пунктов:

- высокий уровень сонливости по Эпвортской шкале сонливости (ESS) > 10 баллов;
- нарушение устойчивого внимания;
- автоматическое поведение;
- нарушения памяти/внимания, связанные с сонливостью;
- сонное опьянение (длительная инерция сна);
- для детей: гиперактивность.

ИПС является жалобой на потребность в чрезмерном количестве сна в течение суток, не менее 10 часов сна в сутки, при ночном сне не менее 9 часов. ИПС должна быть связана с ухудшением качества дневного бодрствования и не может быть (полностью) устранена путем увеличения продолжительности сна. Стоит отличать от ИПС случаи

длительно спящих — лиц с конституциональной потребностью в большем количестве сна, чем в среднем, что выражается в привычном длительном ночном сне продолжительностью до 12 часов при отсутствии дневных жалоб [12].

При нарколепсии сонливость характеризуется неконтролируемыми эпизодами засыпания в дневное время, даже в самые неподходящие моменты. Другим центральным симптомом, который также используется для различения двух типов нарколепсии, является катаплексия (нарколепсия I типа с катаплексией; нарколепсия II типа без катаплексии) — кратковременное состояние пониженного мышечного тонуса, возникающее под воздействием эмоциональных факторов (чаще положительных). Факультативные симптомы нарколепсии включают гипнагогические/гипнопомпические галлюцинации, сонный паралич, автоматическое поведение и фрагментарный ночной сон [13]. Сочетание всех признаков носит название «нарколептическая пентада». Приступы сонливости могут возникать с частотой от менее одного в месяц до более 20 раз в день [14–16].

ИГС характеризуется ИДС и/или ИПС без нарушения REM-сна, которую не объясняют другие заболевания или нарушения сна. Эффективность ночного сна достаточно высокая, тем не менее, в течение дня больные жалуются на сонливость и неосвежающий сон. Таким больным тяжело просыпаться, в том числе и после дневного сна, у них отмечается «сонное опьянение», которое может сопровождаться агрессивностью, раздражительностью и спутанностью сознания [15]. Паралич сна и гипнагогические галлюцинации наблюдаются в 4–40 % случаев.

Синдром Клейне-Левина регистрируется у 1–2 человек на миллион. Этот синдром характеризуется приступами сильной сонливости с потребностью сна до 20 часов в сутки в сочетании с когнитивными, поведенческими и психическими нарушениями (приступы гиперфагии (65 % случаев), гиперсексуальности у мужчин, в 35 % случаев отмечается депрессивное настроение [15]). Возникнув примерно во втором десятилетии жизни, заболевание через много лет бесследно проходит. Каждый эпизод обычно длится около десяти дней, а затяжные эпизоды продолжаются от нескольких недель до нескольких месяцев. В промежутках между приступами все симптомы проходят [17].

Гиперсомния, связанная с психическим расстройством, представляет собой достаточно распространенное явление (от 15 % до 78 % в зависимости от конкретного заболевания) [18], встречающееся при депрессии, сезонном аффективном расстройстве, биполярном аффективном

расстройстве [4]. Гиперсомния является характерным состоянием при сезонном аффективном расстройстве и регистрируется у 2/3 пациентов. Исследования демонстрируют высокую коморбидность ЦГ и психических расстройств — депрессивные симптомы имеют 15–37 % людей с нарколепсией первого типа и 15–25 % людей с ИГС [17]. Непредсказуемая клиника повышенной сонливости может наблюдаться при истерии. «Сон», возникающий при этом заболевании, может продолжаться достаточно долго, порой до нескольких дней. Особенность данного расстройства состоит в том, что развитие «спячки» происходит как на фоне значимых психотравмирующих ситуаций, так и на удалении по времени от них. Пациенты с истерической гиперсомнией по характеристикам ночного сна могут не отличаться от здоровых, в том числе и по данным полисомнографического исследования [15].

Синдром недостаточного сна развивается в случаях, когда присутствует хроническая депривация сна из-за систематического ограничения его продолжительности, при этом по дневникам сна в течение не менее 1 недели его средняя продолжительность менее 6 часов, а объективное обследование не выявляет значимых причин сонливости. Часто заболевание сопровождается раздражительностью, нарушениями концентрации внимания, отвлекаемостью, снижением мотивации. При увеличении продолжительности сна до нормы симптомы исчезают [17].

ОЦЕНКА СОНЛИВОСТИ ПРИ ГИПЕРСОМНИЯХ

Сложности выявления ИДС связаны с ее частой недооценкой на фоне хронической депривации сна и трудностями проведения инструментальных исследований. К субъективным методам исследования относятся ESS, Стэнфордская и Каролинская шкалы сонливости, Барселонский индекс сонливости. Шкала, разработанная в Эпвортском госпитале, является наиболее используемой, она состоит из 8 вопросов, оценивающих вероятность заснуть в разных ситуациях за прошедший месяц. Стэнфордская и Каролинская шкалы оценивают сиюминутную сонливость и применяются для оценки ее изменений, например, в начале и конце рабочего дня или после другого воздействия. Также используются другие опросники для оценки качества сна, возможных причин и тяжести нарушений: Питтсбургский опросник (качество сна, средняя продолжительность сна, симптомы инсомнии, нарушение дыхания во сне, двигательных нарушений), Мюнхенский опросник (хронотип и циркадианные нарушения фазы сна-бодрствования, средняя про-

должительность сна, социальный джет-лаг), Шкала тяжести инсомнии.

К объективному методу оценки сна относится полисомнография (ПСГ), которая необходима для подтверждения или исключения значимых нарушений качества сна. При подозрении на ЦГ перед ПСГ необходимо вести дневник сна в течение как минимум 1 недели для подтверждения достаточной продолжительности сна, а после ПСГ проводится множественный тест латентности ко сну (МТЛС) для оценки выраженности сонливости и выявления эпизодов быстрого наступления REM-сна (sleep onset REM period = SOREMP). МТЛС состоит из 4–5 запланированных дневных снов по 20 минут с интервалом 2 часа в условиях лаборатории сна. Здесь короткая латентность дневного сна и появление 2 эпизодов SOREMP при засыпании в течение 15 минут являются ключевыми диагностическими требованиями для нарколепсии [18, 19]. При выявлении средней латентности ко сну менее 8 минут сонливость расценивается как избыточная.

Объективное измерение уровня гипокретина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) включено в качестве метода диагностики нарколепсии, так как основные симптомы заболевания обусловлены дефицитом гипокретина вследствие высокоизбирательной потери гипокретин-продуцирующих нейронов в гипоталамусе [4] (гипокретин-1 в ЦСЖ \leq 110 пг/мл или менее 1/3 показателей здоровых добровольцев) [6]. При ИГС по данным МТЛС и ПСГ регистрируется не более одного эпизода SOREMP. Важной является средняя продолжительность более 10 часов в сутки по данным дневника сна и/или актиграфии или сон более 11 часов при 24-часовом ПСГ исследовании [20].

У пациентов с психическими расстройствами на ПСГ выявляется увеличение времени нахождения в постели, латентности ко сну, количества пробуждений и времени бодрствования после наступления сна, снижение эффективности сна, при депрессии — укорочение латентности к REM-сну. Средняя латентность сна по результатам МТЛС, как правило, остается в пределах нормы и контрастирует с субъективными жалобами на сонливость и результатами ESS [17].

ЭТИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

Уровень бодрости опосредован тонусом циркадианных и гомеостатических процессов, которые, в свою очередь, действуют через системы бодрствования и сна. Любой дисбаланс в этих двух нейронных системах приводит либо к состоянию пониженной бдительности и повышенной сонли-

вости, либо к трудностям со сном и появлением инсомнии. Патогенез обоих типов нарколепсии до конца не изучен. Предполагается, что генетическая патология может служить причиной развития нарколепсии [18]. Учитывая сильную ассоциацию с HLA (HLA-маркер DQB1*0602 присутствует у 98 % пациентов с нарколепсией I типа, но только у 23 % здоровых лиц из контрольной группы), предполагается, что в патогенезе играет роль аутоиммунный ответ; однако его диагностическое значение требует дополнительных исследований, принимая во внимание распространенность маркера в общей популяции [21]. Патофизиологически имеет место нарушение гипокретин-орексиновой системы (контролирующей бодрствование) и гистаминовой системы. Снижение уровня гипокретина в ЦСЖ было обнаружено более чем у 80 % пациентов с нарколепсией I типа [22].

Вопрос лечения нарколепсии остается наиболее сложным, так как не существует схем, позволяющих добиться полного выздоровления. Тем не менее, во многих случаях различные симптомокомплексы нарколепсии хорошо поддаются лечению. Медикаментозная терапия состоит в назначении стимулирующих средств (армодафинил, питолизант, оксибат натрия), которые запрещены к применению в РФ [23]. Третья линия лечения нарколепсии — атомoksetин, основным показанием для которого в РФ является лечение синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Антидепрессанты применяются при наличии катаплексии. Поведенческие рекомендации включают отход ко сну в определенное время, желательная продолжительность сна не менее 9 часов, запланированные периоды дневного сна для профилактики «императивных» засыпаний. При ИГС дневной сон не должен превышать 45 минут. При синдроме Клейне-Левина пациент на время приступа помещается под наблюдение до окончания приступа. При лечении вторичных гиперсомний основное внимание направлено на заболевание, ставшее причиной сонливости. Так, при нарушениях дыхания во сне ИДС является показанием для неинвазивной вентиляции легких, которая у большинства пациентов убирает остановки дыхания во сне и устраняет ИДС. При сохранении ИДС у этих больных назначаются психостимуляторы. При циркадианных нарушениях фазы сна-бодрствования применяются поведенческие техники, светотерапия, хронокорректоры.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

По данным исследований [16, 17, 24], ИДС оказывает негативное влияние на качество жизни чело-

века. Последствия гиперсомнии могут быть весьма серьезными. Так, одна пятая часть автомобильных аварий происходит из-за ИДС водителей [17]. ИДС негативно сказывается на продуктивности в работе и может приводить к травмам на производстве, что, в свою очередь, нередко ведет к увольнению и потере социального статуса [17]. Осложнения наблюдаются в основном в социальной и профессиональной сферах: ухудшаются работоспособность, успеваемость при обучении, снижается социальный статус, возможна потеря работы. К сопутствующим признакам относятся раздражительность, трудности с концентрацией, нарушения внимания, отвлекаемость, снижение мотивации и плохое самочувствие.

У детей и подростков гиперсомния коррелирует с повышенной агрессивностью и сложностями в учебе [25]. Более того, известно, что у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности чаще манифестирует гиперсомния, причем, как правило, ИДС демонстрируют дети с преобладанием невнимательности. У них чаще встречается гиперсомния, а также они коморбидны с ЦГ [26, 27].

При гиперсомниях значительно снижается качество жизни, связанное со здоровьем, и возникают серьезные психологические нарушения. Наибольшее влияние на качество жизни оказывают постоянная сонливость [28, 29] и непредсказуемость развития эпизодов катаплексии [30]. Отмечается усиление тревоги и избегание места, где ранее произошел катаплексический приступ. Пациенты отмечают снижение самооценки и стыдятся нарколепсии из-за уменьшения продуктивности и ограничений в активности, к которой они привыкли ранее [31]. Беспokoит и стигматизация диагноза, так как популярные СМИ часто высмеивают людей с нарколепсией, изображая их в кино и мультфильмах [31], а широкая общественность не признает это серьезное заболевание. Часто пациентам с гиперсомнией трудно оставаться организованными из-за когнитивных нарушений или «мозгового тумана», которые затрудняют выполнение всех задач. Гиперсомния значимо влияет на социальное функционирование и межличностные отношения. Ограничения, вызванные симптомами гиперсомнии, мешают поддерживать социальные отношения. Пациенты отмечают, что друзья воспринимают их как ненадежных. Усталость и сонливость накладывают ограничения на путешествия и социальную активность. Некоторые пациенты сообщают, что нарколепсия повлияла на их решение завести детей из-за опасений, что симптомы заболевания могут повлиять на их способность быть родителем. Наконец, некоторые люди с нарколепсией меняют работу или отказываются от карьерных устремлений

из-за влияния симптомов нарколепсии [30]. В другом исследовании 72 % пациентов с нарколепсией сообщили о семейных конфликтах, причем 20 % назвали это заболевание причиной развода или расставания [32].

