



Том 4

№ 4

2024

ISSN 2782-3806

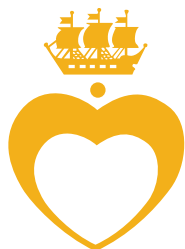
ISSN 2782-3814 (Online)

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович





Том 4

№ 4

2024

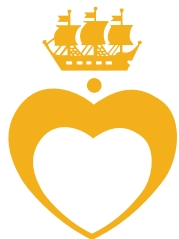
РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

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



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

18+

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

Все права защищены.

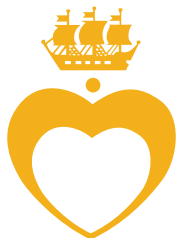
Отпечатано в ООО «Типография Принт24»
Санкт-Петербург, ул. Самойловой, 5

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 30.08.2024



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

18+

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 Samoiloova 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 August 30, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

КАРДИОЛОГИЯ

288 Кофейникова О. А., Алексеева Д. Ю.,
Шилина А. Г., Кульчицкая Н. С.,
Васичкина Е. С.

**ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ
ФОРМИРОВАНИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ
ОБ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

295 Улитина А. С., Сироткина О. В.,
Вершинина Е. Г., Эскерова М. Ф.,
Бабенко А. Ю., Вавилова Т. В.

**ФАРМАКОГЕНЕТИКА ОСТРОГО
КОРОНАРНОГО СИНДРОМА:
РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ
ПОЛИМОРФИЗМОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

ПЕДИАТРИЯ

313 Мамаева Е. А., Артамонова И. Н.,
Петрова Н. А., Колбина Н. Ю., Первунина Т. М.
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНФАНТИЛЬНОЙ
ФОРМЫ ТК2-АССОЦИИРОВАННОЙ
МИОПАТИИ, УСПЕХИ ТЕРАПИИ
НУКЛЕОЗИДАМИ**

319 Любимова Н. А., Первунина Т. М.,
Сеель К. А., Костик М. М.
**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИ-В-КЛЕТОЧНОЙ
ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ У ДЕТЕЙ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ
ПОЛИРАДИКУЛОНЕВРОПАТИЕЙ
С ОПИСАНИЕМ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

НЕЙРОХИРУРГИЯ

329 Воронов В. Г., Раджабов С. Д.,
Иванов А. А., Исмаилов С. Г.
**ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К КОМБИНИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

340 Арасланова Л. В., Скосарь В. Е.,
Дайсудова А. Д., Рябченко В. А.
**ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДА МРТ И СОВРЕМЕННЫЕ
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ ПЛОДА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

348 Береговский Д. А., Филин Я. А.,
Шапиева А. Ш., Шатохина М. Г., Труфанов Г. Е.
**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ВИЗУАЛИЗАЦИИ ТЕТРАДЫ ФАЛЛО**

355 Филин Я. А., Бахтин М. А.,
Береговский Д. А., Шапиева А. Ш.,
Тюленева С. В.
**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ
ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПАТОЛОГИИ
ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА**

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

361 Горбова И. В., Жиленкова Ю. И.,
Филиппова П. Б., Шульгина М. В.
**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
КРИПТОКОККОВОГО МЕНИНГИТА
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ ПАЦИЕНТКИ**

ГЕМАТОЛОГИЯ И ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ

370 Ходалева К. А., Клименкова О. А.,
Омарова П. Ш., Пашкова В. П.
**ВЛИЯНИЕ МАКРОФОРМ НА ОЦЕНКУ
РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

CONTENT

CARDIOLOGY

288 Kofeynikova O. A., Alekseeva D. Yu., Shilina A. G., Kulchitskaya N. S., Vasichkina E. S.
HISTORICAL BACKGROUND OF FORMATION OF IDEAS ABOUT ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY (LITERATURE REVIEW)

295 Ulitina A. S., Sirotkina O. V., Vershinina E. G., Eskerova M. F., Babenko A. Yu., Vavilova T. V.
PHARMACOGENETICS OF ACUTE CORONARY SYNDROME: THE ROLE OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS (LITERATURE REVIEW)

PEDIATRICS

313 Mamaeva E. A., Artamonova I. N., Petrova N. A., Kolbina N. Yu., Pervunina T. M.
CLINICAL CASE OF INFANTILE FORM OF TK2 ASSOCIATED MYOPATHY, SUCCESS OF NUCLEOSIDE THERAPY

319 Lyubimova N. A., Pervunina T. M., Ciel K. A., Kostik M. M.
THE EXPERIENCE OF ANTI-B-CELL THERAPY WITH RITUXIMAB IN CHILDREN WITH CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYRADICULONEUROPATHY WITH A DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE

NEUROSURGERY

329 Voronov V. G., Radjabov S. D., Ivanov A. A., Ismailov S. G.
PERSONALISED APPROACH TO COMBINED TREATMENT OF NASOPHARYNGEAL CANCER (CASE REPORT)

RADIOLOGY

340 Araslanova L. V., Skosar V. E., Daisudova A. D., Ryabchenko V. A.
EVOLUTION OF THE MRT METHOD AND CURRENT POSSIBILITIES OF ITS USE IN PRENATAL DIAGNOSIS OF FOETAL ANOMALIES (LITERATURE REVIEW)

348 Beregovskii D. A., Filin Ya. A., Shapieva A. Sh., Shatokhina M. G., Trufanov G. E.
MODERN METHODS OF VISUALIZATION OF THE TETRALOGY OF FALLOT

355 Filin Ya. A., Bakhtin M. A., Beregovskii D. A., Shapieva A. Sh., Tyuleneva S. V.
MODERN METHODS OF RADIATION IMAGING OF THE PATHOLOGY OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT

INFECTIOUS DISEASES

361 Gorbova I. V., Zhilenkova Yu. I., Filippova P. B., Shulgina M. V.
LABORATORY DIAGNOSIS OF CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN AN HIV-INFECTED PATIENT

HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

370 Khodaleva K. A., Klimenkova O. A., Omarova P. Sh., Pashkova V. P.
INFLUENCE OF MACRO FORMS ON THE ASSESSMENT OF LABORATORY RESEARCH RESULTS

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.127:616.12-008.318

ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Кофейникова О. А., Алексеева Д. Ю., Шилина А. Г.,
Кульчицкая Н. С., Васичкина Е. 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:

Кофейникова Ольга Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kofeolyaa@gmail.com

Статья поступила в редакцию 07.06.2024
и принята к печати 28.06.2024.

РЕЗЮМЕ

За последние 40 лет существенно изменилось представление об аритмогенной кардиомиопатии (АКМП). Так, с появлением новых знаний для названия этого заболевания сердца применялись разные термины: аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ) и аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка (АКПЖ/АДПЖ). В 1995 году данное заболевание сердца было включено в классификацию кардиомиопатий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) под названием АКПЖ. С открытием левожелудочкового варианта был введен термин АКМП. В обзоре представлены обобщенные исторические аспекты в развитии знаний о данной патологии: от первого упоминания заболевания до настоящего времени.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, генетическое заболевание, исторические аспекты.

Для цитирования: Кофейникова О.А., Алексеева Д.Ю., Шилина А.Г. и др. Исторические предпосылки формирования представлений об аритмогенной кардиомиопатии (обзор литературы). Российский журнал персонализированной медицины. 2024; 4(4): 288-294. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-288-294. EDN: KQCSOB

HISTORICAL BACKGROUND OF FORMATION OF IDEAS ABOUT ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY (LITERATURE REVIEW)

Kofeynikova O. A., Alekseeva D. Yu., Shilina A. G., Kulchitskaya N. S., Vasichkina E. S.

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

Corresponding author:

Kofeynikova Olga A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197314.
E-mail: kofeolyaa@gmail.com

Received 07 June 2024; accepted 28 June 2024.

ABSTRACT

Over the past 40 years, the understanding of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) has changed significantly. Thus, with the advent of new knowledge, different terms have been used to name this heart disease: arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD), arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/ARVD). In 1995, this heart disease was included in the World Health Organization classification of cardiomyopathies under the name ARVC. With the discovery of the left ventricular variant, the term ACM was introduced. The review presents generalized historical aspects in the development of knowledge about this pathology: from the first mention of the disease to the present.

Key words: arrhythmogenic cardiomyopathy, cardiac death, genetic disease, historical aspect sudden.

For citation: Kofeynikova OA, Alekseeva DYu, Shilina AG, et al. Historical background of formation of ideas about arrhythmogenic cardiomyopathy (literature review). Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(4):? 288-294. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-288-294. EDN: KQCSOB

Список сокращений: АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖА — желудочковая аритмия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ЭКГ — электрокардиография.

ВВЕДЕНИЕ

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП), ранее известная как аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), впервые в современной литературе была описана более 40 лет назад. Это заболевание характеризуется фиброзно-жировым замещением миокарда, служащим субстратом для возникновения потенциально опасных желудочковых аритмий (ЖА) с риском внезапной сердечной смерти (ВСС) даже на ранних стадиях заболевания [1]. Кроме того, фиброзно-жировое замещение способствует дилатации и нарушению систолической функции желудочков с развитием клинической картины сердечной недостаточности [1].

Изначально считалось, что заболевание поражает исключительно правый желудочек (ПЖ) и является результатом врожденного дефекта развития миокарда, что и было отражено в названии, предложенном в 1977 году Fontaine G. — АДПЖ [2].

Однако представления о данном заболевании с момента его первоначального описания по настоящее время претерпели существенные изменения.

Так, понимание того, что патология имеет наследственный характер, привело к использованию нового термина — «аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия» (АКПЖ), и официально включению ее в классификацию кардиомиопатий ВОЗ [1].

В XXI веке с внедрением в клиническую практику генетических исследований и такого высокотехнологичного метода диагностики, как МРТ сердца с контрастированием, появились сведения о фиброзно-жировом замещении миокарда — от изолированного поражения как правого, так и левого желудочка (ЛЖ) до бивентрикулярного вовлечения, что послужило предпосылкой к принятию общего термина — АКМП [3–4].

В данной статье освещены основные этапы формирования взглядов на АКМП, современное представление о данном заболевании.

ПЕРВОЕ ИСТОРИЧЕСКОЕ УПОМИНАНИЕ О ЗАБОЛЕВАНИИ

АКМП как отдельная нозология была представлена лишь в конце 70-х гг. XX века, однако опи-

сательную характеристику заболевания, фенотипически похожего на данную кардиомиопатию, можно встретить в литературе намного раньше [8].

Так, первое историческое описание АКМП было сделано еще в 1763 году Джованни Марией Ланчизи в книге «*De Motu Cordis et Aneurysmatibus*» [9]. Итальянский врач рассмотрел ряд клинических случаев с отягощенным семейным анамнезом в отношении синкопальных состояний и ВСС на протяжении трех-четырех поколений. Исследователь отмечал, что при патологоанатомическом вскрытии внезапно умерших членов описанных семей была обнаружена дилатация правых отделов сердца и аневризматическое выпячивание ПЖ, что на сегодняшний день является патогномоничными признаками АКМП [6, 9]. Кроме того, Ланчизи высказывал предположения: «Вполне возможно, что я до сих пор наблюдал только в правых камерах сердца, может происходить и в других руслах крови» [9], вероятно, имея в виду возможность поражения и ЛЖ при данном заболевании.

АРИТМОГЕННАЯ ДИСПАЗИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Прилагательное «аритмогенный» для определения кардиомиопатии было введено Фонтейном и Маркусом в их первоначальном отчете о серии молодых больных с правожелудочковой тахикардией [10].

В 1977 году Гай Фонтейн в ходе интервенционного лечения устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса впервые определил, что источником ЖА, помимо типичных постишемических областей ЛЖ, может выступать ПЖ [2, 10]. Вместе с тем, французским электрофизиологом и его командой по данным электрокардиографии (ЭКГ) у пациентов с такой морфологией ЖТ были выявлены зоны задержки волны деполяризации в прекардиальных комплексах QRS, определяемых в настоящее время как «эпсилон-волна» [2–4, 10]. Предполагалось, что причиной данного электрофизиологического явления могли стать структурные изменения в сердце. Так, в ходе операции была выявлена дилатация ПЖ с парадоксальным движением его свободной стенки без вовлечения ЛЖ, а при выполнении простой вентрикулотомии было обнаружено значительное уменьшение толщины миокарда ПЖ с сохранением тонкого субэндокардиального слоя миокарда с чрезвычайно толстыми и жировыми, и фиброзно-жировыми участками [10]. В дальнейшем гистологические исследования миокарда пациентов с правожелудочковой тахикардией и структурной

патологией ПЖ подтвердили, что эпсилон-волна вызвана замедлением проведения в зонах фиброзно-жирового замещения миокарда [10].

В 1982 году Фонтейн совместно с Маркусом сообщили уже о 24 подобных случаях взрослых пациентов с ЖТ и аневризматическим ремоделированием ПЖ вследствие фиброзно-жирового замещения миокарда [11]. Стоит подчеркнуть, что аневризмы были локализованы в приточном, выходном отделах и верхушке ПЖ — так называемом треугольнике дисплазии.

Предполагалось, что данный симптомокомплекс может быть следствием врожденных клеточно-диспластических явлений, в связи с чем было предложено первое название для этого заболевания — «дисплазия ПЖ» [8, 10]. Прилагательное же «аритмогенный» было использовано в связи со склонностью заболевания к ЖА вследствие рубцевания миокарда, которое определяется как аритмогенный субстрат [10–11].

Помимо структурных характеристик АДПЖ, подробное описание электрокардиографических особенностей пациентов с данным заболеванием стало основополагающим для его диагностики. Так, были выделены следующие электрокардиографические критерии: инвертированные зубцы Т в правых прекардиальных отведениях, широкий комплекс QRS, эпсилон-волна, поздние потенциалы, желудочковая экстрасистолия и ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса [11]. Следует подчеркнуть, что данные критерии применяются по сей день.

АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПЖ

Важно отметить, что в 1979 году было представлено первое описание случая ВСС от АДПЖ у молодого мужчины во время теннисного матча в Мирано (Венеция) [12]. Так, по данным аутопсии было обнаружено трансмуральное фиброзно-жировое замещение свободной стенки ПЖ, а по ЭКГ молодого человека, выполненной еще при жизни, зарегистрирована ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса [12].

Следует подчеркнуть, что именно итальянские исследователи, изучая ВСС, внесли большой вклад в понимание АКМП [3–4]. Результаты их морфологических исследований позволили сделать вывод о том, что термин «дисплазия» не точно отражает суть заболевания. Так, в 1988 году Тьене с соавторами сообщили о серии случаев ВСС, связанной с физической нагрузкой у молодых людей [12]. Клиническая картина пациентов и патологоанатомические особенности

по данным гистологического исследования указывали на наличие у них АДПЖ. По данным ретроспективного анализа ЭКГ, у всех пациентов регистрировались отрицательные зубцы Т в правых прекардиальных отведениях и ЖА с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса. Важно отметить, что при патологоанатомическом исследовании сердца наряду с фиброзно-жировыми участками миокарда были выявлены гистопатологические признаки прогрессирующей гибели миокарда ПЖ с очагами воспаления, дегенерации и некроза, что свидетельствовало о давности течения заболевания [10, 12]. В дальнейшем группа ученых из Падуи подтвердила, что изменения в ПЖ при данной кардиомиопатии являются конечной стадией медленного дегенеративного процесса, поэтому понятие «кардиомиопатия» представлялось более подходящим для обозначения заболевания [10]. При этом для определения фенотипа этой кардиомиопатии было продолжено использование термина «аритмогенный», так как основным клиническим проявлением являлись ЖА.

Кроме того, последующие открытия того, что заболевание часто генетически детерминировано и вызвано дефектом генов, кодирующих сердечные десмосомальные белки, привело к более подходящему обозначению — АКПЖ, и официально включению ее в классификацию кардиомиопатий Всемирной организации здравоохранения [1].

АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Первоначально классический фенотип АКМП описывался ранним и преимущественным поражением ПЖ при отсутствии или лишь незначительном вовлечении ЛЖ, что расценивалось как прогрессирование самого заболевания [3–4]. Однако с расширением генетических знаний и с появлением современных методов визуализации, в том числе внедрением МРТ сердца с контрастированием в клиническую практику, было обнаружено, что у части пациентов наблюдались леводоминантные формы заболевания. В настоящее время по данным мировой литературы известно, что поражение ЛЖ достигает до 50 % случаев [3–4]. Признание существования леводоминантной (в отсутствие поражения ПЖ) и бивентрикулярной форм расширило фенотипический спектр данной патологии. Так, в 2019 году рабочая группа Общества сердечного ритма официально приняла общий термин, более широкий для этого заболевания — АКМП, объединяющий все три фенотипа [3–4].

Важно подчеркнуть, что согласно международному консенсусу в понятие АКМП были вклю-

чены не только генетические формы заболевания, но и приобретенные (фенокопии), также имеющие типичные фенотипические особенности в виде наличия неишемического рубца миокарда желудочков [3].

Таким образом, термин АКМП был значительно расширен за счет включения в него фенотипической и этиологической классификации заболевания.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АКМП

На протяжении нескольких десятилетий ученые и клиницисты использовали термин АКМП, предполагая первично «рубцовое» и вторично «аритмогенное» поражение миокарда. В настоящее время широко оспаривается уместность применения определения «аритмогенная» кардиомиопатия, поскольку все кардиомиопатии потенциально аритмогенны.

Кроме того, схожесть структурных изменений в миокарде в виде дилатации/дисфункции того и/или иного желудочка с другими кардиомиопатиями, в частности с дилатационной, при которой данные изменения не связаны с фиброзом миокарда, зачастую приводит к путанице понятий. Несмотря на принятый консенсусный документ по АКМП от 2019 года, в литературе по-прежнему использовались термины «леводоминантная АКПЖ» и «бивентрикулярная АКПЖ» для обозначения наследственной АКМП с поражением ЛЖ [3–4, 13–14]. В связи с этим, во избежание дальнейшей путаницы, группа исследователей из Падуи предложила использовать новое понятие для заболевания — «рубцовая/аритмогенная кардиомиопатия», в котором кардиомиопатию определяют не локализация, а наличие рубцов миокарда [15]. Указанный термин был предложен для того, чтобы подчеркнуть, что фенотип заболевания характеризуется прежде всего потерей миокарда желудочков из-за гибели миоцитов с последующим его замещением фиброзной или фиброзно-жировой рубцовой тканью [15–16]. И именно рубцевание миокарда предрасполагает к потенциально летальным ЖА и лежит в основе нарушения систолической функции желудочков. Рекомендации ESC 2023 года по лечению кардиомиопатий

Рабочая группа подчеркнула, что термин АДПЖ/АКПЖ первоначально использовался клиницистами до эпохи генетики и применения МРТ сердца с контрастированием для описания нового заболевания сердца, поражающего преимущественно ПЖ, ведущим клиническим проявлением которого было возникновение злокачественных ЖА [17]. Кроме того, исследователи акцентировали

внимание на важном значении ЖА как диагностического красного флага и прогностического маркера для ряда клинических фенотипов заболевания. Однако было признано, что использование общего термина АКМП для определения кардиомиопатии не отражало бы ключевого фенотипического признака заболевания — наличия рубцовых изменений в миокарде.

Чтобы избежать двусмысленности терминологии, было рекомендовано использовать подход к классификации и диагностике кардиомиопатий, основанный на морфологических характеристиках и функциональных аспектах [17].

Так, в контексте АКМП отдельно выделена АКМП ПЖ с преимущественным поражением ПЖ, даже при наличии бивентрикулярного поражения. Стоит отметить, что фенотип АКМП ПЖ, согласно рекомендациям, определялся как наличие дилатации и/или дисфункции ПЖ при присутствии гистологических и/или электрокардиографических критериев [18]. Тем самым еще раз подчеркивалась ведущая роль фиброзно-жирового замещения в фенотипе заболевания.

АКМП ЛЖ отнесена уже к новой группе кардиомиопатий, которая определяется как недилатационная кардиомиопатия ЛЖ, характеризующаяся наличием или отсутствием систолической дисфункции и наличием неишемического рубцевания или жирового замещения ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на растущие знания в изучении АКМП, до сих пор остаются дискуссионными вопросы в отношении понимания данного заболевания. За последние несколько десятилетий была предпринята попытка смещения клинической парадигмы от более «узкого» понятия АДПЖ/АКПЖ, подразумевающего генетически детерминированное заболевание ПЖ, к более «широкому» — АКМП, включающему в себя различные фенотипические и этиологические варианты заболевания. Использование определения «аритмогенный» не отражало сути заболевания, в связи с чем данная концепция вызвала ряд противоречий и сложность дифференциальной диагностики схожих кардиомиопатий. В настоящее время при использовании термина АКМП следует понимать, что отличительной чертой этой кардиомиопатии, независимо от этиологического фактора, является прежде всего наличие фиброзно-жирового замещения миокарда (неишемического рубца) любого из желудочков, служащего в качестве субстрата для возникновения опасных для жизни ЖА.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / The research was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated 04/20/2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

- Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017;376:61–72. DOI:10.1056/NEJMra1509267.
- Marcus F, Fontaine G, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384–398. DOI:10.1161/01.cir.65.2.384.
- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *HeartRhythm*. 2019 Nov;16(11):e301–e372. DOI:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
- Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary. *Heart Rhythm*. 2020 Jan;17(1):e155–e205. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.03.014.
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994 Mar;71(3):215–8. DOI: 10.1136/hrt.71.3.215.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *European Heart Journal*. 31, 806–814. DOI:10.1093/eurheartj/ehq025.
- Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol*. (2020) 319:106–14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
- Marrone D, Zampieri F, Basso C, et al. History of the discovery of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Eur. Heart J*. 2019;40:1100–1104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz145.
- Lancisi GM. De Motu Cordis et Aneurysmatibus. G. M. Salvioni; Roma, Italy: 1728. Book II, Ch. VI, Par. XLVII.
- Fontaine G, Chen HS. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia back in force. *Am J Cardiol*. 2014 May 15;113(10):1735–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.03.001.
- Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384–398. DOI: 10.1161/01.CIR.65.2.384.
- Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988 Jan 21;318(3):129–33. DOI: 10.1056/NEJM198801213180301.
- Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, et al. Prognostic value of magnetic resonance phenotype in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;2753–2765.
- Chen X, Li L, Cheng H, et al. Early left ventricular involvement detected by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: the effects of left ventricular late gadolinium enhancement and right ventricular dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2019;9:e012989. DOI: 10.1161/JAHA.119.012989.
- Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al. Scarring/arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl*. 2023 Apr 26;25(Suppl C):C144–C154. DOI: 10.1093/eurheartjsup/suad017.
- Corrado D, Anastasakis A, Basso C, et al. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiol*. 2024 Jan 15;395:131447. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131447. Epub 2023 Oct 14. PMID: 37844667.
- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. Vol. 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3503–3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad19>
- Comments on the 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies, *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2023. doi.org/10.1016/j.rec.2023.11.008.

Информация об авторах:

Кофейникова Ольга Александровна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационно-

го комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Дарья Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шилина Анна Геннадьевна, врач — детский кардиолог консультативно-диагностического отделения детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кульчицкая Наталья Сергеевна, врач — детский кардиолог консультативно-диагностического отделения детского лечебно-реабилитационного комплекса 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:

Kofeynikova Olga A., 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;

Alekseeva Darya Yu., CM, Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine of the Almazov National Medical Research Centre;

Shilina Anna G., Pediatric Cardiologist, Consultative and Diagnostic Department of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Kulchitskaya Natalya S., Pediatric Cardiologist, Consultative and Diagnostic Department of Perinatology and Pediatrics 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 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 616.12-008.1:575

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА: РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Улитина А. С.¹, Сироткина О. В.^{1, 2}, Вершинина Е. Г.¹,
Эскерова М. Ф.¹, Бабенко А. Ю.¹, Вавилова Т. В.¹

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова» Научно-исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Ленинградская область, Россия

Контактная информация:

Улитина Анна Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 13.06.2024
и принята к печати 09.07.2024.