Проблемы в психосоциальном функционировании при ЦГ связаны с повышенным риском развития коморбидных аффективных и тревожных расстройств [33, 34]. Приводится корреляция гиперсомнии с различными психиатрическими диагнозами. Так, депрессивные симптомы имеют 15–37 % людей с нарколепсией 1-го типа, а также 15–25 % людей с ИГС. У 2/3 пациентов с большим депрессивным расстройством также наблюдается гиперсомния [17]. Гиперсомния может предшествовать появлению различных психических расстройств, в частности, биполярного расстройства. Известно также, что проблемы со сном присутствуют и в течение самой болезни. Гиперсомния, по-видимому, предшествует депрессивным эпизодам [4], повышает вероятность депрессии [35] и суицидальных мыслей [36, 37]. Таким образом, выявление и лечение гиперсомнии на ранних стадиях может помочь в более раннем выявлении депрессии [17]. Отмечается прием в два раза большего количества препаратов для лечения коморбидных медицинских и психиатрических заболеваний по сравнению с контрольной группой [38], при этом 37 % лиц с нарколепсией принимают антидепрессанты [34]. Гиперсомния повышает риски возникновения суицидальных мыслей и соответствующего поведения [39]. Низкий уровень качества жизни сохраняется даже на фоне фармакотерапии [40]. В совокупности эти исследования указывают на то, что плохое психосоциальное функционирование является серьезной проблемой, которая не решается должным образом с помощью существующих методов лечения.

Значимых результатов удается достигнуть при лечении депрессии с помощью индивидуальной психотерапии и регулярного контроля эмоционального фона пациентов. Сообщается, что психотерапия депрессии уменьшила проблемы со сном, от которых страдали испытуемые [41]. Недавние исследования подтверждают важность и целесообразность когнитивно-поведенческой терапии для пациентов с гиперсомнией. Этот метод лечения включает психообразование по физиологии сна и сонливости, регулирование времени в кровати и планирование периодов дневного сна и активности, отслеживание прогресса по дневнику сна. Кроме того, рекомендуются когнитивная терапия, включая принятие, самосострадание и определение системы ценностей, а также терапия тревоги и депрессии [42, 43].

У пациентов с синдромом Клейне-Левина чаще всего отмечаются агрессивность, раздражительность, нарушение памяти и концентрации внимания [14]. Исследование, проведенное в 2020 году на военнослужащих, показывает, что группа респондентов с выявленной гиперсомнией имеет более высокие уровни раздражительности [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперсомнии характеризуются избыточным уровнем сонливости или потребности во сне и состоянием сниженной бдительности, которые влияют на дневное функционирование и отрицательно сказываются на качестве жизни. ИДС относится к социально значимым состояниям, поэтому требует пристального внимания специалистов как в сфере медицины, так и в сфере психологических наук. Активное изучение гиперсомнии позволило значительно расширить представление о причинах ее возникновения. При этом вопрос лечения до сих пор остается открытым, так как на данный момент оно направлено только на медикаментозное устранение симптомов, о основные препараты группы аналептиков, применяемые в терапии гиперсомний, в России относятся к запрещенным. Психологические последствия, которые были представлены выше, как правило, описывались с точки зрения наблюдения врачей за поведением пациентов, то есть целенаправленного исследования психологических особенностей личности больных не проводилось. В силу отсутствия лекарственных препаратов, пациенты могут нуждаться в помощи психолога для проведения когнитивно-поведенческой терапии гиперсомний. Особенности протекания заболевания могут негативно влиять на психологическое состояние больных. С учетом того, что не все виды гиперсомнии поддаются лечению, а значит, становятся частью повседневной жизни, они могут не просто оказывать ситуативное влияние на психику человека, но и перерасти в личностные особенности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование поддержано грантом Министерства образования и науки РФ, договор № 075-15-2022-301 / The study was supported by a grant from the Russian Ministry of Education and Science (Contract No. 075-15-2022-301).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387–1394. DOI: 10.1378/chest.14-0970.
2. Kalinkin AL. Prevalence of the excessive daytime sleepiness in Russian Federation. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(4):43–8. In Russian [Калинкин А.Л. Распространенность избыточной дневной сонливости в Российской Федерации. *Нервно-мышечные болезни*. 2018;8(4):43–8]. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-4-43-48.
3. Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Filchenko IA, et al. Social-demographic aspects of insomnia in the Russian population according to ESSE-RF study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S. S. Korsakova*. 2018;118(4–2):26–34. In Russian [Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А. и др. Социально-демографические аспекты инсомнии в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(4–2):26–34]. DOI: 10.17116/jnevro20181184226.
4. Mahoney CE, Cogswell A, Koralnik I, et al. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nature reviews. Neuroscience*. 2019; 20 (2): 83–93. DOI: 10.1038/s41583-018-0097-x.
5. Miner B, Gill TM, Yaggi HK, et al. The Epidemiology of Patient-Reported Hypersomnia in Persons with Advanced Age. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019; 67(12):2545–2552. DOI: 10.1111/jgs.16107.
6. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed.: Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine. 2014.
7. Ranjith KM, Manjari T, Biswaroop C, et al. Sleep Abnormalities and Polysomnography profile in children with drug-resistant epilepsy, *Seizure*. 2020; 82: 59–64. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.09.016.
8. Laura B, Alice N, Giovanna V, et al. Impact of sleep disorders on the risk of seizure recurrence in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2018; 80: 21–24. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.11.023.
9. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: A community-based study. *Mov. Disord*. 1999 Nov; 14 (6): 922–927. DOI: 10.1002/1531-8257(199911)14:6<922::aid-mds1003>3.0.co;2-7.
10. Nodel MR, Yahno NN, Ukraineva UV. Hypersomnia in Parkinson's disease. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2014;19(6): 9–16. In Russian [Нодель М.Р., Яхно Н.Н., Украинцева Ю.В. Гиперсомния при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*, 2014. Т. 19. № 6. С. 9–16].

11. DGSM. S3-Leitlinie. Somnologie - Schlafforsch und Schlafmedizin. 2009; 13 (S1):1–160.
12. Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L, et al. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: A reappraisal by European experts. *Sleep Med Rev.* 2020; 52:101306. DOI:10.1016/j.smrv.2020.101306.
13. Ruoff C, Rye D. The ICSD-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality. *Curr Med Res Opin.* 2016;32:1–12. DOI: 10.1080/03007995.2016.1208643.
14. Loktionova AI, Muhamedzyanova RI, Shishkina AI et al. Hypersomnia: problems of diagnosis. *Astrahanskij medicinskij zhurnal.* 6(2)2011. P. 205–208. In Russian [Локтионова А.И., Мухамедзянова Р.И., Шишкина А.И. и др. Гиперсомния: проблемы диагностики. Астраханский медицинский журнал. 6(2)2011. С. 205–208].
15. Strygin KN. Contemporary Classification of Hypersomnias: its Diagnosis and Treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2015; 53: 64–71. In Russian [Стрыгин К.Н. Современная рубрификация гиперсомний, их диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия. 2015; 53: 64–71].
16. Trishin LS. Gipersomnia kak bolezni I yeyo kliniko-psihologicheskaya harakteristika. *Voennaya medicina.* 2009; 2(11): 30–33. In Russian [Тришин Л.С. Гиперсомния как болезнь и ее клинико-психологическая характеристика. Военная медицина. 2009. № 2(11). С. 30–33]. <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/5612>
17. Bollu PC, Manjamalai S, Thakkar M, et al. Hypersomnia. *Missouri medicine.* 2018; 115(1): 85–91. PMID: 30228690
18. Murer T, Imbach LL, Hackius M, et al. Optimizing MSLT specificity in narcolepsy with cataplexy. *Sleep.* 2017; 40(12). DOI: 10.1093/sleep/zsx173.
19. Kritikou I, Vgontzas AN, Rapp MA, et al. Anti-Ma1- and Anti-Ma2-associated encephalitis manifesting with rapid eye movement sleep disorder and narcolepsy with cataplexy: a case report. *Biol Psychiatry.* 2018;83:e39–e40. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.12.014.
20. Billiard M, Sonka K. Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Rev.* 2016;29:23–33. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.08.007.
21. Coelho FMS, Pradella-Hallinan M, Predazzo-Neto M, et al. Prevalence of the HLA-DQB1*0602 allele in narcolepsy and idiopathic hypersomnia patients seen at a sleep disorders outpatient unit in São Paulo. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31:10–14. DOI: 10.1590/s1516-44462009000100004.
22. Liblau RS, Vassalli A, Seifinejad A, et al. Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy. *Lancet Neurol.* 2015;14:318–328. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70218-2.
23. Mayer G, Benes H, Young P, et al. Modafinil in the treatment of idiopathic hypersomnia without long sleep time — a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sleep Res.* 2015;24:74–81. DOI: 10.1111/jsr.12201.
24. Rocca FL, Finotti E, Pizza F, et al. Psychosocial Profile and Quality of Life in Children with Type 1 Narcolepsy: A Case-Control Study. *Sleep.* 2016; 39(7): 1389–1398. DOI: 10.5665/sleep.5970.
25. Pancheri C, Verdolini N, Pacchiarotti I, et al. A systematic review on sleep alterations anticipating the onset of bipolar disorder. *European Psychiatry.* 2019; 58: 45–53. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.02.003.
26. Chiang H-L, Shur-Fen Gau S, Ni H-C, et al. Association between symptoms and subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder and sleep problems/disorders. 2010; 19(4): 535–545. DOI:10.1111/j.1365-2869.2010.00832.x.
27. Walters AS, Zucconi M, Chandrashekariah R, et al. Review of the possible relationship and hypothetical links between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the simple sleep related movement disorders, parasomnias, hypersomnias, and circadian rhythm disorders. *J. Clin. Sleep Med.*, 2008, 4: 591– 600. PMID: 19110891.
28. Neikrug AB, Crawford MR, Ong JC. Behavioral sleep medicine Services for Hypersomnia Disorders: A survey study. *Behavioral Sleep Medicine.* 2017; 15(2), 158–171. DOI: 10.1080/15402002.2015.1120201.
29. Ozaki A, Inoue Y, Hayashida K, et al. Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time: Comparison between patients on psychostimulants, drug-naïve patients and the general Japanese population. *Sleep Medicine.* 2012; 13(2), 200–206. DOI: 10.1016/j.sleep.2011.07.014.
30. Ong JC, Fox RS, Brower RF, et al. How does narcolepsy impact health-related quality of life? A mixed-methods study. *Behavioral Sleep Medicine.* 2020; 1–14. DOI: 10.1080/15402002.2020.1715411.
31. Massie J. Medical conditions revealed in fairy tales, folklore and literature. *J Paediatr Child Health.* 2019 Nov;55(11):1295–1298. DOI: 10.1111/jpc.14615.
32. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, et al. Narcolepsy-cataplexy. II. Psychosocial consequences and associated psychopathology. *Archives of Neurology.* 1982; 39(3): 169–171. DOI: 10.1001/archneur.1982.00510150039009.
33. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA.* 1989; 262(11), 1479–1484. DOI: 10.1001/jama.262.11.1479.
34. Ohayon MM. Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: A comparison with the general population. *Sleep Medicine.* 2013; 14(6), 488–492. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.03.002.
35. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation

of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord.* 2011; 135(1–3):10–9. DOI: 10.1016/j.jad.2011.01.011.

36. Grigolon RB, Trevizol AP, Cerqueira RO, et al. Hypersomnia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of proportion. *Journal of affective disorders.* 2019; 246: 659–666. DOI: 10.1016/j.jad.2018.12.030.

37. Franklin JC, Ribeiro JD, Fox KR, et al. Risk factors for suicidal thoughts and behaviors: A meta-analysis of 50 years of research. *Psychol Bull.* 2017; 143(2):187–232. DOI: 10.1037/bul0000084.

38. Black J, Reaven NL, Funk SE, et al. The burden of narcolepsy disease (BOND) study: Health-care utilization and cost findings. 2014; *Sleep Medicine.* 15(5): 522–529. doi.org/10.1016/j.sleep.2014.02.001.

39. Kollar B, Siarnik P, Valovičová K, et al. Mood disorders in patients with hypersomnia: comparison of sleep-related breathing disorders versus narcolepsy. *Neuro Endocrinol Lett.* 2021; 42(6):395–402. PMID: 34713691.

40. Dauvilliers Y, Paquereau J, Bastuji H, et al. Psychological health in central hypersomnias: The French harmony study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2009; 80(6), 636–641. https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.161588.

41. Littlewood D, Kyle SD, Pratt D, et al. Examining the role of psychological factors in the relationship between sleep problems and suicide. *Clin Psychol Rev.* 2017; 54:1–16. DOI: 10.1016/j.cpr.2017.03.009.