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смерти как в России, так и во всем мире. Острый коронарный синдром (ОКС) развивается на фоне ишемической болезни сердца и представляет собой серьезную медико-социальную проблему. На эффективность и безопасность фармакотерапии ОКС могут влиять индивидуальные генетические особенности пациента, в первую очередь однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) первичной структуры ДНК. Обзор литературы содержит информацию об эпидемиологии ОКС, номенклатуре ОНП, молекулярных основах влияния ОНП на физиологические и патологические процессы в организме человека. Перечислены основные группы лекарственных средств (ЛС), применяемые при ОКС, и основные функциональные группы белок-кодирующих генов, ОНП которых способны модулировать ответ индивидуума на фармакотерапию. Охарактеризованы ОНП генов некодирующих РНК как перспективные объекты изучения. Представлена концепция многоуровневой регуляции взаимодействия ЛС с организмом и роль ОНП в этой концепции. Детекция ОНП — важный компонент изучения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, поскольку информация о генетическом статусе пациента является основой персонализированного подхода к фармакотерапии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, клопидогрел, некодирующая РНК, нестабильная стенокардия, однонуклеотидный полиморфизм, острый коронарный синдром, рецепторы тромбоцитов, статины, фармакогенетика, цитохромы.

Для цитирования: Улитина А.С., Сироткина О.В., Вершинина Е.Г. и др. Фармакогенетика острого коронарного синдрома: роль однонуклеотидных полиморфизмов (обзор литературы). Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(4):295-312. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-295-312. EDN: HOTCAH

PHARMACOGENETICS OF ACUTE CORONARY SYNDROME: THE ROLE OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS (LITERATURE REVIEW)

Ulitina A. S.¹, Sirotkina O. V.^{1,2}, Vershinina E. G.¹, Eskerova M. F.¹, Babenko A. Yu.¹, Vavilova T. V.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Gatchina, Leningrad Region, Russia

Corresponding author:

Ulitina Anna S.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru

Received 13 June 2024; accepted
09 July 2024.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the most common cause of death both in Russia and throughout the world. Acute coronary syndrome (ACS) develops during the coronary heart disease and represents a serious medical and social problem. The effectiveness and safety of pharmacotherapy for ACS can be influenced by the individual genetic characteristics of the patient, primarily single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the primary DNA structure. The literature review contains information about the epidemiology of ACS, the nomenclature of SNPs, and the molecular basis of the influence of SNPs on physiological and pathological processes in the human body. The main groups of drugs used for ACS and the main functional groups of protein-coding genes, SNPs of which can modulate an individual's response to pharmacotherapy, are listed in the review. SNPs of non-coding RNA genes have been characterized as promising objects of study. The review shows concept of multilevel regulation of the interaction between drug and human organism and the role of SNPs in that concept. Detection of SNPs is an important component of studying the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, since information about the patient's genetic status is the basis for a personalized approach to pharmacotherapy.

Key words: acute coronary syndrome, clopidogrel, cytochromes, myocardial infarction, non-coding RNA, pharmacogenetics, platelet receptors, polymorphism, single nucleotide, statins, unstable angina.

For citation: Ulitina AS, Sirotkina OV, Vershinina EG, et al. Pharmacogenetics of acute coronary syndrome: the role of single nucleotide polymorphisms (literature review). *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2024;4(4):295-312. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-295-312. EDN: HOTCAH

Список сокращений: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛС — лекарственное средство, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ПКС — повторное коронарное событие.

ВВЕДЕНИЕ

Острый коронарный синдром (ОКС) — любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющая подозревать острый инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Термин ОКС используется, когда диагностической информации еще недостаточно для окончательного суждения о наличии или отсутствии очагов некроза в миокарде, и представляет собой предварительный диагноз в первые часы и сутки заболевания [1, 2]. В ходе дальнейшей диагностики у пациента с признаками ОКС диагноз может трансформироваться в «острый ИМ», «нестабильную стенокардию» либо в любой другой диагноз, в том числе не кардиологический. В большинстве случаев приходится проводить дифференциальный диагноз между тремя патологическими состояниями: НС, ИМ без подъема сегмента ST, ИМ с подъемом сегмента ST. ОКС может быть как проявлением дестабилизации хронического течения ишемической болезни сердца (ИБС), так и первым признаком поражения коронарного русла у пациентов, не предъявлявших ранее каких-либо жалоб [3]. Важно подчеркнуть, что НС является не менее опасным состоянием, чем ИМ, вследствие риска трансформации НС в ИМ; уровни как госпитальной, так и долгосрочной (пятилетней) выживаемости у лиц с НС и ИМ не различаются [4].

ОКС является основной причиной в структуре смертности от ИБС и представляет собой серьез-

ную медико-социальную проблему, поскольку на протяжении последнего десятилетия сердечно-сосудистые заболевания стабильно признаются наиболее частой причиной смерти как в России, так и во всем мире [5, 6]. В России ежегодно регистрируется в среднем 520 тыс. случаев ОКС, из них 36 % составляет ИМ и 64 % — НС. Ежегодный экономический ущерб от ОКС в России сопоставим с валовым внутренним продуктом, который производят более 130 000 работников [7].

В настоящее время у пациентов с ОКС применяется целый ряд лекарственных средств (ЛС), в том числе антиагреганты, антикоагулянты, антигипертензивные и гиполипидемические препараты. Длительная фармакотерапия у пациентов с ОКС чрезвычайно важна, поскольку необходимым аспектом лечения ОКС является предотвращение повторных коронарных событий (ПКС), таких как ИМ, НС, острое нарушение мозгового кровообращения, смерть от сердечно-сосудистых причин. Большинство (92,3 %) ПКС регистрируются в первые 6 месяцев после выписки из стационара. Прекращение приема всех ЛС, назначенных по поводу перенесенного ОКС, повышает риск развития больших сердечно-сосудистых событий в 8,5 раза, а риск сердечно-сосудистой смерти — в 34,4 раза в течение первого года после выписки [8]. ПКС существенно ухудшают прогноз и качество жизни пациентов с ОКС, а также увеличивают экономическую нагрузку на систему здравоохранения. В российских стационарах к моменту выписки статины получают 95 %, бета-адреноблокаторы — 87 %, ингибиторы АПФ — 80 %, ацетилсалициловую кислоту — 82 %, ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов — 98 % пациентов, которые были госпитализированы по поводу ОКС [9].

Патоморфологическая основа ОКС в большинстве случаев представлена атеросклерозом кро-

веносных сосудов, и основными факторами риска ОКС являются артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, стресс. Наряду с экзогенными факторами, имеет значение и генетическая предрасположенность, поскольку индивидуальные генетические особенности человека могут влиять как на вероятность

развития и особенности течения различных заболеваний, так и на эффективность и безопасность фармакотерапии [10–14]. При этом важна роль **однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП)** — точечных различий в первичной структуре ДНК, каждое из которых встречается в популяции с частотой не менее 1 %.

Таблица 1. Способы обозначения ОНП на примере одного из ОНП в гене CYP2C9

Table 1. Ways to designate SNP using one of the SNPs in CYP2C9 gene as an example

Способ обозначения ОНП / Way to designate SNP	Пример обозначения ОНП / Example of the SNP designation
Идентификатор в базе данных (reference SNP ID number)	rs1799853
Порядковый номер замены нуклеотида в хромосоме	g.94942290 C>T
Порядковый номер замены нуклеотида в гене	C430T
Порядковый номер замены аминокислоты в белковом продукте гена	Arg144Cys
Традиционное название минорного аллеля	CYP2C9*2

Примечание: ОНП — однонуклеотидный полиморфизм.
Note: SNP — single nucleotide polymorphism.

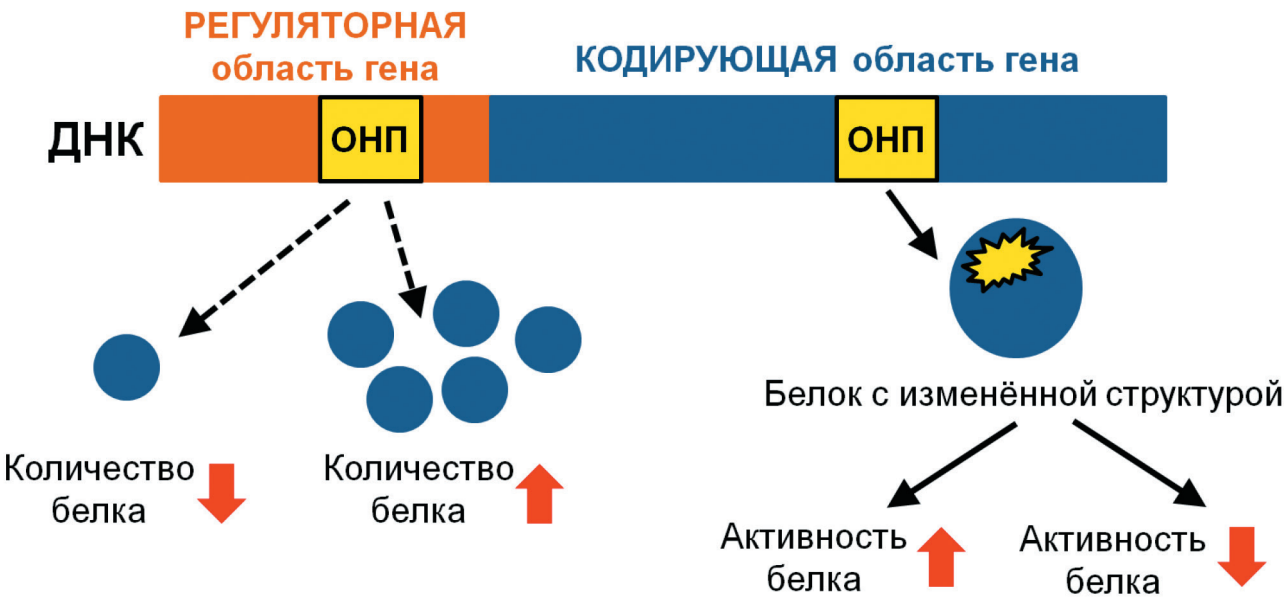


Рис. 1. Принципы влияния ОНП в белок-кодирующем гене на количество и активность белкового продукта гена

Примечание: ОНП — однонуклеотидный полиморфизм.

Figure 1. Principles of the influence of SNPs in a protein-coding gene on the amount and activity of the protein product of the gene

Note: SNP — single nucleotide polymorphism.

ОНП — ОСНОВНОЙ ИСТОЧНИК ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ

Геномы всех людей на планете идентичны на 99,9 %. В геноме человека описано более 600 млн ОНП, и процесс аннотирования новых ОНП продолжается [15]. ОНП выявлены более чем в 93 % человеческих генов [16]. Каждый индивидиум имеет уникальный набор ОНП. Именно ОНП вносят основной вклад в генетическую гетерогенность вида *Homo Sapiens* [17].

Следует отметить, что в разных источниках информации один и тот же ОНП может быть обозначен по-разному, поскольку существует несколько способов обозначения ОНП (табл. 1).

Ген — это участок ДНК, включающий в себя регуляторную и кодирующую области. ОНП, расположенный в кодирующей области гена, может приводить к замене аминокислоты и синтезу белка с измененной структурой; при этом активность белка может быть снижена или, наоборот, аномально повышена. Если же ОНП локализован в регулятор-



Рис. 2. Основные группы ЛС, применяемые при ОКС, и основные функциональные группы белок-кодирующих генов, ОНП которых способны влиять на эффективность и безопасность фармакотерапии ОКС

Примечание: ЛС — лекарственные средства, ОКС — острый коронарный синдром, ПКС — повторные коронарные события, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм.

Figure 2. The main groups of drugs for ACS and the main functional groups of protein-coding genes whose SNPs can influence the efficacy and safety of pharmacotherapy for ACS

Note: ACS — acute coronary syndrome, SNP — single nucleotide polymorphism

ной области гена, то он не оказывает непосредственного влияния на структуру белка, однако может влиять на экспрессию гена — в частности, за счет изменения структуры сайта связывания транскрипционных факторов. Таким образом, ОНП в белок-кодирующих генах могут прямо или косвенно влиять на количество или активность белков (рис. 1).

В настоящее время для лечения ОКС и профилактики ПКС рекомендованы несколько групп ЛС [1, 3]; в реализации их фармакокинетики и фармакодинамики прямо или косвенно задействованы множество генов. С практической точки зрения целесообразно выделить в первую очередь три группы белок-кодирующих генов, ОНП которых способны влиять на эффективность и безопасность фармакотерапии ОКС: гены рецепторов тромбоцитов, гены цитохромов системы P450 и гены белков-переносчиков (рис. 2).

ОНП ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ

Большинство тромбоцитарных рецепторов относятся к интегринам — семейству трансмембранных гетеродимерных (состоящих из комплексов α и β субъединиц) рецепторов. Каждая субъединица пронизывает цитоплазматическую мембрану и подразделяется на большой внеклеточный домен и 2 небольших цитоплазматических домена. Основной функцией интегринов является адгезия — связывание клетки с внеклеточным матриксом (молекулами коллагена, фибронектина, ламинина и др.). При связывании лиганда с рецептором интегрины передают сигнал через цитоплазматическую мембрану к цитоскелету (актиновым микрофиламентам) и индуцируют сигнальные пути внутри клетки по схеме outside-in (снаружи внутрь) и inside-out (изнутри наружу) [18].

Ген *ITGA2*

Ген *ITGA2* кодирует белок интегрин альфа-2, также известный как гликопротеин Ia (GPIa, platelet glycoprotein Ia), или very late activation protein (VLA). Этот мембранный гликопротеин экспрессируется на мембранах различных клеток, включая мегакариоциты, фибробласты и тромбоциты. На мембране GPIa образует комплекс с GPIIb и таким образом формирует **тромбоцитарный рецептор коллагена** (рецептор GP Ia-IIa).

Клиническое значение может иметь однонуклеотидная замена C807T гена *ITGA2* (rs1126643). Установлено, что аллель T ассоциирован с повышенной экспрессией GP Ia-IIa рецепторов тромбоцитов и повышенной адгезией тромбоцитов к коллагену,

что является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболий [19–21].

Частота аллеля T варьирует в различных популяциях от 30 % до 54 % и в европейской популяции в среднем составляет 39,4 % [21]. Показано, что носители аллеля 807T среди пациентов моложе 65 лет, перенесших ОКС, имеют значительно больший риск ПКС в течение последующих 5 лет [22], а также носительство аллеля T является независимым фактором риска развития ИБС и ИМ [23–25]; вероятнее всего, это обусловлено повышенным уровнем экспрессии гена и, соответственно, повышенным содержанием рецепторов GP Ia-IIa на тромбоцитах у таких индивидуумов.

Среди пациентов Северо-Западного региона России распространенность генотипа CC составляет 31,3 %, CT — 51,8 % и TT — 16,9 %; при этом у носителей аллеля T регистрировалась более высокая функциональная активность тромбоцитов [26]. Похожие результаты опубликовали исследователи из Германии, выявившие генотип CC у 35,8 %, CT у 47,6 %, TT у 16,6 %; однако в их исследовании не были получены статистически значимые различия в частоте серьезных нежелательных сердечных событий (смерть, ИМ или необходимость повторного хирургического вмешательства) в течение 1 года: их частота составила 21,6 % у пациентов с генотипом CC, 21,7 % — CT и 21,2 % — TT ($p = 0,980$) [27]. Несколько более высокие частоты вариантов гена *ITGA2* были детектированы в белорусской популяции: носители генотипов CC, CT и TT составили 34,2 %, 48,0 % и 17,8 % соответственно; при этом было показано, что у носителей гаплотипов минорных аллелей групп генов (*CYP2C19* + *ITGA2* + *P2RY12* + *eNOS*) и (*CYP2C19* + *ITGA2* + *eNOS*) риск присутствия высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии на 28–30-е сутки ИМ выше по сравнению с остальными обследованными пациентами [28]. Связь между обусловленной ОНП нечувствительностью тромбоцитов к действию ацетилсалициловой кислоты показана в целом ряде работ [29, 30], однако в других исследованиях такой связи не обнаруживается [31, 32].

Ген *ITGB3*

Ген *ITGB3* кодирует интегрин $\beta 3$ (бета-3), также известный как тромбоцитарный гликопротеин IIIa (GPIIIa). Этот мембранный гликопротеин входит в состав комплекса $\alpha IIb\beta 3$ (GP IIb/IIIa) — **тромбоцитарного рецептора фибриногена**, который также может взаимодействовать с фактором Виллебранда, фибронектином, тромбином, тромбоспондином, так как распознает специфическую

последовательность аминокислот Arg-Gly-Asp (RGD-последовательность) в молекулах-лигандах и специфическую последовательность в гамма-цепи молекулы фибриногена [18]. Рецептор GP IIb/IIIa играет ключевую роль в образовании тромбоцитарных агрегатов при повреждении эндотелия сосудов и активации тромбоцитов.

Варианты гена *ITGB3*, приводящие к потере функции рецептора, известны как причина наследственной тромбоцитопатии — тромбастении Гланцмана. В то же время наиболее изученный ОНП T1565C ассоциирован с высокой функциональной активностью тромбоцитов, поскольку приводит к замещению в белковом продукте данного гена аминокислоты лейцина на пролин в 33 положении (Leu33Pro), что способствует открытию «кармана связывания» рецептора GP IIb/IIIa с фибриногеном в отсутствие активации и ведет к спонтанной агрегации тромбоцитов [18, 33].

Носители аллеля С имеют повышенный риск развития ИМ, агрессивного протекания атеротромботической болезни, развития резистентности к антиагрегантной терапии [19, 34–39].

Распространенность минорного аллеля гена *ITGB3* зависит от этнической принадлежности; средняя частота встречаемости в европейской популяции — от 8 до 15 % [26, 34, 40, 41], с частотой примерно 15 на 100 в кавказских популяциях, снижаясь до 1 на 100 в восточных популяциях. Для аллеля С относительно низкая частота (0,3 %) отмечена в Бангладеш [42], а относительно высокая (16,1 %) — в Иране [43].

Ген *P2RY12*

Ген *P2RY12* кодирует пуринергический **тромбоцитарный рецептор (АДФ-рецептор) P2Y₁₂**, который относится к семейству рецепторов, связанных с G-белком, участвует в активации тромбоцитов и является терапевтической **мишенью клопидогрела, прасугрела, тикагрелора** [44].

В гене *P2RY12* описаны как ОНП в виде замен нуклеотидов (C139T и T744C — в интроне, C34T и G52T — во втором экзоне), так и инсерция (ins801A в интроне). Все указанные генетические варианты наследуются сцепленно и обуславливают формирование двух гаплотипов — H1 (C139, T744, T34, G52 и отсутствие вставки) и H2 (139T, 744C, C34, 52T, ins801A). Гаплотип H2 ассоциирован с гиперактивностью тромбоцитов как у здоровых лиц, так и у пациентов с ИМ, атеросклерозом периферических артерий, с повышенным риском атеротромбоза [45–48].

Согласно литературным данным, частота встречаемости гаплотипа H2 в европейской популяции

составляет 8,6–22 % [45, 46, 49–51], в популяции США — до 18,5 % [52], в российской популяции — 12,7–17,5 % [47, 53, 54], в белорусской популяции — 25,2 % [55]. Сообщается, что гаплотип H2 в гене *P2RY12* встречался чаще у пациентов с ИМ, чем у лиц без сердечно-сосудистой патологии: у носителей гаплотипа H2 риск развития ИМ повышен в 2 раза [47, 56].

В ряде исследований выявлены ассоциации носительства гаплотипа H2 гена *P2RY12* с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелом [55, 57], однако в целом статистически значимых ассоциаций между наличием гаплотипа H2 в гетерозиготном состоянии и развитием резистентности к клопидогрелу найдено не было, а частота гаплотипа H2 в гомозиготном состоянии слишком мала, чтобы оказывать значимый клинический эффект при фармакотерапии [58–60].

ОНП ГЕНОВ ЦИТОХРОМОВ СИСТЕМЫ P450

Под термином «система цитохрома P450» понимают группу гемсодержащих ферментов, функционирующих в комплексе с соответствующими редуктазами, локализованными в мембранах гладкого эндоплазматического ретикулума — главным образом, клеток печени и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, эта система достаточно широко представлена в почках, легких, центральной нервной системе. Название «цитохром P450» связано с тем фактом, что максимум поглощения восстановленного комплекса цитохрома P450 с СО наблюдается при длине волны 450 нм. Компоненты системы цитохрома P450 являются основными ферментами, участвующими в метаболизации ЛС. У человека выявлено 57 генов системы цитохрома P450; они подразделяются на 18 семейств и 43 подсемейства. Важнейшими подсемействами являются CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5, при этом CYP3A4 и CYP2D6 участвуют в метаболизации примерно половины от всех ЛС [61].

Ген *CYP2C19*

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19) отвечает за метаболизм антиагрегантного препарата клопидогрела, ингибиторов протонной помпы и ряда других лекарств. Ген *CYP2C19* находится в 10 хромосоме, в локусе 10q23.33 [62]. Ген *CYP2C19* очень вариабелен и имеет не менее 27 ОНП, из которых только три ведут к синтезу фермента с нормальной активностью, один — к синтезу фермента с повышенной активностью, а остальные — к синтезу

белкового продукта без ферментативной активности. Наиболее полно описанными ОНП являются CYP2C19*2 (G681A, rs4244285) и CYP2C19*3 (G636A, rs4986893), которые приводят к образованию нефункционального белка. Замена G681A в экзоне 5 (аллель CYP2C19*2) создает абберрантный сайт сплайсинга и изменяет рамку считывания мРНК, вследствие чего синтезируется укороченный нефункциональный белок. Замена G636A в экзоне 4 (аллель CYP2C19*3) также приводит к формированию преждевременного стоп-кодона. Носительство минорных аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 ассоциировано с развитием клопидогрел-резистентности [63]. ОНП C-806T гена *CYP2C19* (аллель CYP2C19*17, rs12248560), наоборот, приводит к повышению уровня экспрессии гена и, таким образом, к повышению ферментативной активности соответствующего белка [64]. Было обнаружено, что минорный аллель CYP2C19*17 увеличивает клинический ответ на лечение клопидогрелом и, следовательно, связан с более высоким риском кровотечения [65]. Частоты ОНП гена *CYP2C19* сильно варьируются в зависимости от этнической принадлежности и имеют выраженные межпопуляционные различия; тем не менее, именно генетические варианты *CYP2C19* и активность данного фермента в отношении метаболизма клопидогрела необходимо учитывать при выборе режима антиагрегантной терапии [66].

Ген *CYP2D6*

CYP2D6 является изоферментом цитохрома P450. Ген *CYP2D6* находится на 22 хромосоме, в локусе 22q13.1 и отвечает за метаболизм от 20 % до 30 % от всех ЛС, в том числе антиаритмических средств (амиодарон, пропафенон) и неселективных бета-адреноблокаторов (метопролол, пропранолол).

CYP2D6 в основном экспрессируется в печени, но также он присутствует и в тканях головного мозга, легких и сердца. Важной отличительной особенностью изофермента CYP2D6 является его высокая межиндивидуальная вариабельность, главным образом обусловленная генетическим полиморфизмом. На сегодняшний день описано несколько десятков ОНП, которые оказывают различное влияние на активность изофермента CYP2D6. Наиболее часто встречающиеся аллели CYP2D6 представлены следующими функциональными группами: с нормальной функцией (CYP2D6*1, *2, *35), со сниженной функцией (CYP2D6*9, *10, *17, *29, *41) и нефункциональные аллельные варианты (CYP2D6*3, *4, *6, *7, *8, *11, *12, *14, *15, *19, *20) [67, 68].