42. Ong JC, Schuiling MD. CBT-I for patients with hypersomnia disorders. *Adapting Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia.* Academic Press. 2022; 115–133. doi.org/10.1016/B978-0-12-822872-2.00018-9.

43. Ong JC, Dawson SC, Mundt JM, et al. Developing a cognitive behavioral therapy for hypersomnia using telehealth: a feasibility study. *J Clin Sleep Med.* 2020; 16(12):2047–2062. DOI: 10.5664/jcsm.8750.

44. Tsai CW, Tai Y-M, Yang S-N. Suicidal Ideation, Quality of Life, and Psychometric Outcomes in Taiwanese Military Personnel with Subjective Hypersomnia or Insomnia. *Taiwanese Journal of Psychiatry.* 2020; 34 (4): 162. DOI: 10.4103/TPSY.TPSY_34_20

Информация об авторах:

Гольцман Кирилл Ефимович, младший научный сотрудник Научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; врач-невролог ООО «Клиника Основа-Дети»; врач-невролог ООО «Эпиджей»;

Бочкарев Михаил Викторович, к.м.н., научный сотрудник Научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств НЦМУ «Центр

персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Амелина Валерия Всеволодовна, к.п.н., доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена»; младший научный сотрудник Группы сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Губарева Ирина Дмитриевна, студент, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена»;

Свириев Юрий Дмитриевич, ведущий научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Goltsman Kirill E., Junior Researcher, Research Group of Hypersomnia and Sleep-Disordered Breathing, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Neurologist, LLC “OsNova Children’s Clinic”; Neurologist LLC “Epijey”;

Bochkarev Mikhail V., Ph.D., Researcher, Research Group of Hypersomnia and Sleep-Disordered Breathing, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Amelina Valeria V., Ph.D., Associate Professor Department of Clinical Psychology and Psychological Care, The Herzen State Pedagogical University of Russia; Junior Researcher, the Somnology Group of the Research Department of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Gubareva Irina D., Student, The Herzen State Pedagogical University of Russia;

Sviryaev Yuri D., Ph.D., Leading Researcher, Research Group of Hypersomnia and Sleep-Disordered Breathing, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-006.484:616-053.2-089

ВЗАИМОРАСПОЛОЖЕНИЕ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ И ТРАКТОВ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА КАК ПРЕДИКТОР ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИСХОДА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Низолин Д. В., Левчук А. Г., Ефимцев А. Ю., Ким А. В.

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

Контактная информация:

Низолин Дмитрий Владимирович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: dlarinskij@mail.ru

Статья поступила в редакцию 22.05.2024
и принята к печати 03.06.2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Большое количество публикаций указывает на значительную прогностическую значимость тотальной резекции опухолей головного мозга. Тем не менее, тотальное удаление опухолей функционально значимых областей по-прежнему представляет определенную трудность. В данном случае речь идет о необходимости сохранить не только корковые центры, но и заинтересованные участки белого вещества. В то же время ухудшение неврологического статуса после операции негативно сказывается на качестве жизни и также связано с более низкими показателями выживаемости. **Цель.** Изучить результаты хирургического лечения (функциональное состояние) педиатрических пациентов с глиомами низкой степени злокачественности с учетом взаимного расположения опухоли и пораженного тракта. **Материалы и методы.** Были оценены результаты лечения 13 педиатрических пациентов (в возрасте от 5 до 17 лет): 54 % мальчиков и 46 % девочек. Основные параметры наблюдения представлены в таблицах 1 и 2. Анализ данных проводился с использованием базового программного обеспечения. Ключевые показатели выражены в процентах. **Результаты.** В зависимости от расстояния до интересующего тракта, наблюдения были разделены на две группы: расстояние до 5 мм и более 5 мм. У пациентов первой группы ухудшение неврологического статуса после операции наблюдалось в 70 % случаев. У лиц второй группы неврологический дефицит не отмечался. У пациентов с инфильтрированными трактами ухудшение неврологического статуса наблюдалось в 50 % случаев. У пациентов с изолированными трактами неврологический статус не изменился.

Ключевые слова: кортикоспинальный тракт, низкоквалифицированные глиомы, трактография.

Для цитирования: Низолин Д.В., Левчук А.Г., Ефимцев А.Ю., Ким А.В. Взаиморасположение высокодифференцированных глиальных опухолей и трактов белого вещества как предиктор функционального исхода после хирургического лечения в педиатрической популяции. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024;4(3):255-261. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-255-261. EDN: JGJHFS

THE POSITION OF LOW GRADE GLIOMAS AND WHITE MATTER TRACTS AS A PREDICTOR OF FUNCTIONAL OUTCOME AFTER SURGICAL TREATMENT IN PEDIATRIC PATIENTS

Nizolin D. V., Levchuk A. G., Efimtsev A. Yu., Kim A. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nizolin Dmitry V.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: dlarinskij@mail.ru

Received 22 May 2024; accepted
03 June 2024.

ABSTRACT

Background. A large number of publications indicate the significant prognostic importance of total resection of brain tumors. Nevertheless, total removal of tumors from functionally significant areas still poses a certain difficulty. In this case, we are talking about the need to preserve not only the cortical centers, but also the interested tracts of white matter. At the same time, deterioration of the neurological status after surgery negatively affects the quality of life and is also associated with lower survival rates. **Objective.** To study the results of surgical treatment (functional status) of pediatric patients with low-grade gliomas, taking into account the relative location of the tumor and the affected tract. **Materials and methods.** The results of treatment of 13 pediatric patients (from 5 to 17 years old), 54 % boys and 46 % girls, were assessed. The main observation parameters are presented in tables 1 and 2. Data analysis was carried out using basic software. Key indicators are expressed as percentages. **Results.** Depending on the distance to the tract of interest, observations were divided into two groups: distance up to 5 mm. and more than 5 mm. In patients of the first group, deterioration of the neurological status after surgery was observed in 70 % of patients. In patients of the second

group, there was no deterioration in the neurological status. In patients with infiltrated tracts, deterioration in neurological status was observed in 50 % of cases. In patients with contained tracts, no deterioration in neurological status was observed.

Key words: corticospinal tract, low-grade gliomas, tractography.

For citation: Nizolin DV, Levchuk AG, Efimtsev AY, Kim AV. The position of low grade gliomas and white matter tracts as a predictor of functional outcome after surgical treatment in pediatric patients. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(3):255-261. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-255-261. EDN: JGJHFS

Список сокращений: ДТВ — диффузно-тензорная визуализация, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФА — фракционная анизотропия.

ВВЕДЕНИЕ

Большое число публикаций указывают на значительную прогностическую важность тотального удаления опухолей головного мозга. Тем не менее, тотальное удаление опухолей функционально значимых зон все еще представляет определенную сложность. В данном случае речь идет о необходимости сохранения не только корковых центров, но и заинтересованных трактов белого вещества. При этом ухудшение неврологического статуса после операции негативно влияет на качество жизни, а также связано с более низкими показателями выживаемости [1–3]. Улучшение результатов хирургического лечения опухолей функционально значимых зон связано с внедрением нейронавигации, прямой кортикальной и субкортикальной стимуляции, а также диффузно-тензорной визуализации (ДТВ). В последнее время появляется все больше сообщений о значимости ДТВ как метода предоперационного планирования и предиктора послеоперационного неврологического статуса. В нашей статье представлен анализ исходов хирургического лечения опухолей, расположенных в непосредственной близости от трактов белого вещества.

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ

В целях оптимизации краниотомии и планирования доступа к опухоли в каждом случае изображения магнитно-резонансной томографии

(МРТ), объединенные с данными ДТВ, загрузились в станцию нейронавигации (Medtronic HealthStation 9). В ходе операции в каждом случае применялись методики кортикальной и субкортикальной стимуляции. По мере приближения к заинтересованному тракту осуществлялась субкортикальная стимуляция с использованием монополярного стимулятора.

ЦЕЛЬ

Оценить результаты хирургического лечения (функциональный статус) пациентов детского возраста с низкоквалифицированными глиомами с учетом взаиморасположения опухоли и заинтересованного тракта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценены результаты лечения 13 пациентов детского возраста (от 5 до 17 лет): 54 % мальчиков и 46 % девочек. Основные параметры наблюдений представлены в таблицах 1 и 2. Анализ данных проведен с использованием базового программного обеспечения. Основные показатели выражены в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от расстояния между опухолью и заинтересованным трактом наблюдения были разделены на две группы: расстояние до 5 мм и более 5 мм. В первой группе ухудшение неврологического статуса после операции наблюдалось в 70 % случаев. Во второй группе послеоперационный неврологический дефицит не отмечался.

Таблица 1. Характеристика наблюдений

Table 1. Characteristics of observations

Случай, №	Пол	Возраст	Клиническая манифестация	Данные гистологического исследования	Локализация
1	М	16	Эпи. приступ	Ганглиоглиома, Grade I	Височная доля (доминантное полушарие)
2	М	9	Монопарез	Пилоцитарная астроцитомы, Grade I	Медиобазальная область
3	Ж	8	Головная боль	Пилоцитарная астроцитомы, Grade I	Прецентральная извилина
4	Ж	15	Монопарез	Пилоцитарная астроцитомы, Grade I	Прецентральная извилина, лобная доля
5	Ж	16	Гидроцефальный синдром	Пилоцитарная астроцитомы, Grade I	Медиобазальная область
6	М	15	Головная боль	Папиллярная глионейрональная опухоль, Grade I	Медиобазальная область
7	Ж	14	Монопарез	Пилоцитарная астроцитомы, Grade I	Медиобазальная область
8	М	13	Головная боль	Ганглиоглиома Grade I	Прецентральная извилина
9	Ж	7	Эпи. приступ	Пилоцитарная астроцитомы, Grade I	Постцентральная извилина
10	М	15	Головная боль	Пилоцитарная астроцитомы, Grade I	Медиобазальная область
11	М	5	Гемипарез	Олигодендроглиома	Медиобазальная область
12	М	12	Тремор в руке	Пилоцитарная астроцитомы, Grade I	Медиобазальная область
13	Ж	17	Головная боль	Ганглиоглиома Grade I	Теменная доля

У лиц с инфильтрированными трактами в 50 % случаев наблюдалось ухудшение неврологического статуса. Пациенты со смещенными трактами ухудшения неврологического статуса не демонстрировали.

Обсуждение

Известно, что глиальные опухоли преимущественно распространяются по трактам белого вещества и сосудам. В контексте планирования хирургического лечения данное утверждение имеет большое значение [5].

Выделяют несколько вариантов взаимодействия опухолей и трактов белого вещества: смещение трактов, отек, инфильтрация и прерывание (разрушение). Инфильтрированные и отечные тракты могут сохранять достаточную организацию и идентифицироваться с использованием DTI [1, 2]. Разрушенные тракты полностью утрачивают анизотропию и, как следствие, не идентифицируются. Оценка взаимодействия трактов и опухолей основана на величине фракционной анизотропии (ФА). Незначительное снижение ФА свидетельствует об интактном или перитуморально распо-

Таблица 2. Параметры взаиморасположения опухоли и заинтересованных трактов и функциональный статус**Table 2. Parameters of the mutual location of the tumor and the interested tracts and functional status**

Случай, №	Расстояние*	Взаимодействие с трактом	Заинтересованный тракт	НД в послеоперационном периоде	Время наблюдения (мес.)	Динамика НД в послеоперационном периоде
1	2	С	ДТ	Без ухудшения	18	-
2	0	И	КТ	Ухудшение	16	Улучшение
3	0	И	КТ	Без ухудшения	14	-
4	0	И	КТ	Ухудшение	10	Улучшение
5	3	С	КТ	Без ухудшения	18	-
6	7	С	КТ	Без ухудшения	13	-
7	0	И	КТ	Ухудшение	14	Улучшение
8	0	И	КТ	Без ухудшения	10	-
9	10	С	КТ	Без ухудшения	17	-
10	9	С	КТ	Без ухудшения	21	-
11	0	И	КТ	Ухудшение	7	Улучшение
12	0	И	КТ	Без ухудшения	5	-
13	3	И	КТ	Без ухудшения	3	-

* Расстояние между трактом и опухолью в мм.

Примечание: Взаимодействие с трактом: И — инфильтрация, С — смещение, НД — неврологический дефицит.

Заинтересованный тракт: ДТ — дугообразный тракт, КТ — кортикоспинальный тракт.