Носительство аллельных вариантов CYP2D6*3 (rs35742686), CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2D6*5

(делеция гена), CYP2D6*6 (rs5030655), CYP2D6*7 (rs5030867), CYP2D6*9 (rs5030656), CYP2D6*10 (rs1065852), CYP2D6*41 (rs28371725) может быть ассоциировано с фенотипом «медленных метаболизаторов», то есть с низкой скоростью биотрансформации неселективных бета-адреноблокаторов в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций (в первую очередь брадикардии) [69].

Ген *CYP3A4*

CYP3A4 — фермент, катализирующий реакцию сульфоксидирования, приводящую к образованию сульфогруппы. Ген *CYP3A4* находится на 7 хромосоме, в локусе 7q22.1 [70]. CYP3A4 является одним из самых важных для фармакотерапии цитохромов, так как с его помощью биотрансформируется, по крайней мере частично, примерно 60 % ксенобиотиков. Активность CYP3A4 широко варьирует у разных индивидуумов. Расположение CYP3A4 на апикальных мембранах энтероцитов тонкой кишки и гепатоцитов обеспечивает первичный метаболизм ЛС, предшествующий попаданию вещества в системный кровоток, известный под названием «эффект первого прохождения» [71]. CYP3A4 является основным ферментом в метаболизации следующих ЛС: гиполипидемические статины (аторвастатин, ловастатин, симвастатин), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, верапамил, дилтиазем, нифедипин, фелодипин) и селективный блокатор АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y₁₂ клопидогрел [72, 73].

В гене *CYP3A4* описан ряд ОНП, которые ассоциированы со снижением активности фермента и могут влиять на метаболизм ЛС. Чаще всего с нарушением метаболизма статинов и клопидогрела связан ОНП в промоторной области гена *CYP3A4* — замена A-293G (аллель CYP3A4*1B, rs2740574), однако данные различных исследований противоречивы [74].

Ген *CYP3A5*

CYP3A5 представляет собой белок, состоящий из 502 аминокислотных остатков и по аминокислотной последовательности на 85 % идентичный цитохрому 3A4. Ген *CYP3A5* находится на 7 хромосоме, в локусе 7q22.1 [70]. CYP3A5 экспрессируется во внепеченочных тканях на более высоком уровне, чем CYP3A4, включая легкие, почки, молочные железы, предстательную железу и полиморфноядерные лейкоциты [75]. CYP3A5, аналогично CYP3A4, участвует в метаболизме статинов и превращении клопидогрела в активный метаболит.

Основной причиной вариабельной экспрессии CYP3A5 считают аллель CYP3A5*3. У носителей этого аллеля в 3-м интроне детектируется ОНП A6986G (rs776746); эта замена нуклеотида ведет к формированию преждевременного стоп-кодона, и в результате к почти нулевой экспрессии белка CYP3A5. Аллель CYP3A5*3 был выявлен во всех этнических популяционных исследованиях, что свидетельствует о его древнем происхождении [76].

ОНП ГЕНОВ БЕЛКОВ-ПЕРЕНОСЧИКОВ

Ген *SLCO1B1*

Ген *SLCO1B1* (англ. Solute carrier organic anion transporter family member 1B1) кодирует полипептид-переносчик органических анионов 1B1 (OATP1B1). Ген состоит более чем из десяти экзонов [77], кодируемый геном *SLCO1B1* гликопротеин экспрессируется исключительно на базолатеральной (синусоидальной) мембране **гепатоцитов** [78]. OATP1B1 участвует в транспорте ряда эндогенных и экзогенных веществ, в том числе желчных кислот, гормонов щитовидной железы, а из ЛС — **метотрексата и статинов**, включая аторвастатин [79], цериастатин [80], правастатин [81], влияя таким образом на безопасность лечения данными препаратами [82].

ОНП *SLCO1B1**5 (другие обозначения: rs4149056, T521C, T37041C, Val174Ala) гена *SLCO1B1* влияет на экспрессию белка OATP1B1 и, соответственно, на распределение вышеуказанных ЛС в организме. Наличие замены на аланин характеризуется сниженной работой белка-переносчика, фармакокинетическим эквивалентом чего являются замедление переноса статинов в печень и увеличение их концентрации в крови, что сопряжено с негативным воздействием статинов на мышечную ткань и неэффективностью гиполипидемической терапии [83–85].

Частота выявления аллеля С гена *SLCO1B1* (генотипы ТС и СС) в российской популяции по данным разных авторов составляет от 30 % до 45 %, а в других европейских этнических группах — от 8 % до 20 % [86, 87].

Необходимая доза статинов у лиц с генотипом ТС составляет примерно половину от стандартной терапевтической; СС — четверть от стандартной терапевтической [88]. В некоторых исследованиях было показано, что у больных с ИМ в сочетании с острым повреждением почек статистически значимо чаще выявляется генетический вариант Val174Ala гена *SLCO1B1*, на фоне носительства которого отмечается ухудшение течения ИМ в госпитальном периоде и повышение риска летальных исходов [89, 90].

Ген *ABCB1* (*MDR1*)

Ген *ABCB1* (англ. ATP binding cassette subfamily B member 1) локализуется на хромосоме в регионе 7q21.12 и содержит 28 экзонов. Поскольку данный ген впервые был идентифицирован и охарактеризован в клетках различных опухолей человека, обладающих множественной лекарственной резистентностью, его долгое время называли *MDR1* (от англ. multidrug resistance). Ген *ABCB1* кодирует клеточный АТФ-связывающий кассетный транспортер (**Р-гликопротеин, белок множественной лекарственной устойчивости**), осуществляющий энергозависимое проведение субстратов через мембрану. Основная задача этого белка состоит в ограничении проникновения различных веществ, в том числе ксенобиотиков, через биологические барьеры с дальнейшей экскрецией в мочу и желчь. Белок *ABCB1* экспрессируется в плазматических мембранах различных клеток и органов, включая эндотелий кишечника, гематоэнцефалического барьера, а также в клетках надпочечников, почечной ткани и ряде других [91]. Этот гликопротеин выводит из клеток широкий спектр ЛС, тем самым определяя внутриклеточную концентрацию ЛС, а также регулирует всасывание в кишечнике различных ЛС, в том числе клопидогрела, оказывая важное влияние на концентрацию последнего *in vivo*.

ОНП в гене *ABCB1* исследуются для выявления эффективности применения препаратов следующих групп: антиагреганты (клопидогрел и его аналоги), психотропные, противосудорожные (карбамазепин, фенитоин, оланзапин), препараты для лечения ВИЧ-инфекции (ламивудин, лопинавир, ритонавир, зидовудин, винкристин, оксалиплатин), препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (аторвастатин, симvastатин, лозартан), обезболивающие (морфин, нортриптилин, фентанил, трамадол, оксикодон), противоопухолевые (метотрексат, тамоксифен, блеомицин, этопозид), таргетные (иматиниб) и др. Замена нуклеотида цитозина (С) на тимин (Т) в 26-ом экзоне в позиции 3435 последовательности ДНК гена *ABCB1* обозначается как генетический маркер rs1045642. Основной аллель обозначается как 3435С, минорный аллель как 3435Т. Наличие в генотипе аллеля Т в позиции 3435 приводит к повышенному выведению ЛС из клетки, снижая их терапевтический эффект. Напротив, наличие аллеля С в позиции 3435 обуславливает популяционный «базовый» уровень экспрессии гена и белка *ABCB1* [92].

Различные генетические варианты, обусловленные ОНП С3435Т, по-разному влияют на резистентность к клопидогрелу. Установлено, что генотип ТТ и аллель Т гена *ABCB1* преобладают у пациентов

с клопидогрел-резистентностью, в то время как генотип СС и аллель С преобладают у индивидуумов без таковой. Показано, что у пациентов с генотипом СТ или ТТ повышена частота неблагоприятных клинических событий по сравнению с носителями генотипа СС, а также замедлен метаболизм клопидогрела, что повышает риск тромботических осложнений, и это является важным обстоятельством при персонализации фармакотерапии. При использовании статинов также следует учитывать генотип С3435Т гена *ABCB1*. Был показан вклад генотипа ТТ в гиполипидемический эффект аторвастатина у женщин. Соответственно, генетическое исследование С3435Т гена *ABCB1* в перспективе может быть полезно для персонализации терапии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Частота минорного аллеля гена *ABCB1* (3435Т) составляет 56 % у европеоидов; у негроидов — 20 %; у монголоидов — 40 % [93]. Частоты генотипов в российской популяции распределяются следующим образом: СС — 17 %, СТ — 53 %, ТТ — 30 % [94]. Среди якутов частота аллеля Т составила 51 %, при этом в изученной выборке было выявлено преобладание гетерозиготного генотипа СТ (75,8 %) при относительно низкой частоте генотипов СС (10,7 %) и ТТ (13,4 %) [95]. Высокие частоты варианта 3435Т были обнаружены также в шести этнических группах китайцев (от 44,2 % до 58,4 %) [96].

По данным метаанализа, обобщающего опыт 140 многолетних исследований ОНП гена *ABCB1* в Бразилии, Австралии, США, Чили, Египте, Польше и других странах, показана ассоциация ОНП С3435Т гена *ABCB1* с эффективностью применения статинов, что проявляется в различиях уровней липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, но не триглицеридов в сыворотке крови обследованных лиц. Меньше изучена взаимосвязь ОНП С3435Т гена *ABCB1* с безопасностью применения статинов, то есть риском развития миопатий, поскольку исследованная выборка оказалась в значительной степени гетерогенной. Тем не менее, путем стратификационного анализа авторам удалось показать наличие зависимости развития миопатии от ОНП С3435Т гена *ABCB1* [97].

ОНП ГЕНОВ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК

Белок-кодирующие гены составляют лишь около 2 % генома, а остальная часть генома представлена **некодирующей ДНК**, которая транскрибируется в **некодирующие РНК** [17]. В последнее время внимание исследователей все более привлекают некодирующие области генома, поскольку имен-

но в них расположены более 90 % всех ОНП [98]. Важным классом некодирующих РНК являются **микроРНК**, которые выполняют в организме регуляторные функции: подавляют трансляцию с определенных мРНК, то есть снижают экспрессию своих генов-мишеней. ОНП в генах микроРНК могут приводить к изменению количества или активности микроРНК и таким образом опосредованно влиять на фармакокинетические и фармакодинамические показатели.

Например, в недавнем исследовании 302 итальянских пациентов, более 12 месяцев получавших статины, была показана связь ОНП rs3746444 в гене микроРНК miR-499a с показателями липидограммы, и минорный аллель G проявил себя как благоприятный фактор: у носителей генотипа GG отношение уровня общего холестерина к уровню холестерина липопротеидов высокой плотности оказалось минимальным по сравнению с носителями генотипов AG и AA. Данный ОНП в гене *MIR499* расположен в участке, кодирующем зрелую последовательность miR-499a-3p. Поэтому замена аденина на гуанин вызывает частичную потерю комплементарности в стеблевой части молекулы-предшественника (при-микроРНК) и в итоге приводит как к нарушению созревания miR-499a-3p и miR-499a-5p, так и к нарушению связывания зрелых молекул miR-499a-3p со своей мРНК-мишенью [99, 100].

Также в целом ряде исследований было подтверждено влияние ОНП в генах различных микроРНК на чувствительность к варфарину. В частности, Tian Z. и соавторы показали, что микроРНК miR-137 связывается с 3'-нетранслируемой областью гена *VKORC1* и подавляет его экспрессию в клетках печени, при этом ОНП rs2660304 в гене miR-137 снижает поддерживающую дозу варфарина [101]. Это объясняется тем, что ген *VKORC1* кодирует субъединицу 1 витамин-К эпиксид-редуктазного комплекса — трансмембранного белка, который является фармакологической мишенью варфарина. Регуляторная область гена *VKORC1* содержит также сайт связывания для микроРНК miR-133. В гене *MIR133A2* выявлены три ОНП, находящиеся в неравновесном сцеплении и формирующие гаплотипы, ассоциированные с различной чувствительностью к варфарину. При этом репрезентативным ОНП (англ. tag SNP) является rs45547937 [102].

В отличие от белок-кодирующих генов, некодирующие области генома до сих пор еще мало изучены. Согласно биоинформатическим прогнозам, в ближайшие годы ожидается взрывной рост количества аннотаций генов регуляторных РНК и, соответственно, появление большого объема новых данных об их ОНП [103].

РОЛЬ ОНП В МНОГОУРОВНЕВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛС С ОРГАНИЗМОМ ПАЦИЕНТА

ЛС, попав в тело пациента, инициирует одновременно два комплекса процессов: фармакокинетический (воздействие организма на ЛС) и фармакодинамический (влияние ЛС на организм). При этом совокупность механизмов, которые регулируют взаимодействие ЛС с организмом, можно представить в виде айсберга, на вершине которого — внешние проявления эффекта ЛС (рис. 3). Верхней части айсберга соответствуют «связи первого уровня» — непосредственные физико-химические взаимодействия ЛС и его метаболитов с белками-переносчиками, рецепторами, ферментами. Ниже расположен более обширный пласт «связей второго уровня», поскольку для каждого эндогенного участника процесса количество и активность его молекул регулируются за счет различных эпигенетических механизмов: геномного (метилирование ДНК),

транскриптомного (некодирующие РНК, прежде всего микроРНК) и протеомного (модификации гистонов) [104]. Каждая из регуляторных молекул, в свою очередь, находится под воздействием собственных регуляторов, и т. д.

В итоге взаимодействие ЛС с организмом создает уникальную для каждого пациента многоуровневую систему молекулярных взаимосвязей, которую на каждом уровне модулируют многочисленные ОНП в белок-кодирующих генах и ОНП в генах регуляторных РНК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакогенетика является одним из перспективных направлений развития медицины, так как выбор ЛС и их дозировок с учетом индивидуальных генетических особенностей пациента обеспечивает максимальную эффективность лекарственного воздействия и минимизирует побочные эффекты ЛС. ОНП играют важную роль в персонализации фар-



Рис. 3. «Концепция айсберга»: роль ОНП в многоуровневой регуляции взаимодействия ЛС с организмом

Примечание: ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ЛС — лекарственное средство.

Figure 3. “The iceberg concept”: the role of SNPs in the multilevel regulation of the interaction between drugs and human organism

Note: SNP — single nucleotide polymorphism.

макотерапии ОКС, поскольку при лечении данной патологии именно лекарственная терапия занимает первое место, и применяется большое количество ЛС из разных групп. Разработка индивидуализированных терапевтических подходов для пациентов с ОКС имеет не только медико-социальное, но и экономическое значение: повышение эффективности и безопасности фармакотерапии позволит уменьшить частоту ПКС и снизить затраты на стационарное и амбулаторное лечение, нагрузку на медицинский персонал, а также обеспечит более быстрое восстановление трудоспособности пациентов трудоспособного возраста.

Говоря о фармакогенетике ОКС, можно выделить два направления исследований ОНП. Во-первых, это оптимизация применения уже зарегистрированных ЛС: разработка персонализированных алгоритмов выбора ЛС и их дозировок на основе результатов генетических тестов, создание наборов реагентов для фармакогенетического тестирования. Второе направление — разработка новых ЛС для таргетной терапии ОКС и его осложнений. Благодаря достижениям в познании молекулярно-генетических основ патогенеза, понятие «таргетная терапия» вышло за пределы онкологии и активно обсуждается в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [105]. При этом перспективным объектом изучения являются ОНП в генах не кодирующих РНК.

В изучении фармакогенетики ОКС все большее значение приобретает междисциплинарный подход — объединение усилий кардиологов, лабораторных генетиков, клинических фармакологов, биоинформатиков. По мере накопления знаний об ОНП возрастает роль **биоинформатических** подходов для оценки регуляторного потенциала ОНП в патогенезе заболеваний и фармакологическом ответе [106, 107]. На фоне развития высокопроизводительных лабораторных технологий наблюдается тенденция к переходу от фармакогенетического тестирования отдельных ОНП методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) к анализу целых таргетных панелей генов, регулирующих взаимодействие ЛС с организмом, методом массового параллельного секвенирования (англ. next generation sequencing, NGS) [108].

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the

management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2024;13(1):55–161. DOI:10.1093/ehjacc/zuad107.

2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231–2264. DOI:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.

3. Клинические рекомендации: Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Электронный ресурс. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_3. Дата обращения: 03 июля 2024 года.

4. Маркова И.А., Медведева Е.А., Гелис Л.Г. Прогнозирование риска развития повторных коронарных событий у лиц с нестабильной стенокардией в отдаленные сроки наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2013;18(5):18–22. DOI:10.15829/1560-4071-2013-5-18-22.

5. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 ;63(25 Pt B):2960–2984. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.003.

6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(1):5–10.

7. Острый коронарный синдром / под ред. Явелова И.С., Хохлунова С.М., Дуплякова Д.В. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 480 с.

8. Иванцов Е.Н., Ким З.Ф., Магамедкеримова Ф.А. и др. Частота сердечно-сосудистых событий после острого коронарного синдрома у пациентов с различной приверженностью к терапии (данные проспективного исследования). *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(5):25–29. DOI:10.20969/VSKM.2019.12(5).25-29.

9. Бойцов С.А., Алекаян Б.Г., Шахнович Р.М., Ганюков В.И. Что меняется в лечении острого коронарного синдрома в Российской Федерации? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(6):703–709. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-14.

10. Сироткина О.В., Новикова А.М., Улитина А.С. и др. Фармакогенетические критерии селективного применения антитромботических препаратов варфарина и плавикса. *Медицинская генетика*. 2005;4(6):267.

11. Ма И., Ионин В.А., Заславская Е.Л. и др. Полиморфные варианты G/C+915 трансформирующего фактора роста бета 1 и фибрилляция предсердий у пациентов с метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):93–100. DOI:10.18705/1607-419X-2018-24-1-93-100.

12. Ма И., Улитина А.С., Ионин В.А. и др. C(-344) Т-полиморфизм гена альдостеронсинтазы, риск метаболического синдрома и фибрилляции предсердий у жителей Северо-Западного региона России. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2016;23(2):46–49.
13. Зуева И.Б., Улитина А.С., Гораб Д.Н. и др. Полиморфизм гена АРО Е у пациентов с метаболическим синдромом и когнитивными расстройствами. Артериальная гипертензия. 2012;18(5):421–428.
14. Qiao XR, Zheng T, Xie Y, et al. MiR-146a rs2910164 (G/C) polymorphism is associated with the development and prognosis of acute coronary syndromes: an observational study including case control and validation cohort. J Transl Med. 2023;21(1):325. DOI:10.1186/s12967-023-04140-4.
15. Summary of human variation data available from dbSNP and dbVar. Электронный ресурс. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar/content/org_summary/ Дата обращения: 03 июля 2024 года.
16. Майборода А.А. Генетическая гетерогенность и фенотипическая индивидуальность в человеческой популяции (сообщение 1). Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2019;156(1):5–14. DOI:10.34673/ismu.2019.86.42.001.
17. Hennessy EJ. Cardiovascular disease and long noncoding RNAs: tools for unraveling the mystery Inc-ing RNA and phenotype. Circ Cardiovasc Genet. 2017;10(4):e001556. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.117.001556.
18. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011. 456 с. ISBN 978-5-4235-0049-8.
19. Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М. и др. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в Северо-Западном регионе России. Кардиология. 2007;47(7):29–34.
20. Liu H, Wan Y, Zheng J, et al. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Iba VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis. Int. J. Stroke. 2017;12(1):46–70. DOI:10.1177/1747493016672085.
21. Dinanuer DM, Friedman KD, Hessner MJ. Allelic distribution of the glycoprotein Ia (alpha2-integrin) C807T/G873A dimorphisms among caucasian venous thrombosis patients and six racial groups. Br J Haematol 1999;107(3):563–565. DOI:10.1046/j.1365-2141.1999.01753.x.
22. Leone A, Stefano V, Burzotta F, et al. Glycoprotein Ia C807T gene polymorphism and increased risk of recurrent acute coronary syndromes: a five year follow up. Heart. 2004;90(5):567–569. DOI:10.1136/hrt.2003.017624.
23. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Role of glycoprotein Ia gene polymorphisms in determining platelet function in myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention on dual antiplatelet treatment. Atherosclerosis 2008;196(1):341–348. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.009.
24. Antoniadou C, Tousoulis D, Vasiliadou C, et al. Genetic polymorphisms of platelet glycoprotein Ia and the risk for premature myocardial infarction: effects on the release of sCD40L during the acute phase of premature myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2006;47(10):1959–1966. DOI:10.1016/j.jacc.2005.12.057.
25. Андреев Е.Ю., Самоходская Л.М., Балацкий А.В. и др. Прогностическая значимость носительства аллельных вариантов генов, контролирующих систему гемостаза, и их сочетания с традиционными факторами риска в раннем развитии ишемической болезни сердца Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(8):32–39.
26. Сироткина О.В. Молекулярно-генетические механизмы активации тромбоцитов и чувствительности к антиагрегантным препаратам у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2010;4(1):69–76.
27. von Beckerath N, Koch W, Mehilli J, et al. Glycoprotein Ia C807T polymorphism and risk of restenosis following coronary stenting. Atherosclerosis. 2001;156(2):463–468. DOI:10.1016/S0021-9150(00)00686-9.
28. Пронько Т.П., Снежицкий В.А., Горчакова О.В. Связь полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов GPIa (C807T), GPIIb/IIIa (T1565C) с активностью тромбоцитов и эффективностью ацетилсалициловой кислоты у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021;19(5):526–531. DOI:10.25298/2221-8785-2021-19-5-526-531.
29. Weng Z, Li X, Li Y, et al. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a metaanalysis. PLoS ONE. 2013;8(11):e78093. DOI:10.1371/journal.pone.0078093.
30. Wang H, Sun X, Dong W, et al. Association of GPIa and COX-2 gene polymorphism with aspirin resistance. J Clin Lab Anal. 2018;32(4):e22331. DOI:10.1002/jcla.22331.
31. Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Khabour OF, et al. The contribution of platelet glycoproteins (GPIa C807T and GPIIb/IIIa C-5T) and cyclooxygenase 2 (COX-2G765C) polymorphisms to platelet response in patients treated with aspirin. Gene. 2013;526(2):118–121. DOI:10.1016/j.gene.2013.04.083.
32. Mukarram O, Akhtar N, Junaid A, et al. A study into the genetic basis of aspirin resistance in Pakistani

patients with coronary artery disease. *Pak J Pharm Sci.* 2016;29(4):1177–1182.

33. Сироткина О.В., Заботина А.М., Тараскина А.Е. и др. Гликопротеин IIb-IIIa в спонтанной агрегации тромбоцитов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2007;143(4):398–401.

34. Беркович О.А., Сироткина О.В., Баженова Е.А. и др. PIA1/A2 полиморфизм гена рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa и агрегационная активность тромбоцитов у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте. *Медицинский академический журнал.* 2002;2(3):42–48.

35. Yee DL, Bray PF. Clinical and functional consequences of platelet membrane glycoprotein polymorphisms. *Semin Thromb Hemost.* 2004;30(5):591–600. DOI:10.1055/s-2004-835679.

36. Sirotkina OV, Khaspekova SG, Zabotina AM, et al. Effect of platelet glycoprotein IIb-IIIa number and glycoprotein IIIa Leu33Pro polymorphism on platelet aggregation and sensitivity to glycoprotein IIb-IIIa antagonists. *Platelets.* 2007;18(7):506–514. DOI:10.1080/09537100701326739.

37. Сироткина О.В., Богданова Е.В., Боганькова Н.А. и др. Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009;8(1):51–55.

38. Galasso G, Santulli G, Piscione F, et al. The GPIIIA PIA2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:41. DOI:10.1186/1471-2261-10-41.

39. Kucharska-Newton AM, Monda KL, Campbell S, et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Atherosclerosis.* 2011;216(1):151–156. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.038.