ложенном тракте, который может быть сохранен при хирургической интервенции. Значительное уменьшение ФА при сохранении направления встречается при расположении тракта в зоне вазогенного отека. Изотропная диффузия свидетельствует о полном разрушении тракта и делает невозможным его визуализацию. В этом случае при операции в области изотропии предельная осторожность при резекции опухоли необязательна [3]. Глиомы наиболее часто приводят к инфильтрации или прерыванию трактов белого вещества, как показано в исследовании, оценивающем клинический прогноз и результат хирургической интервенции с учетом взаиморасположения кортикоспинального тракта и опухоли [4, 6]. В нашем исследовании в большинстве наблюдений отмечалась инфильтрация трактов.

Трактография показывает значительное совпадение с прямой кортикальной стимуляцией (95 %), что также было подтверждено в нашем исследовании. Недостатки трактографии, такие как невозможность визуализации пересекающихся и расположенных в зоне отека трактов, можно преодолеть за счет использования диффузно-взвешенной визуализации с высоким угловым разрешением (HARDI) [9].

Медленный рост опухоли может приводить к реорганизации даже отдаленных от опухоли участков и компенсации важных функций, что значительно облегчает процесс восстановления в послеоперационном периоде [10]. В нашем исследовании у всех пациентов с ухудшением неврологического статуса после хирургического лечения отмечался частичный или полный регресс дефицита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расстояние между заинтересованным трактом и опухолью, а также тип взаимодействия являются важными предикторами неврологического статуса после хирургического лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Забродская Ю.М., Сидорин В.С., Николаенко М.С., Самочерных К.А. Опухолевая прогрессия диффузной срединной глиомы с альтерацией Н3 К27 от пилоцитарной астроцитомы до глиобластомы / Архив патологии. 2022. Т. 84, № 6. С. 40–46.
2. Хачатрян В.А., Самочерных К.А., Улитин А.Ю. Медуллобластома у детей (обзор литературы). Часть 2. Комплексное лечение. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2014. № 2(40). С. 68–80.
3. Сравнительный анализ стереотаксического и эндоскопического методов биопсии опухолей головного мозга (обзор литературы) / К. К. Куканов, А. А. Зрелов, К. А. Самочерных и др. // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2020. Т. 12, № 1. С. 64–70.
4. McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL, et al. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*. 2009; 65: 463–469, discussion 469–470. DOI: 10.1227/01.NEU.0000349763.42238.E9.
5. Aabedi AA, Young JS, Zhang Y, et al. Association of neurological impairment on the relative benefit of maximal extent of resection in chemoradiation-treated newly diagnosed isocitrate dehydrogenase wild-type glioblastoma. *Neurosurgery*. 2022; 90: 124–130. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001753.
6. De Witt Hamer PC, Klein M, Hervey-Jumper SL, et al. Functional outcomes and health-related quality of life following glioma surgery. *Neurosurgery*. 2021; 88: 720–732. DOI: 10.1093/neuros/nyaa365.
7. Witwer BP, Moftakhar R, Hasan KM, et al. Diffusion-tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm. *J Neurosurg*. 2002; 97:568–575.
8. Field AS, Alexander AL, Hasan KM, et al. Diffusion tensor MR imaging patterns in white matter tracts altered by neoplasm. Presented at the 10th meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine workshop on diffusion MRI biophysical issues, St. Malo, France, March 10–12, 2002.
9. Jellison BJ, Field AS, Medow J, et al. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Mar;25(3):356–69. PMID: 15037456; PMCID: PMC8158568.
10. Yu Q, Lin K, Liu Y, Li X. Clinical Uses of Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking Merged Neuronavigation with Lesions Adjacent to Corticospinal Tract: A Retrospective Cohort Study. *J Korean Neurosurg Soc*. 2020 Mar;63(2):248–260. DOI: 10.3340/jkns.2019.0046. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31295976; PMCID: PMC7054117.
11. Mickevicius NJ, Carle AB, Bluemel T, et al. Location of brain tumor intersecting white matter tracts predicts patient prognosis. *J Neurooncol*. 2015; 125:393–400. DOI: 10.1007/s11060-015-1928-5
12. Bello L, Castellano A, Fava E, et al. Intraoperative use of diffusion tensor imaging fiber tractography and subcortical mapping for resection of gliomas: technical considerations. *Neurosurg Focus*. 2010 Feb;28(2):E6. DOI: 10.3171/2009.12.FOCUS09240. PMID: 20121441.
13. Pak RW, Hadjiabadi DH, Senarathna J, et al. Implications of neurovascular uncoupling in functional magnetic resonance imaging (fMRI) of brain tumors. *J Cereb. Blood Flow Metab*. 2017; 37:3475–3487. DOI: 10.1177/0271678X17707398.
14. Weber MJ, Thompson-Schill SL. Functional neuroimaging can support causal claims about brain function. *J. Cogn. Neurosci*. 2010; 22: 2415–2416. DOI: 10.1162/jocn.2010.21461.
15. Kuhnt D, Bauer MHA, Egger J, et al. Fiber tractography based on diffusion tensor imaging compared with high-angular-resolution diffusion imaging with compressed sensing: initial experience. *Neurosurgery*. 2013; 72: 165–175. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318270d9fb
16. Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H. Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain*. 2007; 130: 898–914. <https://doi.org/10.1093/brain/awl300>

Информация об авторах:

Низолин Дмитрий Владимирович, аспирант, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ким Александр Вонгиевич, д.м.н., заведующий нейрохирургическим отделением для детей № 7, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Левчук Анатолий Геннадьевич, научный сотрудник НИО лучевой диагностики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Nizolin Dmitry V., graduate student, Almazov National Medical Research Centre;

Kim Alexander V., doctor of medical sciences, head of the neurosurgical department for children No. 7, Almazov National Medical Research Centre;

Efimtsev Alexander Yu., doctor of medical sciences, leading researcher in medical sciences, Almazov National Medical Research Centre;

Levchuk Anatoly G., researcher at the Research Institute of Radiation Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.832-006-053.2:617-089

ОПУХОЛИ С2 СПИННОМОЗГОВОГО НЕРВА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. ОБЗОР ПУБЛИКАЦИЙ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Самочерных Н. К., Сысоев К. В., Самочерных К. А.

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

Corresponding author:

Самочерных Никита Константинович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: neurosurgeon.spb@gmail.com

Статья поступила в редакцию 05.03.2024
и принята к печати 26.03.2024.

РЕЗЮМЕ

Новообразования С2 спинномозговых нервов являются редкими клиническими наблюдениями в детском возрасте. Удаление этих опухолей имеет ряд особенностей, связанных с их локализацией. В работе описан опыт лечения ребенка 17 лет с опухолью (шваннома) С2 спинального нерва. У пациента манифестация заболевания была связана с проявлениями компрессионной миелопатии на фоне обнаруженной по данным МРТ опухоли больших размеров на уровне С1-С2 позвонков с экстра-интраканальным распространением по типу «песочных часов». Несмотря на размеры опухоли и расположение интрадурального компонента вентрально от спинного мозга, выбранная тактика позволила минимизировать хирургическую травму и избежать неврологического дефицита при тотальном удалении новообразования.

Ключевые слова: опухоли С2 нерва, спинальные шванномы, хирургическое лечение.

Для цитирования: Самочерных Н.К., Сысоев К.В., Самочерных К.А. Опухоли С2 спинномозгового нерва в детском возрасте. Обзор публикаций и клинический случай из практики. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(3):262-267. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-262-267. EDN: ITEWLY

TUMORS FROM THE 2ND SPINAL NERVE IN CHILDHOOD. REVIEW OF PUBLICATIONS AND A CLINICAL CASE FROM PRACTICE

Samochernykh N. K., Sysoev K. V., Samochernykh K. A.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Контактная информация:

Samochernykh Nikita K.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: neurosurgeon.spb@gmail.com

Received 05 March 2024; accepted
26 March 2024.

ABSTRACT

Neoplasms of the C2 spinal nerves are rare clinical observations in childhood. The removal of these tumors has a number of features related to their localization. The paper describes the experience of treating a 17-year-old child with a tumor (schwannoma) of the C2 spinal nerve. In the patient, the manifestation of the disease was associated with manifestations of compression myelopathy against the background of a large tumor detected by MRI at the level of C1-C2 vertebrae with an extra-intracanal spread of the “hourglass” type. Despite the size of the tumor and the location of the intramural component ventrally from the spinal cord, the chosen tactics made it possible to minimize surgical trauma and avoid neurological deficit with total removal of the neoplasm.

Key words: spinal schwannomas, surgical treatment, tumors of C2 nerves.

For citation: Samochernykh NK, Sysoev KV, Samochernykh KA. Tumors from the 2nd spinal nerve in childhood. Review of publications and a clinical case from practice. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(3):262-267. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-262-267. EDN: ITEWLY

ВВЕДЕНИЕ

Спинальные шванномы составляют около 30 % первичных опухолей спинного мозга, из них примерно 20 % имеют экстра-интрадуральное распространение по типу «песочных часов» и в 5 % случаев располагаются на уровне С1-С2 сегментов спинного мозга [1–5]. Ряд особенностей, связанных с анатомическим строением С1-С2 позвонков и близкой локализацией позвоночной артерии, позволяют рассматривать эти новообразования отдельно [1, 6–11]. В основном они выявляются у взрослых [1–5, 12, 13] и крайне редко встречаются у детей [12].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

Пациент 17 лет поступил с жалобами на онемение пальцев левой кисти, нарастающую слабость в левых конечностях, нарушение походки. Длительность анамнеза — в течение месяца. При общем осмотре выявлен левосторонний гемипарез до 4 баллов, снижение глубоких рефлексов в верхних конечностях, повышение глубоких рефлексов в нижних конечностях. Данные МРТ указывали на наличие объемного образования на уровне С1-С2 позвонков паравертебрально справа с распространением в позвоночный канал по типу «песочных часов», компрессией спинного мозга и ствола головного мозга (рис. 1а). Было проведено хирургическое лечение: в положении на животе с поворотом головы влево выполнен парамедианный разрез в затылочно-шейной области, паравертебрально справа визуализировано патологическое образование в плотной капсуле, опухоль была выделена до основания на уровне расширенного С1-С2 междужкового промежутка справа (рис. 1а). Выполнялась гемилияминэктомия С1 позвонка, субокципитальная краниотомия. Опухоль располагалась экстрадурально с распространением в полость черепа кпереди от продолговатого мозга. Вскрывалась капсула опухоли, проводилось интракапсулярное удаление экстраканального компонента посредством ультразвуковой аспирации. Твердая мозговая оболочка вскрывалась Т-образным разрезом на уровне корешкового канала С2 нерва. Мобилизован и удален интраканальный компонент опухоли (рис. 1б). Новообразование удалено полностью (рис. 1в). Проводилась пластика дефекта твердой мозговой оболочки герметиком «Тахокомб». Гистологическое заключение — шваннома, Grade I. Продолжительность операции — 9 часов. Кровопотеря — 250 мл. В послеоперационном пе-

риоде у ребенка отмечен полный регресс неврологической симптоматики. По шкале JOA — 17 баллов. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки пребывания в стационаре.

ОБСУЖДЕНИЕ

Шванномы С1-С2 спинальных нервов встречаются в 5–12 % случаев всех опухолей спинальных нервов и чаще всего происходят из чувствительных корешков [6, 7, 12]. Важно отметить связь нейрофиброматоза с данной патологией [1, 13]. В основном эти новообразования выявляются у взрослых пациентов, средний возраст которых 50 лет [6–8, 11, 14]. В доступной нам литературе встретилось только одно описание лечения ребенка с экстрадуральной шванномой на уровне С5-С6 позвонков [12].

Клинические проявления опухолей С1-С2 нервов в основном связаны с компрессией шейного отдела спинного мозга, что приводит к расстройствам чувствительности, проводниковым и сегментарным двигательным нарушениям [6–8]. Вариативность симптомов зависит от степени сдавления спинного мозга и расположения опухоли. Отмечено, что зачастую новообразования выявляются уже при достижении ими крупных размеров, что, вероятно, связано с отсутствием как таковых межпозвонковых отверстий на уровне С1-С2 позвонков и достаточно широким междужковым промежутком на данном уровне [7, 11–13]. Учитывая эти особенности, при выборе костного доступа отдают предпочтение гемилияминэктомии [6, 7, 11–14], полугемилияминэктомии, а также методам без воздействия на костные структуры позвоночника [1, 6]. При тотальном удалении опухоли для большинства больных ожидается быстрый регресс неврологической симптоматики [6, 7, 9, 12–14]. Средний объем кровопотери при таких операциях, по данным литературы, составляет 50 мл, а средняя продолжительность — 180–210 минут.

В описываемом нами наблюдении опухоль представляла собой шванному С2 спинномозгового нерва, характеризовавшуюся экстрадуральным распространением в просвет позвоночного канала и заднюю черепную ямку. Капсула опухоли для интраканального компонента опухоли при этом была представлена дубликатурой твердой мозговой оболочки. Адекватным хирургическим доступом, в том числе при наличии вентрально расположенного компонента опухоли, как и описано в литературе, оказался задний срединный доступ. При этом использовался парамедианный разрез и ротация в скобе Мейфилда. Отсутствие сращений между опухолью и спинным мозгом, а также уменьшение

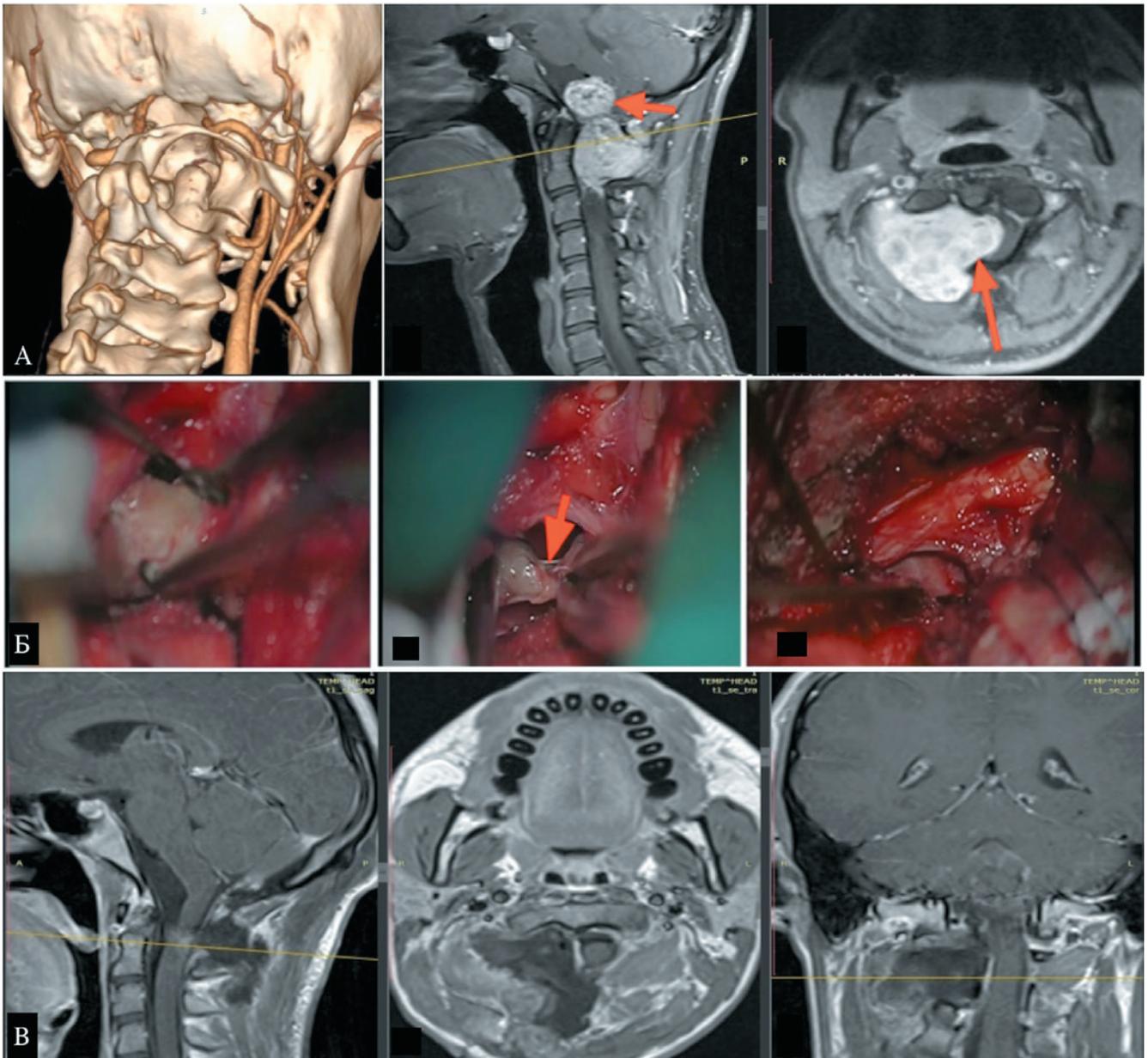


Рис. 1: а — 3D МСКТ реконструкция, отмечается расширение C1-C2 междужкового промежутка справа, деформация, атрофия от сдавления правых полудуг C1, C2 позвонков, на МРТ в режиме T1 с контрастным усилением в сагиттальной и аксиальной проекциях отмечается компрессия спинного мозга и ствола интраканальным компонентом опухоли (отмечено стрелками); б — удаление интраканальной части опухоли, стрелкой отмечен проксимальный отрезок C2 нерва с фрагментом опухоли; в — МРТ-контроль в режиме T1 с контрастным усилением в сагиттальной, аксиальной, коронарной проекциях.

Figure 1: a — 3D MSCT reconstruction, there is an expansion of the C1-C2 intervertebral space on the right, deformation, atrophy from compression of the right semicircles C1, C2 vertebrae, on MRI in T1 mode with contrast enhancement in sagittal and axial projections, compression of the spinal cord and trunk by the intracanal component of the tumor is noted (marked with arrows); b — removal of the intracanal part of the tumor, the arrow marks the proximal segment of the C2 nerve with a fragment of the tumor; c — MRI control in T1 mode with contrast enhancement in sagittal, axial, and coronary projections.

объема опухоли за счет УЗ-аспирации позволяют удалить вентральный компонент опухоли без неврологических выпадений [5–7, 11–15]. Из особенностей можно отметить, что при вовлечении венозных коллекторов, их компрессии и застое возникает обильное кровотечение (в нашем случае объемом до 250 мл) и необходим гемостаз, увеличивающий длительность операции (увеличение времени операции до 9 часов) [6, 9, 11]. При этом удалось избежать непосредственного контакта с позвоночной артерией [4]. Важно также отметить, что резекция С2-спинального нерва в ходе удаления опухоли не повлекла за собой потерю чувствительности. Это связано с анастомозами шейного сплетения, которые компенсируют утрату С2-корешка [1, 4, 6, 7]. В нашем наблюдении для пластики ТМО использовался «Тахокомб», описано также применение за тылочной фасции и других материалов [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спинальные шванномы С1-С2 сегментов рассматриваются как отдельная патология. В наших клинических наблюдениях отражены основные особенности данной патологии. Благодаря адекватному хирургическому доступу и дополнительным оперативным приемам, удалось выполнить тотальную резекцию опухоли, а также избежать повреждения функционально значимых невралных структур и магистральных сосудов, а также повреждения костных структур, обеспечивающих стабильность позвоночного столба. Удаление опухоли привело к быстрому регрессу неврологической симптоматики, что свидетельствует об эффективности хирургического лечения данной патологии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Goel A, Kaswa A, Shah A, et al. Extradural Interdural Surgical Approach for C2 Neurinomas—Report of an Experience with 50 Cases. *World Neurosurgery*. 2018;110:575–582. DOI:10.1016/j.wneu.2017.08.191.
- Seppala MT, Haltia MJ, Sankila RJ, et al. Long-term outcome after removal of spinal schwannoma: A clinicopathological study of 187 cases. *Journal of Neurosurgery*. 1995;83:621–626.
- Hori T, Takakura K, Sano K. Spinal neurinomas: Clinical analysis of 45 surgical cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1984;24:471–477.
- George B, Lot G. Neurinomas of the first two cervical nerve roots: A series of 42 cases. *Journal of Neurosurgery*. 1995;82:917–923. DOI:10.3171/jns.1995.82.6.0917.
- Kyoshima K, Uehara T, Koyama J, et al. Dumbbell C2 schwannomas involving both sensory and motor rootlets: report of two cases. *Neurosurgery*. 2003;53(2):436–439.
- Yu Y, Hu F, Zhang X, et al. Application of the Hemi-Semi-Laminectomy Approach in the Microsurgical Treatment of C2 Schwannomas. *Journal of Spinal Disorders and Techniques*. 2014;27(6):199–204. DOI:10.1097/bsd.0b013e318299f606.
- Maurya P, Singh K, Sharma V. C1 and C2 nerve sheath tumors: Analysis of 32 cases. *Neurology India*. 2009;57(1):31. DOI:10.4103/0028-3886.48810.
- Watanabe M, Sakai D, Yamamoto Y, et al. Upper cervical spinal cord tumors: review of 13 cases. *Journal of Orthopaedic Science*. 2009;14(2):175–181. DOI:10.1007/s00776-008-1309-4.
- Takami T, Yamagata T, Chokyu I, et al. Surgery of Spinal Nerve Sheath Tumors Originating From C1 or C2 of High Cervical Spine. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 2010;50(11):1044–1049. DOI:10.2176/nmc.50.1044.
- El-Sissy MH, Mahmoud M. C2 root nerve sheath tumors management. *Acta Neurochirurgica*. 2013;155(5):779–784. DOI:10.1007/s00701-013-1659-3.
- Wang, Z, Wang X, Wu H, et al. C2 dumbbell-shaped peripheral nerve sheath tumors: Surgical management and relationship with venous structures. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2016;151:96–101. DOI:10.1016/j.clineuro.2016.10.016.
- Pokharel A, Rao TS, Basnet P, et al. Extradural cervical spinal schwannoma in a child: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*. 2019;13(1):230. DOI:10.1186/s13256-019-2108-6.
- Goel A, Muzumdar D, Nadkarni T, et al. Retrospective analysis of peripheral nerve sheath tumors of the second cervical nerve root in 60 surgically treated patients. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2008;8(2):129–134. DOI:10.3171/spi/2008/8/2/129.
- Dehcordi SR, Marzi S, Ricci A, et al. Less invasive approaches for the treatment of cervical schwannomas: our experience. *European Spine Journal*. 2011;21(5):887–896. DOI:10.1007/s00586-011-2118-6.
- McCormick PC. Surgical management of dumbbell tumors of the cervical spine. *Neurosurgery*. 1996;38:294–300.

Информация об авторах:

Самочерных Никита Константинович, врач-нейрохирург, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сысоев Кирилл Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Самочерных Константин Александрович, д.м.н., профессор РАН, ведущий научный сотрудник, директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Samochnykh Nikita K., neurosurgeon, Almazov National Medical Research Centre;

Sysoev Kirill V., MD, PhD, senior researcher, Almazov National Medical Research Centre;

Samochnykh Konstantin A., DMSc, PhD, professor of the RAS, leading researcher, director Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 577.121:615.32

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПОДГОТОВКИ ПРОБ ДЛЯ НЕЦЕЛЕВОГО МЕТАБОЛОМНОГО АНАЛИЗА АДГЕЗИВНЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР

Кессених Е. Д., Мигунова М. А., Кривошеина М. И., Мурашко Е. А.

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:

Кессених Елизавета Дмитриевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия,
197341.
E-mail: kessenikh_ed@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 07.05.2024
и принята к печати 28.05.2024.

РЕЗЮМЕ

Метаболомика представляет собой количественный и качественный анализ максимально полного набора метаболитов, присутствующих в клетках, биологических жидкостях и тканях, с использованием хемометрического и статистического анализа различий между метаболомами исследуемых групп. Надежность полученных аналитических данных и, как следствие, достоверная биологическая интерпретация результатов метаболомного исследования обусловлены выбором надлежащих процедур преаналитического этапа.

В обзоре представлены общие рекомендации по планированию и организации нецелевого метаболомного исследования с использованием адгезивных клеточных культур. Рассмотрены основные стратегии оптимизации процедуры подготовки проб к анализу и выбора условий культивирования клеточных культур, отбора проб, снижения метаболической активности и экстракции метаболитов.

Ключевые слова: адгезивная клеточная культура, метаболомика, нормализация, подавление метаболизма, пробоподготовка, экстракция метаболитов.

Для цитирования: Кессених Е.Д., Мигунова М.А., Кривошеина М.И., Мурашко Е.А. Аналитические подходы подготовки проб для нецелевого метаболомного анализа адгезивных клеточных культур. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024;4(3):268-275. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-268-275. EDN: IJWRSN

UNTARGETED METABOLOMIC ANALYSIS OF ADHERENT CELL CULTURES: GENERAL RECOMMENDATIONS FOR SAMPLE PREPARATION

Kessenikh E. D., Migunova M. A., Krivosheina M. I., Murashko E. A.