40. Feng D, Lindpaintner K, Larson MG, et al. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa PIA2 polymorphism: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(4):1142–1147. DOI:10.1161/01.atv.19.4.1142.

41. Wang J, Liu J, Zhou Y, et al. Association among PIA1/A2 gene polymorphism, laboratory aspirin resistance and clinical outcomes in patients with coronary artery disease: An updated meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):13177. DOI:10.1038/s41598-019-49123-y.

42. Islam MR, Nova TT, Momenuzzaman N, et al. Prevalence of CYP2C19 and ITGB3 polymorphisms among Bangladeshi patients who underwent percutaneous coronary intervention. *SAGE Open Med.* 2021;9:20503121211042209. DOI:10.1177/20503121211042209.

43. Khatami M, Heidari MM, Soheilyfar S. Common rs5918 (PIA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and

risk of coronary artery disease. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2016;1(1):e9–e15. DOI:10.5114/amsad.2016.59587.

44. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by anti-thrombotic drugs. *Nature.* 2001;409(6817):202–207. DOI:10.1038/35051599.

45. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation.* 2003;108(8):989–995. DOI:10.1161/01.CIR.0000085073.69189.88.

46. Fontana P, Gaussem P, Aiach M, et al. P2Y12 H2 haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study. *Circulation.* 2003;108(24):2971–2973. DOI:10.1161/01.CIR.0000106904.80795.35.

47. Сироткина О.В., Заботина А.М., Беркович О.А. и др. Генетические варианты АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y12, ассоциированные с изменением функциональной активности тромбоцитов и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. *Генетика.* 2009;45(2):247–253.

48. Cavallari U, Trabetti E, Malerba G, et al. Gene sequence variations of the platelet P2Y12 receptor are associated with coronary artery disease. *BMC Med Genet.* 2007;8:59. DOI:10.1186/1471-2350-8-59.

49. Rudez G, Bouman HJ, van Werkum JW, et al. Common variation in the platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual on-clopidogrel platelet reactivity in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(5):515–521. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.109.861799.

50. Viviani Anselmi C, Briguori C, Roncarati R, et al. Routine assessment of on-clopidogrel platelet reactivity and gene polymorphisms in predicting clinical outcome following drug-eluting stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(11):1166–1175. DOI:10.1016/j.jcin.2013.06.010.

51. Sionova M, Blasko P, Jirous S, et al. Association of polymorphisms of platelet receptors GPIa (807C>T), GPVI (13254T>C), and P2Y12 (34C>T and H1/H2 haplotype) with increased risk of periprocedural bleeding in patients undergoing coronary angiography/percutaneous coronary intervention. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* 2017;13(3):202–209. DOI:10.5114/aic.2017.70187.

52. Oestreich JH, Steinhubl SR, Ferraris SP, et al. Effect of genetic variation in P2Y12 on TRAP-stimulated platelet response in healthy subjects. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(3):372–379. DOI:10.1007/s11239-014-1058-5.

53. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. и др. Резистентность к клопидогрелу и полиморфизмы генов P2RY12 и GPIIIa у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина.* 2013;91(8):29–31.

54. Страмбовская Н.Н. Агрегационная активность тромбоцитов у носителей генетического полиморфизма GPIA (C807T), GPIIIA (T1565C), GPIIb/IIIa (C434T), P2RY12 (H1/H2), SELP (G1087A) тромбоцитарных рецепторов. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013;94(6):65–70.
55. Пронько Т.П., Снежицкий В.А., Горчакова О.В. и др. Влияние полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов P2RY12, ITGB3 и фермента-метаболизатора цитохрома CYP2C19 на активность тромбоцитов и эффективность клопидогрела у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, проживающих в Гродненском регионе. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2021;18(2):147–159. DOI:10.29235/1814-6023-2021-18-2-147-159.
56. Su C, Zhang Z, Chen J, et al. Association between P2Y1 and P2Y12 polymorphisms and acute myocardial infarction and ADP-induced platelet aggregation. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):41. DOI:10.1186/s12872-023-03075-4.
57. Сироткина О.В., Боганькова Н.А., Тараскина А.Е. и др. Молекулярно-генетический анализ АДФ-рецепторов тромбоцитов у здоровых лиц и пациентов, принимающих клопидогрел. Технологии живых систем. 2009;6(8):46–52.
58. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Lack of association between the P2Y12 receptor gene polymorphism and platelet response to clopidogrel in patients with coronary artery disease. Thromb Res. 2005;116(6):491–497. DOI:10.1016/j.thromres.2005.03.001.
59. Bura A, Bachelot-Loza C, Ali FD, et al. Role of the P2Y12 gene polymorphism in platelet responsiveness to clopidogrel in healthy subjects. J Thromb Haemost. 2006;4(9):2096–2097. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.02113.x.
60. Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Добровольский А.Б. и др. Резистентность к клопидогрелу у больных с острым коронарным синдромом. Терапевтический архив. 2010;82(8):14–19.
61. Zhao M, Ma J, Li M, et al. Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in Humans. Int J Mol Sci. 2021;22(23):12808. DOI:10.3390/ijms222312808.
62. Sipeky C, Weber A, Szabo M, et al. High prevalence of CYP2C19*2 allele in Roma samples: study on Roma and Hungarian population samples with review of the literature. Mol Biol Rep. 2013;40(8):4727–4735. DOI:10.1007/s11033-013-2569-4.
63. Pereira NL, Rihal CS, So DYF, et al. Clopidogrel Pharmacogenetics. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12(4):e007811. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811.
64. Hassani Idrissi H, Hmimech W, Khorb NE, et al. A synergic effect between CYP2C19*2, CYP2C19*3 loss-of-function and CYP2C19*17 gain-of-function alleles is associated with clopidogrel resistance among Moroccan acute coronary syndromes patients. BMC Res Notes. 2018;11(1):46. DOI:10.1186/s13104-018-3132-0.
65. Payan M, Tajik N, Rouini MR, Ghahremani MH. Genotype and allele frequency of CYP2C19*17 in a healthy Iranian population. Med J Islam Repub Iran. 2015;29:269.
66. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. Clin Pharmacol Ther. 2022;112(5):959–967. DOI:10.1002/cpt.2526.
67. Парусов А.И., Лоранская И.Д., Акмалова К.А. и др. Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на показатели центральной гемодинамики у пациентов с портальной гипертензией, принимающих пропранолол. Медицинский совет. 2022;16(6):83–91. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-6-83-91.
68. Смирнов В.В., Абдрашитов Р.Х., Егоренков Е.А. и др. Влияние изофермента CYP2D6 на метаболизм лекарственных препаратов и методы определения его активности. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2015;3:32–35.
69. Морозова Т.Е., Цветкова О.А., Гурова А.Ю. Изучение генетического полиморфизма цитохрома P450 CYP2D6 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, принимающих бета-адреноблокаторы. Сеченовский вестник. 2013;4(14):48–53.
70. Garsa AA, McLeod HL, Marsh S. CYP3A4 and CYP3A5 genotyping by pyrosequencing. BMC Med Genet. 2005;6:19. DOI:10.1186/1471-2350-6-19.
71. Селиванова Г.Б., Потешкина Н.Г. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта с позиции выбора ингибитора протонной помпы. Лечебное дело. 2021;1:62–69. DOI:10.24412/2071-5315-2021-12291.
72. Семенова А.Е., Сергиенко И.В. Фармакологические аспекты терапии статинами. Атеросклероз и дислипидемии. 2013;2(11):4–18.
73. Zhu Y, Zhou J. Identification of the significant involvement and mechanistic role of CYP3A4/5 in clopidogrel bioactivation. ACS Med Chem Lett. 2012;3(10):844–849. DOI:10.1021/ml3002067.
74. Wang D, Guo Y, Wrighton SA, et al. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. Pharmacogenomics J. 2011;11(4):274–286. DOI:10.1038/tpj.2010.28.
75. Махмудова У.Р., Хошимов Ш.У., Зубайдуллаева М.Т. и др. Эффективность симвастатина у больных с ИБС в зависимости от полиморфизма гена CYP3A5. Журнал теоретической и клинической медицины. 2016;3:47–50.

76. Махмудова У.Р., Хошимов Ш.У., Абдуллаева Г.Ж. и др. Возможности персонализированной терапии статинами в лечении ишемической болезни сердца и атеросклероза // Евразийский кардиологический журнал. 2015;2:57–61.
77. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol. Rev.* 2011;63(1):157–181. DOI:10.1124/pr.110.002857.
78. Ito K, Suzuki H, Horie T, Sugiyama Y. Apical/basolateral surface expression of drug transporters and its role in vectorial drug transport. *Pharm Res.* 2005;22(10):1559–1577. DOI:10.1007/s11095-005-6810-2.
79. Rajput TA, Naveed AK, Farooqi ZR, Khan S. Effects of two functionally important SLCO1B1 gene polymorphisms on pharmacokinetics of atorvastatin. *Pak J Pharm Sci.* 2017;30(4):1363–1370.
80. Shitara Y, Hirano M, Sato H, Sugiyama Y. Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1:SLC21A6)-mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;311(1):228–236. DOI:10.1124/jpet.104.068536.
81. Hsiang B, Zhu Y, Wang Z, et al. A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J Biol Chem.* 1999;274(52):37161–37168. DOI:10.1074/jbc.274.52.37161.
82. Hubáček JA, Dlouhá D, Adámková V, et al. SLCO1B1 polymorphism is not associated with risk of statin-induced myalgia/myopathy in a Czech population. *Med Sci Monit.* 2015;21:1454–1459. DOI:10.12659/MSM.893007.
83. Шуев Г.Н., Сычев Д.А., Грачёв А.В. Полиморфизм гена SLCO1B1, ассоциированный с развитием статин-индуцированной миопатии, уровень витамина D у российских пациентов с гиперлипидемиями. *Креативная кардиология* 2015;4:40–45. DOI:10.15275/kreatkard.2015.04.05.
84. Петров В.И., Смусева О.Н., Соловкина Ю.В., Шаталова О.В. Полиморфизм гена SLCO1B1 и статин-ассоциированная миопатия у российских пациентов. *Российский кардиологический журнал* 2014;19(10):69–72. DOI:10.15829/1560-4071-2014-10-69-072.
85. Romaine SP, Bailey KM, Hall AS, Balmforth AJ. The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. *Pharmacogenomics J.* 2010;10(1):1–11. DOI:10.1038/tpj.2009.54.
86. Сычев Д.А., Корж А.В., Грачев А.В., Князева Г.П. Частота генотипов по аллельному варианту SLCO1B1*5, ассоциированному с высоким риском развития миопатий при применении статинов, у российских пациентов с гиперлипидемиями. *Биомедицина.* 2011;4:135–137.
87. Воскобойников А.М., Грачев А.В., Князева Г.П., Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование по аллельному варианту SLCO1B1*5: значение для персонализации дозирования статинов у пациентов с гиперлипидемиями. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2013;3(6):975–976.
88. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2011. 26 с.
89. Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А. и др. Генетические варианты функционирования ключевых патогенетических механизмов у пациентов с инфарктом миокарда и острым кардиоренальным синдромом. *Трансляционная медицина.* 2018;4(6):6–12.
90. Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А. и др. Влияние полиморфизма генов APOE и SLCO1B1 на течение инфаркта миокарда, ассоциированного с острым повреждением почек, в стационаре и отдаленном периоде. *Нефрология* 2018;22(6):56–63. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-56-63.
91. Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene* 2003;22(47):7468–7485. DOI:10.1038/sj.onc.1206948.
92. Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, et al. Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics* 2003;13(8):481–494. DOI:10.1097/00008571-200308000-00006.
93. Казаков Р.Е., Евтеев В.А., Муслимова О.В. и др. Перспективы использования полиморфизма C3435T гена Р-гликопротеина ABCB1 в персонализированной медицине. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2017;7(4):212–220.
94. Сычев Д.А., Ших Н.В., Гришина Е.А. и др. Антигипертензивная эффективность и безопасность амлодипина у больных с различными генотипами по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017;26(3):49–53.
95. Pavlova NI, Diakonova AT, Alekseev VA, et al. C3435T polymorphism of the ABCB1 gene in the Yakut population. *International Journal of Biomedicine.* 2021;11(3):367–371. DOI:10.21103/Article11(3)_OA15.