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

Corresponding author:

Kessenikh Elizaveta D.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197314.
E-mail: kessenikh_ed @almazovcentre.ru

Received 07 May 2024; accepted 28 May 2024.

ABSTRACT

Metabolomics is a comprehensive quantitative and qualitative analysis of metabolites in biological specimens (cells, biological fluids and tissues). It includes chemometric and statistical analysis of metabolomic data to assess group-wise differences. The reliability of the analytical data and the biological meaningful results of the metabolomics study are determined by the selection of appropriate procedures of sample preparation.

The review outlines general recommendations for planning and organizing untargeted metabolomics studies of adherent cell cultures. The main strategies and procedures for optimization of sample preparation and selection of culture conditions, sampling, metabolism quenching and metabolite extraction are considered.

Key words: adherent cell culture, metabolite extraction, metabolomics, normalization, quenching, sample preparation.

For citation: Kessenikh ED, Migunova MA, Krivosheina MI, Murashko EA. Untargeted metabolomic analysis of adherent cell cultures: general recommendations for sample preparation. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(3):268-275. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-268-275. EDN: IJWRSN

ВВЕДЕНИЕ

Метаболомика представляет собой аналитический метод исследования малых молекул метаболитов (< 1500 Да), присутствующих в исследуемой биологической системе. Использование такого подхода подразумевает высокопроизводительный скрининговый анализ, результатом которого является информация о метаболическом профиле, биохимических путях метаболизма и их изменениях при различных патологиях, воздействиях окружающей среды, лекарственных средств или токсинов.

Объектами метаболомного биомедицинского анализа могут служить образцы клеточных культур, биологических жидкостей, тканей, выдыхаемого воздуха людей и лабораторных животных, что предъявляет определенный ряд требований к планированию и проведению таких исследований [1]. Высокая гетерогенность и, зачастую, ограниченное количество клинических образцов или образцов животного происхождения может вносить дополнительные ограничения на обработку массивов метаболомных данных и дальнейшую интерпретацию полученных результатов.

Во многом эту проблему можно решить за счет использования культивируемых клеток млекопитающих. Клеточная культура обеспечивает контролируемую модель функций и характеристик определенного типа клеток. Образцы клеточных культур можно стандартизировать и контролировать на предмет однородности, а планирование и организация эксперимента позволяют предусмотреть необходимое количество образцов контроля качества и биологических повторов, а также в более гибкой форме осуществить получение необходимого материала для подтверждения данных предварительной гипотезы нецелевого метаболомного исследования [2]. Метаболомика клеточных культур позволяет получить информацию о внутриклеточном метаболизме и дает представление о фундаментальных клеточных процессах в различных условиях.

Метаболомный анализ включает в себя несколько последовательных этапов, объединенных в единый рабочий процесс:

- Планирование метаболомного исследования, которое включает в себя постановку гипотезы и составление дизайна эксперимента. На данном этапе осуществляется выбор подходящей модельной клеточной линии, условий ее культивирования и возможных аналитических подходов;

- Биоаналитический этап заключается в постановке эксперимента и осуществлении инструментального анализа биологических образцов. Это подразумевает культивирование клеток в выбран-

ных условиях и отбор биологических образцов и культуральной среды в количестве, достаточном для эндо- и экзотаболомного анализа; подавление метаболизма, снижение ферментативной активности и фиксацию метаболома (quenching); экстракцию метаболитов и непосредственно инструментальный метаболомный анализ;

- Хемометрический этап заключается в статистической обработке полученных данных, предварительной обработке и анализе данных;

- Биохимическая интерпретация данных и валидация результатов.

В зависимости от поставленной задачи и сформулированной биологической гипотезы в рамках метаболомного исследования могут быть применены различные аналитические стратегии — целевой или нецелевой метаболический анализ, метаболическое и метаболомное профилирование, а также получение метаболических «отпечатков пальцев» [3].

Так, для количественного или полуквантитативного определения ограниченного числа метаболитов используется селективная подготовка биологических образцов в рамках целевого анализа. Такой подход позволяет обеспечить низкие пределы обнаружения аналитов и увеличить точность их определения.

Нецелевое метаболическое профилирование заключается в количественном и качественном анализе биологических образцов, который описывает закономерности метаболизма ряда метаболитов, принадлежащих к одному классу химических соединений или метаболическому пути. В этом случае исследуемые группы аналитов могут быть селективно экстрагированы из состава биологического образца.

С целью быстрого скрининга биологических образцов и их последующей классификации применяются метаболические «отпечатки пальцев». В рамках этого анализа используется простая нецелевая подготовка проб к анализу и не осуществляется количественная или качественная оценка метаболитов.

Метаболомное профилирование подразумевает количественный (абсолютный или относительный) и качественный анализ максимально полного числа метаболитов, присутствующих в биологической системе (клетках, биологических жидкостях, тканях).

КЛЕТОЧНЫЕ КУЛЬТУРЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В МЕТАБОЛОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Выбор модельной клеточной культуры во многом обоснован целями и задачами метаболомного

исследования. В роли объекта исследования могут выступать первичные клеточные культуры, источником которых являются органы, ткани или клетки, непосредственно извлеченные из организма. Они в полной мере сохраняют большинство фенотипических характеристик и представляют собой модель *in vitro* для изучения метаболических и биохимических путей конкретной ткани и регуляторных механизмов [4].

Различные онкогенные и неонкогенные клеточные линии являются более универсальной и стабильной моделью для метаболомных исследований по сравнению с первичными клеточными культурами. Их характеризует высокая доступность, практически неограниченная продолжительность жизни, стандартизированные условия культивирования или стабильный фенотип, не зависящий от характеристик донора. Отдельного внимания заслуживает направление онкометаболомики опухолевых клеточных линий, получившее широкое распространение в изучении метаболических изменений, сопровождающих прогрессирование опухоли, и ее реакций на условия окружающей среды и лекарственные препараты [4].

Использование клеточных линий, культивируемых в контролируемых и стабильных условиях, позволяет добиться снижения биологической изменчивости по сравнению с изменчивостью, наблюдаемой на животных моделях и людях. С целью уменьшения систематических ошибок, повышения статистической точности результатов и снижения влияния случайных факторов внешней среды метаболомное исследование включает в себя обязательные этапы рандомизации образцов, использование биологических, технических и аналитических повторов и применение образцов контроля качества.

Биологическими повторами являются образцы клеточной культуры, выращенные независимо друг от друга и в одинаковых условиях и подвергшиеся одним и тем же этапам подготовки проб к последующему анализу. Для обеспечения точности измерений в метаболомике клеточных культур необходимо использование как минимум трех технических повторов, которые представляют собой разные аликвоты клеток, собранные из одной и той же культуральной колбы, чашки или лунки (биологического повтора) [5].

В нецелевом исследовании образцы контроля качества представляют собой пулированные аликвоты экспериментальных образцов, которые также подвергаются всем этапам подготовки проб к анализу.

ПРЕАНАЛИТИЧЕСКИЙ ЭТАП МЕТАБОЛОМНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР

Преаналитический этап метаболомного исследования клеток состоит из культивирования клеточной культуры, отбора образцов, остановки ферментативной активности, подавления метаболизма и фиксации метаболома, экстракции метаболитов и других процедур очистки и концентрирования биологических образцов [4, 6, 7].

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ КЛЕТОК

Условия культивирования клеток существенно влияют на их метаболизм, что, в свою очередь, приводит к необходимости их оптимизации, как одной из самых серьезных задач метаболомики клеточных культур. Состав культуральной среды (питательные вещества, факторы роста, сыворотка животного происхождения, добавки) является основным фактором, определяющим рост клеток; любое изменение состава среды может привести к изменениям внутриклеточных и внеклеточных профилей метаболитов. Использование неоптимальных составов сред для клеточных линий влияет на все стадии их культивирования и в конечном счете может привести к изменениям в метаболомном профиле, по сравнению с теми же линиями, выращенными в оптимизированных условиях [4, 5].

В работе [8] был проведен сравнительный анализ клеточной культуры HepG2 с низкой и высокой плотностью клеток в зависимости от различных фаз роста и выявлены различия в профилях метаболитов для субконфлюэнтных (низкая плотность, высокий индекс пролиферации) или конфлюэнтных (высокая плотность, остановка роста) образцов. Возраст клеточных культур (выраженный в количестве пассажей) также может быть фактором, влияющим на клеточный метаболом [9]. Таким образом, эти параметры можно отнести к дополнительным факторам, требующим особого внимания и оказывающим влияние на полученные данные и их последующую биологическую интерпретацию.

Стандартизация условий культивирования в рамках метаболомного исследования с учетом каждого из перечисленных факторов позволяет повысить воспроизводимость полученных данных и обеспечить стабильность фенотипа. Правильный план эксперимента имеет решающее значение для минимизации влияния этих переменных на конечные результаты метаболомного эксперимента.

ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦОВ КЛЕТОК К МЕТАБОЛОМНОМУ АНАЛИЗУ

Подготовка биологических образцов к анализу является ключевым этапом в любом метаболомном исследовании. Использование клеточных культур зачастую требует более сложных процедур пробоподготовки по сравнению с использованием биологических жидкостей (кровь, моча, ликвор).

Отбор образцов клеточных культур зависит от вида исследуемых клеток, типа клеточной культуры (адгезивные или суспензионные) и включает в себя разделение исследуемого образца для анализа внутриклеточных (эндометаболом) и внеклеточных (экзометаболом) метаболитов. К данному этапу предъявляется требование сохранения целостности клеток до завершения их разделения с питательной средой [4, 10].

В случае использования суспензионных культур стадия отделения питательной среды от клеточного материала может быть осуществлена с помощью центрифугирования или фильтрации. Отделение клеток адгезивных культур от поверхности культурального сосуда выполняется либо за счет ферментативных реакций с использованием растворов трипсина, либо механически с помощью скребков для клеток. Процедура сбора клеток должна быть основана на обеспечении постоянства состава биологического образца и предотвращении возможных искажений полученных результатов за счет деградации целевых компонентов. Несмотря на широкое использование трипсина для отделения адгезивных клеток от поверхности культуральных сосудов, в некоторых исследованиях сообщалось о возможности повреждения клеточных мембран [11], утечки метаболитов и снижения их концентрации при сборе клеток таким путем.

В работе [12] авторами был предложен метод, позволяющий проводить сбор клеток, прекращение метаболической активности и экстракцию метаболитов в рамках единой процедуры соскабливания адгезивных клеток в охлажденном экстракционном растворителе (80 % водном растворе метанола).

В рамках процедуры отбора важным этапом является нормализация биологических образцов для дальнейшего метаболомного исследования, которая должна проводиться независимо в каждом биологическом повторе клеточной культуры (культуральной колбе, чашке или лунке). С этой целью был предложен ряд различных методов, включая подсчет клеток [13, 14], оценку концентрации белка или ДНК [15, 16], а также специфические метаболитические маркеры [9]. Наиболее распространен-

ным методом нормализации образца адгезивной клеточной культуры является подсчет количества клеток с использованием параллельной независимой пробы. Такой подход обусловлен деструктивным характером сбора и возможной потерей внутриклеточных метаболитов, возникающей при трипсинизации клеток [1].

Дополнительным шагом подготовки образцов клеточных культур при разделении внутри- и внеклеточных метаболитов является промывка клеток перед последующей процедурой снижения ферментативной активности и подавления метаболизма. Эта процедура позволяет предотвратить загрязнение пробы компонентами питательной среды, однако приводит к увеличению риска потери целевых компонентов образца за счет неспецифической утечки или секреции [10]. Фосфатно-солевой буфер или 0,9 % охлажденный водный раствор NaCl представляют собой изотонические растворы, которые вызывают меньшую утечку аналитов через клеточную мембрану, не повреждают целостность клетки и эффективно замедляют превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в аденозиндифосфат (АДФ) и аденозинмонофосфат (АМФ), тем самым уменьшая потерю внутриклеточных метаболитов по сравнению с другими растворителями, такими как метанол [1, 17].

Целесообразность использования этапа промывки образцов клеточных культур должна быть оценена исходя из задач метаболомного исследования, что обусловлено увеличением рисков повреждения клеток и искажения конечных результатов. Однако даже остаточные количества питательной среды могут внести существенные изменения в метаболомный профиль.

ПОДАВЛЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА, СНИЖЕНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ И ФИКСАЦИЯ МЕТАБОЛОМА (QUENCHING)

Первым необходимым шагом процедуры подготовки проб к метаболомному анализу является быстрая остановка ферментативной активности, подавление метаболизма и фиксация метаболома. Подавление клеточной активности является критической проблемой для определения экзо- и эндометаболизма. Метаболические профили должны быть воспроизводимы и отражать физиологическое состояние клеток на момент отбора проб [4].

Общие стратегии фиксации метаболома обычно основаны на быстром изменении условий окружающей среды (температуры и pH). Повышение температуры приводит к эффективному прекращению

метаболизма за счет денатурации ферментов, в том время как понижение температуры направлено на замедление метаболических реакций [10]. Наиболее легко осуществимым способом подавления ферментативной активности является быстрое замораживание биологических образцов с использованием жидкого азота [6]. Добавление ледяных смесей органических растворителей (50 % водный раствор ацетонитрила, метанол, смесь метанола и воды в соотношении 80:20, смесь ацетонитрила и воды в соотношении 70:30) к клеточному осадку также представляет собой эффективный метод снижения метаболической активности в сочетании с процедурой экстракции целевых компонентов биологического образца. В этом случае в рамках единой процедуры в короткий промежуток времени удается снизить ферментативную активность и предотвратить деградацию целевых компонентов, а также разрушить клеточные мембраны и эффективно извлечь метаболиты [4, 18].

ЭКСТРАКЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ

Выбор оптимальной процедуры экстракции из биологической матрицы основывается на необходимости обнаружения как можно большего количества метаболитов при наименьшем количестве манипуляций, которые могут привести к химической или физической деградации аналитов, внести изменения в конечный результат и быть возможной причиной систематических ошибок.

Это требование создает серьезную проблему при разработке процедур экстракции метаболитов, поскольку любой метод экстракции селективен в отношении определенных химических классов молекул. Таким образом, экстракция метаболитов может привести к значительной потере отдельных компонентов исследуемого образца [5].

Так, для задач целевой метаболомики в качестве процедуры экстракции метаболитов предпочтение отдается тем растворителям, которые избирательно и эффективно извлекают определенный класс химических соединений из биологической матрицы. В то же время, в рамках нецелевого подхода применяются неселективные процедуры, позволяющие извлекать как можно большее количество различных метаболитов.

Внутриклеточные метаболиты обычно экстрагируются охлажденными органическими растворителями (хлороформ, метанол, ацетонитрил и их смеси) или их водными растворами при различных температурных условиях [4].

В работе [17] авторами в рамках сравнительного метаболомного исследования клеточной линии

СНО было установлено, что использование ацетонитрила в качестве экстрагента показало высокую эффективность извлечения целевых полярных компонентов из исследуемых клеток.

Эффективность извлечения метаболитов из биологической матрицы зависит не только от используемых растворителей, но и от полного разрушения клеток во время экстракции, что может быть достигнуто за счет цикла замораживания/оттаивания, обработки ультразвуком или гомогенизации механическим способом с последующей фильтрацией и центрифугированием образцов.

В качестве дополнительных аналитических методов подготовки проб к анализу стоит отметить процедуры очистки полученных экстрактов перед его проведением. Такими методами являются жидкость-жидкостная экстракция, твердофазная экстракция и твердофазная микроэкстракция с последующим концентрированием образцов досуха под током азота и перерастворением в растворителе, совместимом с выбранным аналитическим методом [4].

В рамках метаболомных исследований используются такие аналитические методы, как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС), газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХМС), проточно-инжекционный масс-спектрометрический анализ (FIA-MS) и капиллярный электрофорез (КЭ-МС). Использование сочетаний различных аналитических платформ, алгоритмов идентификации и различных баз данных позволяет охватить как можно большее количество детектируемых метаболитов и избежать систематической ошибки в отношении конкретных химических классов [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболом как совокупность метаболитов можно считать конечной точкой клеточной активности, отражающей вклад вышестоящих биологических регуляторных процессов, генома, эпигенома, транскриптома и протеома, а также факторов окружающей среды, и, тем самым, связывающей генотип с фенотипом. Выбор наиболее подходящей клеточной модели, условий культивирования, методов снижения метаболической активности, процедуры отбора и подготовки проб к анализу, а также метода аналитического определения метаболитов обуславливается поставленными целями и задачами и определяет успешность всего метаболомного исследования. Несмотря на все многообразие аналитических подходов для решения поставленных

задач, обеспечение достоверности полученных результатов может быть реализовано лишь за счет тщательной оптимизации и стандартизации всех описанных выше этапов.

Разработка универсальных метаболомных протоколов для исследования клеточных культур позволит значительно улучшить воспроизводимость данных, полученных исследователями с использованием различных аналитических платформ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

- Hayton S, Trengove RD, Maker GL. Sample Preparation and Reporting Standards for Metabolomics of Adherent Mammalian Cells. In: D'Alessandro, A. Ed. High-Throughput Metabolomics. Methods in Molecular Biology. Humana/New York/NY. 2019:1978.
- Čuperlović-Culf M. Metabolomics in Animal Cell Culture. *Animal Cell Culture*. 2014;615–646.
- Koek MM, Jellema RH, van der Greef J, et al. Quantitative metabolomics based on gas chromatography mass spectrometry: status and perspectives. *Metabolomics*. 2011;7:307–328.
- León Z, García-Cañaveras JC, Donato MT, Lahoz A. Mammalian cell metabolomics: experimental design and sample preparation. *Electrophoresis*. 2013; Oct;34(19):2762–75.
- Cuperlović-Culf M, Barnett DA, Culf AS, et al. Cell culture metabolomics: applications and future directions. *Drug Discov Today*. 2010; Aug;15(15–16):610–21.
- Zhang A, Sun H, Xu H, et al. Cell metabolomics. *OMICS*. 2013; Oct;17(10):495–501.
- Artati A, Prehn C, Adamski J. LC-MS/MS-Based Metabolomics for Cell Cultures. In: Mandenius CF, Ross J. ed. Cell-Based Assays Using iPSCs for Drug Development and Testing. Methods in Molecular Biology. Humana/New York/NY. 2019:1994.
- Miccheli AT, Miccheli A, Di Clemente R, et al. NMR-based metabolic profiling of human hepatoma cells in relation to cell growth by culture media analysis. *Biochim Biophys Acta*. 2006; Nov;1760(11):1723–31.
- Ruiz-Aracama A, Peijnenburg A, Kleinjans J, et al. An untargeted multi-technique metabolomics approach to studying intracellular metabolites of HepG2 cells exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *BMC Genomics*. 2011; 12: 251.
- Wahrheit J, Heinzle E. Quenching Methods for the Analysis of Intracellular Metabolites. *Methods in Molecular Biology*. 2013; 211–221.
- Batista U, Garvas M, Nemeš M, et al. Effects of different detachment procedures on viability, nitroxide reduction kinetics and plasma membrane heterogeneity of V-79 cells. *Cell Biol Int*. 2010; 34 (6):663–668.
- Dettmer K, Nürnberger N, Kaspar H, et al. Metabolite extraction from adherently growing mammalian cells for metabolomics studies: optimization of harvesting and extraction protocols. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2010; 399(3):1127–1139.
- Hutschenreuther A, Kiontke A, Birkenmeier G, et al. Comparison of extraction conditions and normalization approaches for cellular metabolomics of adherent growing cells with GC-MS. *Analytical Methods*. 2012; 4(7): 1953.
- Cao B, Aa J, Wang G, et al. GC-TOFMS analysis of metabolites in adherent MDCK cells and a novel strategy for identifying intracellular metabolic markers for use as cell amount indicators in data normalization. *Anal Bioanal Chem*. 2011; Jul;400(9):2983–93.
- Muschet C, Möller G, Prehn C, et al. Removing the bottlenecks of cell culture metabolomics: fast normalization procedure, correlation of metabolites to cell number, and impact of the cell harvesting method. *Metabolomics*. 2016; 12(10):151.
- Silva LP, Lorenzi PL, Purwaha P, et al. Measurement of DNA concentration as a normalization strategy for metabolomic data from adherent cell lines. *Anal Chem*. 2013; Oct 15;85(20):9536–42.
- Dietmair S, Timmins NE, Gray PP, et al. Towards quantitative metabolomics of mammalian cells: Development of a metabolite extraction protocol. *Analytical Biochemistry*. 2010; 404(2):155–164.
- Halama A. Metabolomics in cell culture — A strategy to study crucial metabolic pathways in cancer development and the response to treatment. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2014;564:100–109.

Информация об авторах:

Кессених Елизавета Дмитриевна, научный сотрудник НИЛ метаболомного и метаболического профилирования НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мигунова Маргарита Александровна, лаборант-исследователь НИЛ метаболомного и метаболического профилирования НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кривошеина Мария Игоревна, лаборант-исследователь НИЛ метаболомного и метаболического профилирования НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр

персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мурашко Екатерина Александровна, к.х.н., заведующий НИЛ метаболомного и метаболического профилирования НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры математики и естественнонаучных дисциплин Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Kessenikh Elizaveta D., researcher, Laboratory of metabolomic and metabolic profiling, Research Centre of unknown, rare and genetically determined diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Migunova Margarita A., research assistant, Laboratory of metabolomic and metabolic profiling, Research Centre of unknown, rare and genetically determined diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Krivosheina Maria I., research assistant, Laboratory of metabolomic and metabolic profiling, Research Centre of unknown, rare and genetically determined diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Murashko Ekaterina A., Ph.D, head of laboratory, Laboratory of metabolomic and metabolic profiling, Research Centre of unknown, rare and genetically determined diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-002.77

БОЛЕЗНЬ БЕХЧЕТА: ИСТОРИЯ ПРО ТО, КАК ОДНА РЕДКАЯ БОЛЕЗНЬ ЗАМАСКИРОВАЛАСЬ ПОД ДРУГУЮ РЕДКУЮ БОЛЕЗНЬ

Манто И. А.¹, Шигина Е. А.²

¹ Клиника Фомина, Москва, Россия

² Клиника «Александрия», Нижний Новгород, Россия

Контактная информация:

Манто Ирина Александровна,
Клиника Фомина,
Мичуринский пр., 15А, Москва, Россия,
119192.
E-mail: irina.manto@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 17.05.2024
и принята к печати 31.05.2024.

РЕЗЮМЕ

Болезнь Бехчета — редкое многофакторное системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии. Наиболее характерными симптомами являются афты слизистой полости рта и гениталий, увеиты, кожные проявления (псевдофолликулит и узловатая эритема). Несколько реже манифестируют поражения сердечно-сосудистой системы, суставов, желудочно-кишечного тракта, нервной системы. Диагноз устанавливается клинически на основании критериев, так как специфических методов диагностики не существует. Вариабельность клинической картины, доминирование в ней симптомов, которые не ассоциируются с ревматологическими, а также низкая осведомленность о заболевании во врачебном сообществе приводят к выраженной задержке постановки диагноза. Пациенты годами могут наблюдаться с неверным диагнозом и получать необоснованную терапию, при этом продолжая страдать от своего заболевания.

В данной статье представлен клинический случай болезни Бехчета, симптомы которой изначально были расценены как проявления первичного иммунодефицита.

Ключевые слова: аутовоспаление, афтозный стоматит, афты, болезнь Бехчета, иммунодефицит, фурункулы.

Для цитирования: Манто И.А., Шигина Е.А. Болезнь Бехчета: история про то, как одна редкая болезнь замаскировалась под другую редкую болезнь. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(3):276-281. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-276-281. EDN: HWYFWY

BEHCET'S DISEASE: A CLINICAL CASE OF HOW ONE UNCOMMON DISEASE WAS MISDIAGNOSED AS ANOTHER UNCOMMON DISEASE

Manto I. A.¹, Shigina E. A.²

¹ Fomin Clinic, Moscow, Russia

² Alexandria Clinic, Nizhny Novgorod, Russia

Corresponding author:

Manto Irina A.,
Fomin Clinic,
Michurinsky ave., 15A, Moscow, Russia,
119192.
E-mail: irina.manto@yandex.ru

Received 17 May 2024; accepted 31 May 2024.

ABSTRACT

Behcet's disease is a rare, multifactorial, systemic inflammatory disease of unknown etiology. Oral and genital ulcers, uveitis, and cutaneous lesions (pseudofolliculitis and erythema nodosum) are its most common manifestations. Less frequent manifestations include lesions of the cardiovascular, joint, gastrointestinal, and nervous systems. There are no specific diagnostic tests for Behcet's, and the diagnosis is established based on revealed clinical criteria. Due to the variability in clinical presentation, the predominance of non-rheumatic symptoms, and the lack of awareness among physicians, there is often a delay in diagnosis. This can lead to misdiagnosis and unnecessary treatment for patients.

This article presents a clinical case of Behcet's disease, which was initially diagnosed as primary immunodeficiency.

Key words: aphthae, aphthous stomatitis, autoinflammation, Behcet's disease, furuncles, immunodeficiency.

For citation: Manto IA, Shigina EA. Behcet's disease: a clinical case of how one uncommon disease was misdiagnosed as another uncommon disease. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(3):276-281. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-3-276-281. EDN: HWYFWY

Список сокращений: ББ — болезнь Бехчета.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов всех типов. Болезнь Бехчета впервые была описана в 1937 году турецким дерматологом Hulusi Behçet как заболевание, проявляющееся тремя симптомами: рецидивирующий афтозный стоматит, афты половых органов и увеиты [1]. На сегодняшний день известно, что это системное заболевание, поражающее кожу и слизистые оболочки, глаза, суставы, кровеносные сосуды, легкие, центральную нервную систему и желудочно-кишечный тракт. Для болезни характерно хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями. [2]

ББ — это редкое заболевание. По подсчетам исследователей, суммарная распространенность ББ во всем мире составляет 10,3 случая на 100 000 населения. Показатели распространенности сильно варьируются в зависимости от территориальной принадлежности: самые высокие показатели в странах, лежащих вдоль маршрута Великого шелкового пути (Средиземноморье и Дальний Восток) [3].

Заболевание обычно дебютирует на третьем и четвертом десятилетиях жизни [4]. В эндемич-

ных регионах ему подвержены представители обоих полов в равной степени, однако для молодых пациентов мужского пола характерно более тяжелое течение заболевания [4, 5].

Точные этиология и патогенез на сегодняшний день до конца не известны. Предполагается, что ББ развивается вследствие влияния инфекционных агентов или еще неопределенных факторов окружающей среды на человека с генетической предрасположенностью [5, 6]. Считается, что носительство гена HLA-B51 является одним из главных факторов риска развития заболевания [7]. С точки зрения патогенеза, ББ имеет как черты аутоиммунного, так и аутовоспалительного заболевания. Считается, что активация врожденной иммунной системы происходит под влиянием факторов внешней среды (неспецифическая травма или различные инфекционные агенты). Повышенная активация нейтрофилов, моноцитов приводит к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли (TNF). В пользу активации адаптивной иммунной системы свидетельствуют имеющиеся данные об олигоклональной экспансии Т-клетками типа Th1 и Th17 (рис. 1) [8–10].

Клинические проявления ББ разнообразны. У пациентов могут наблюдаться поражения кожи и слизистых, сердечно-сосудистой системы, оф-



Рис. 1. Предположительный патогенез болезни Бехчета [10]

Figure 1. The presumed pathogenesis of Behcet's disease [10]

Таблица 1. Международные критерии для диагностики болезни Бехчета [13]**Table 1. The International Criteria for Behçet's Disease — ICBD [13]**

Признак	Количество баллов
≥ 4 баллов указывает на наличие ББ	
Поражение глаз	2
Язвы гениталий	2
Язвы в ротовой полости	2
Поражения кожи	1
Неврологические проявления	1
Сосудистые проявления	1
Положительный тест патергии*	1

* Тест патергии не является обязательным. Однако при проведении тестирования за положительный результат может быть присвоен один дополнительный балл.

тальмологические и неврологические симптомы. Также в воспалительный процесс могут вовлекаться суставы и желудочно-кишечный тракт [2]. Рецидивирующий афтозный стоматит является самым ранним симптомом и наблюдается более чем у 95 % больных [8, 11]. Для ББ характерны частые рецидивы афтозного стоматита. Афты могут быть одиночными или множественными, наиболее характерная локализация — передние отделы ротовой полости. У 60–90 % пациентов обнаруживаются язвы гениталий [4, 6, 11].

Для ББ наиболее характерны 2 варианта поражения кожи — псевдофолликулит и узловатая эритема. Данные кожные проявления, как правило, манифестируют уже после подросткового возраста у 40–90 % пациентов. Узловатая эритема представляет собой красные болезненные подкожные узлы, располагающиеся чаще симметрично, преимущественно на нижних конечностях (передняя поверхность голеней, лодыжки), но может встречаться и на других частях тела. Разрешается в течение 1–6 недель. На месте узлов остаются пятна гиперпигментации. Псевдофолликулит представляет собой фолликулярные или нефолликулярные папулы и пустулы, располагающиеся преимущественно на коже туловища и конечностей, реже на лице. Данные элементы могут быть приняты за акне, фолликулит и даже фурункулы [8, 11].

Поражения глаз в виде увеита или васкулита сетчатки регистрируются у 30–90 % пациентов [4–6, 11]. Поражения сердечно-сосудистой систе-

мы в виде венозных, артериальных тромбозов и аневризм наблюдаются у 2,2–50 % больных [11]. Вовлечение суставов в воспалительный процесс происходит у 11,6–93 % пациентов [11]. Чаще всего поражаются суставы нижних конечностей [8]. Неврологические симптомы и патологии желудочно-кишечного тракта встречаются реже всего и регистрируются менее чем у половины пациентов с ББ [4–6, 11].

Важно отметить, что специфических лабораторных или инструментальных исследований не существует, диагноз устанавливается клинически [12]. С 2014 года для постановки диагноза ББ используют критерии, разработанные международной группой экспертов — The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD), которые имеют балльную оценку (табл. 1). Эти критерии сформулированы на основе клинических данных пациентов из 27 стран [13]. Тест патергии может быть использован в качестве дополнительного метода подтверждения диагноза. Положительный результат теста является дополнительным критерием диагноза, но отрицательный результат не исключает наличие ББ. Методика простая и может быть выполнена врачом любой специальности: в области предплечья в трех-четырёх точках делается укол стерильной иглой. Через 24–48 ч. на месте укола возникает папула или пустула диаметром до 2 мм, исчезающая через 3–4 дня. При обострении заболевания возможно повышение острофазовых показателей (уровень СРБ, СОЭ), лейкоцитоз. Генетическое обследование с це-

лью подтверждения носительства HLA-B51 не является необходимым для подтверждения диагноза и не служит критерием диагноза. Его отсутствие не исключает диагноз ББ. Однако данное исследование может быть полезно в сомнительной диагностической ситуации [10].

Объем терапии зависит от тяжести заболевания, локализации патологического процесса, частоты обострений, пола и возраста пациента. Основная цель лечения — профилактика и быстрое подавление новых воспалительных атак, чтобы избежать необратимого повреждения органов [14]. Для лечения клинических проявлений ББ используются системные кортикостероиды, колхицин, а также иммуносупрессивные препараты [6].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка 33 лет была направлена на консультацию иммунолога в связи с рецидивирующими фурункулами и подозрением на первичный иммунодефицит.

Рецидивирующие фурункулы стали беспокоить женщину с 28 лет. На момент сбора анамнеза элементы появлялись несколько раз в год. Также стало известно, что в возрасте 28 лет пациентка перенесла абсцесс передней брюшной стенки. В 29 лет — вскрытие паратонзиллярного абсцесса.

При детальном сборе анамнеза удалось установить, что женщину также беспокоили афтозные болезненные высыпания во рту и язвенные элементы на слизистой наружных половых органов. Пациентка не связывала данные симптомы с кожными проявлениями. Рецидивирующие афты слизистой полости рта беспокоили с первого года жизни — вначале были единичные элементы и длительные эпизоды ремиссии. После родов в возрасте 26 лет состояние ухудшилось — обострения стоматита приняли непрерывно рецидивирующее течение, на слизистой наружных половых органов стали появляться похожие элементы. Сократились периоды ремиссии, удлинился период заживления афт. Появление афт сопровождалось повышением температуры до 39 °С, болью в суставах. Была отмечена прямая связь между количеством элементов и температурой — чем больше было афт, тем выше поднималась температура.

В возрасте 33 лет был отмечен длительный эпизод диареи, на проведенной колоноскопии выявлен эрозивный колит. С этого времени отмечала нестабильность стула — жидкий стул мог чередоваться с запором.

При проведении лабораторной диагностики постоянно отмечалось стойкое повышение СОЭ

и СРБ. С 30 лет наблюдалась у иммунолога с диагнозом «иммунодефицитное состояние с клиникой афтозного стоматита». Амбулаторно проводилось лечение иммуномодуляторами (препаратами без доказанной эффективности), однако терапия не давала эффекта.

По результатам иммунологического обследования не было выявлено отклонений от референсных значений. По данным лабораторной диагностики нейтрофилы и показатели иммунограммы находились в пределах референсных значений. Было выявлено повышение СОЭ (103 мм/ч) и С-реактивного белка (24 мг/л).

Была выдвинута диагностическая концепция, что все симптомы, беспокоящие пациентку, — проявление одного заболевания; а высыпания, которые длительное время принимались за фурункулы, являются псевдофолликулитом. Согласно международным критериям ICBD 2014 года, в данном случае был высоковероятен диагноз ББ (5 баллов). Кроме того, у пациентки было выявлено носительство гена HLA-B51, что имеет дополнительную диагностическую ценность.

Женщина была направлена в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», где диагноз «болезнь Бехчета» подтвердился. Несмотря на то, что в клинической картине доминировали кожно-слизистые проявления, наличие нарушения стула требовало исключить поражение ЖКТ в рамках основного заболевания, в связи с чем была проведена колоноскопия. При обследовании толстого кишечника органической патологии не обнаружено, в связи с чем биопсия слизистой слепой кишки не проводилась. На базе стационара была инициирована терапия следующими препаратами: Метилпреднизолон 8 мг/сут, Азатиоприн 100 мг/сут. В данный момент пациентка продолжает наблюдаться у ревматолога, достигнута ремиссия заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай интересен тем, что в течение длительного времени у пациентки вместо болезни Бехчета подозревалось другое редкое заболевание — первичный иммунодефицит. Задержка постановки диагноза в данном случае составила 7 лет, за это время пациентка обращалась к врачам разных специальностей (терапевты, гастроэнтерологи, стоматологи, аллергологи-иммунологи), но ни разу не был заподозрен верный диагноз, несмотря на типичную клиническую картину. Детальный сбор анамнеза помог выставить верный диагноз и подобрать эффективное лечение.

Информированное согласие/ The informed consent

Пациенты, включенные в описание, подписали информированное добровольное согласие и одобрили возможность публикации. / The patients included in the case report provided informed consent.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Behçet H, Matteson EL. On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus. 1937. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28(4 Suppl 60):S2-15.
- Yazici Y, Hatemi G, Bodaghi B, et al. Behçet syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021; 7(1):1-14.
- Maldini C, Druce K, Basu N, et al. Exploring the variability in Behçet's disease prevalence: a meta-analytical approach. *Rheumatology*. 2018; 57(1):185-95.
- Nair JR, Moots RJ. Behçet's disease. *Clinical Medicine*. 2017; 17(1):71.
- Esatoglu SN, Kutlubay Z, Ucar D, et al. Behçet's syndrome: providing integrated care. *J Multidiscip Healthc*. 2017; 10:309-19.
- Greco A, De Virgilio A, Ralli M, et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2018; 17(6):567-75.
- Gül A, Wallace GR. Genetics of Behçet's disease. In: Yazici Y, Hatemi G, Seyahi E, et al. *Behçet Syndrome*. 2nd ed. Springer, 2019; 223-33.
- Emmi G, Bettiol A, Hatemi G, et al. Behçet's syndrome. *The Lancet*. 2024; 0(0).
- Mattioli I, Bettiol A, Saruhan-Direskeneli G, et al. Pathogenesis of Behçet's Syndrome: Genetic, Environmental and Immunological Factors. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:713052.
- Gül A. Behçet Disease. In: Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. *Textbook of Autoinflammation*. 1st ed. Springer, 2019; 647-65.
- Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(1):57-65.
- Akkoç N. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32(2):261-70.
- Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD):

a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014; 28(3):338-47.

14. Alpsyoy E, Leccese P, Emmi G, et al. Treatment of Behçet's Disease: An Algorithmic Multidisciplinary Approach. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:624795.

Информация об авторах:

Манто Ирина Александровна, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог Клиники Фомина;
Шигина Екатерина Андреевна, врач аллерголог-иммунолог клиники «Александрия».

Authors information:

Manto Irina A., PhD, allergologist-immunologist, Fomin Clinic;
Shigina Ekaterina A., allergologist-immunologist, Alexandria Clinic.