96. Lai Y, Zhang J, Wang YX, et al. CYP3A5*3 and MDR-1 C3435T single nucleotide polymorphisms in six Chinese ethnic groups. *Pharmazie*. 2011;66(2):136–40.
97. Su J, Xu H, Yang J, et al. ABCB1 C3435T polymorphism and the lipid-lowering response in hypercholesterolemic patients on statins: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2015;14:122. DOI:10.1186/s12944-015-0114-2.
98. Tak YG, Farnham PJ. Making sense of GWAS: using epigenomics and genome engineering to understand the functional relevance of SNPs in non-coding regions of the human genome. *Epigenetics Chromatin*. 2015;8:57. DOI:10.1186/s13072-015-0050-4.
99. Giuliani A, Montesanto A, Maticchione G, et al. The Association between single nucleotide polymorphisms, including miR-499a genetic variants, and dyslipidemia in subjects treated with pharmacological or phytochemical lipid-lowering agents. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5617. DOI:10.3390/ijms23105617.
100. Hu Z, Liang J, Wang Z, et al. Common genetic variants in pre-microRNAs were associated with increased risk of breast cancer in Chinese women. *Hum Mutat*. 2009;30(1):79–84. DOI:10.1002/humu.20837.
101. Tian Z, Yang Y, Feng Z, et al. Genetic variant in the promoter region of microRNA-137 reduces the warfarin maintenance dose in patients with atrial fibrillation. *Mol Med Rep*. 2019;19(6):5361–5367. DOI:10.3892/mmr.2019.10205.
102. Ciccacci C, Rufini S, Politi C, et al. Could microRNA polymorphisms influence warfarin dosing? A pharmacogenetics study on mir133 genes. *Thromb Res*. 2015;136(2):367–70. DOI:10.1016/j.thromres.2015.06.026.
103. Amaral P, Carbonell-Sala S, De La Vega FM, et al. The status of the human gene catalogue. *Nature*. 2023;622(7981):41–47. DOI:10.1038/s41586-023-06490-x.
104. Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in health and disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1253:3–55. DOI:10.1007/978-981-15-3449-2_1.
105. Xu M, Song J. Targeted therapy in cardiovascular disease: a precision therapy era. *Front Pharmacol*. 2021;12:623674. DOI:10.3389/fphar.2021.623674.
106. Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р. и др. Прогнозирование эффективности лечения больных туберкулезом легких с помощью нейронных сетей. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2023;17(4):14–18. DOI:10.24412/2075-4094-2023-4-1-2.
107. Полоников А.В., Клесова Е.Ю., Азарова Ю.Э. Биоинформатические инструменты и интернет-ресурсы для оценки регуляторного потенциала полиморфных локусов, установленных полногеномными ассоциативными исследованиями мультифакториальных заболеваний (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(1):15–31. DOI:10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2.
108. Мирошникова В.В., Пчелина С.Н., Донников М.Ю. и др. Генетическое тестирование в кардиологии с помощью NGS панели: от оценки риска заболевания до фармакогенетики. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2023;1:7–19. DOI:10.37489/2588-0527-2023-1-7-19.

Информация об авторах:

Улитина Анна Сергеевна, к.м.н., заведующий учебно-научной лабораторией кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Отдела молекулярной и радиационной биофизики ФГБУ «ПИАФ им. Б. П. Константинова» НИЦ «Курчатовский институт»;

Вершинина Екатерина Геннадьевна, клинический ординатор кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Эскерова Муминат Фирдусиевна, клинический ординатор кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., заведующий НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Ulitina Anna S., Cand. Sci. (Med.), Head of the Educational and Scientific laboratory of the Department of the Laboratory Medicine with Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Sirotkina Olga V., D. Sci. (Biol.), Professor of the Department of the Laboratory Medicine with Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; Leading Researcher of the Laboratory

of Human Genetics of the Department of Molecular and Radiation Biophysics of the Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute";

Vershinina Ekaterina G., Clinical Resident of the Department of the Laboratory Medicine with Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Eskerova Muminat F., Clinical Resident of the Department of the Laboratory Medicine with Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Babenko Alina Yu., D. Sci. (Med.), Head of the Department of Genetic Risks and Personalized Prevention of World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Vavilova Tatiana V., D. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of the Laboratory Medicine with Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.74:576.311.347

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНФАНТИЛЬНОЙ ФОРМЫ ТК2-АССОЦИИРОВАННОЙ МИОПАТИИ, УСПЕХИ ТЕРАПИИ НУКЛЕОЗИДАМИ

**Мамаева Е. А., Артамонова И. Н., Петрова Н. А., Колбина Н. Ю.,
Первунина Т. М.**

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

Контактная информация:

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 15.05.2024
и принята к печати 29.05.2024.

РЕЗЮМЕ

ТК2-ассоциированная митохондриальная миопатия — клинически гетерогенное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся преимущественно миопатическим фенотипом с варибельным возрастом дебюта. Выделяют 3 основные клинические формы в зависимости от возраста дебюта: инфантильная, детская (ювенильная) и с поздним началом (взрослая). В статье представлено описание клинического случая пациента с инфантильной формой заболевания со значительным положительным эффектом на фоне патогенетической терапии нуклеозидами.

Ключевые слова: митохондриальная миопатия, синдром истощения митохондриальной ДНК, ТК-2 дефицит, тимидин и дезоксицитидин.

Для цитирования: Мамаева Е.А., Артамонова И.Н., Петрова Н.А. и др. Клинический случай инфантильной формы ТК2-ассоциированной миопатии, успехи терапии нуклеозидами. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(4):313-318. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-313-318. EDN: GQMIXC

CLINICAL CASE OF INFANTILE FORM OF TK2 ASSOCIATED MYOPATHY, SUCCESS OF NUCLEOSIDE THERAPY

Mamaeva E. A., Artamonova I. N., Petrova N. A., Kolbina N. Yu., Pervunina T. M.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

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

Received 15 May 2024; accepted 29 May 2024.

ABSTRACT

TK2-associated mitochondrial myopathy is a clinically heterogeneous autosomal recessive disease characterized by a predominantly myopathic phenotype with variable age of onset. There are 3 main clinical forms depending on the age of onset: infantile, childhood (juvenile) and late onset (adult). The article presents a description of a clinical case of a patient with an infantile form of the disease with a significant positive effect of pathogenetic therapy with nucleosides.

Key words: DNA depletion syndrome, mitochondrial myopathy, thymidine and deoxycytidine, TK2 deficiency.

For citation: Mamaeva EA, Artamonova IN, Petrova NA, et al. Clinical case of infantile form of TK2 associated myopathy, success of nucleoside therapy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(4):313-318. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-313-318. EDN: GQMIXC

Список сокращений: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, дНТФ — дезоксинуклеозидтрифосфаты, КФК — креатинфосфокиназа, мтДНК — митохондриальная ДНК, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких, ТК2 — тимидинкиназа 2, ФВД — функция внешнего дыхания, ЦНС — центральная нервная система, ЭНМГ — электронейромиография, HF MSE — шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит.

ВВЕДЕНИЕ

Миопатия, ассоциированная с дефицитом тимидинкиназы 2 (ТК2) (синдром истощения митохондриальной ДНК, тип 2), (OMIM #609560) — клинически гетерогенное аутосомно-рецессивное заболевание с различным возрастом начала, характеризующееся преимущественно миопатическим фенотипом. Впервые заболевание описано в 2001 году [1, 2].

Выделяют три основные клинические формы в зависимости от возраста дебюта [1, 3]:

- Инфантильная форма (дебют до 2 лет) характеризуется ранним острым/подострым дебютом с быстрым прогрессированием клинической картины и летальным исходом в раннем возрасте. Наиболее часто встречаются следующие симптомы: диффузная мышечная гипотония, быстро прогрессирующая мышечная слабость, повышение уровня общей фракции креатинфосфокиназы (КФК) выше 5 норм, дыхательная недостаточность с потребностью в респираторной поддержке, регресс ранее приобретенных моторных навыков, снижение или полное отсутствие сухожильных рефлексов, лактат-ацидоз, слабость лицевой мускулатуры. У 25 % пациентов описано поражение центральной нервной системы (ЦНС): эпилептические приступы, когнитивная дисфункция, единичные случаи лиссэнцефалии, нейро-сенсорной тугоухости. До 33 % пациентов демонстрируют внемышечные проявления заболевания, в том числе описаны случаи сочетания с кардиомиопатией, аритмией, атрезией пищевода, микроцефалией, атрофией зрительных нервов, ригидным позвоночником, анемией, тромбозом, хилотораксом [1], а также синдромом цитолиза [3–5].

- Ювенильная/детская (дебют в возрасте от 2 до 18 лет) характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью с акцентом в проксимальных отделах конечностей и аксиальной мускулатуре, использованием приемов Говерса, регрессом ранее приобретенных навыков. Частым симптомом является слабость лицевой мускулатуры, повышение уровня КФК выше 5 норм. Описаны редкие случаи наружной офтальмоплегии, потери слуха, интел-

лектуальной недостаточности, синдрома удлинённого QT, аритмии, множественных переломов, тулопатии и гинекомастии [1, 6].

- С поздним началом/взрослая (средний возраст дебюта — 30 лет), в клинической картине преобладает медленно прогрессирующая мышечная слабость в конечностях, мышцах шеи, птоз, офтальмоплегия. По мере прогрессирования заболевания развивается регресс навыков крупной моторики, в том числе потеря способности к самостоятельной ходьбе до 22 % случаев, дыхательная недостаточность, трудности при глотании, потеря веса, сенсорная аксональная полинейропатия, нейросенсорная тугоухость [1, 7].

При любой форме встречаются частые респираторные инфекции, а основной причиной смерти является развитие дыхательной недостаточности [8–10].

В основе заболевания лежит недостаточность ТК2, что вызывает дефицит тимидин- и цитидинмонофосфата, что в свою очередь приводит к уменьшению пула митохондриальной ДНК (мтДНК).

Впервые о возможности терапии ТК2-дефицита заявили Domínguez-Gonzalez и соавторы: в 2019 году были получены первые данные об эффективности и безопасности терапии дезоксицитидином и тимидином в группе из 28 пациентов [4, 11]. На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение мышечной силы, снижение зависимости от респираторной поддержки, положительная динамика в навыках крупной моторики, в том числе в некоторых случаях отмечено возобновление самостоятельной ходьбы. Ни одного серьезного нежелательного явления, связанного с терапией, зарегистрировано не было [12].

Мы представляем собственное клиническое наблюдение ребенка с инфантильной формой ТК2-ассоциированной миопатии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка пяти лет. Из анамнеза известно, что ребенок родился от срочных родов в 40 недель, семейный анамнез по нервно-мышечным и другим нейродегенеративным заболеваниям не отягощен, в семье два здоровых сибса женского пола. Масса тела при рождении 3750 г, длина 52 см, оценка по шкале Апгар 9/9 баллов.

До 12 месяцев девочка развивалась в соответствии с возрастом. В 14 месяцев без явного триггера впервые был отмечен выраженный поясничный лордоз при ходьбе. В 15 месяцев на фоне ОРВИ развился острый регресс навыков крупной моторики: ребенок утратил способность удержи-

вать голову в вертикальном положении (симптом «вислой шеи»), перестал самостоятельно садиться и вставать без посторонней помощи. На фоне мышечной гипотонии отмечалось нарастание дыхательной недостаточности, девочка нуждалась в респираторной поддержке (неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) 16 часов в сутки во время дневного и ночного сна, использование откашливателя каждые 4 часа). Лабораторно было выявлено умеренное повышение уровня трансаминаз (аланинаминотрансфераза 86 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 126 Ед/л), резкое повышение уровня КФК (до 2333 Ед/л). По результатам электронейромиографии (ЭНМГ) — признаки умеренного первично-мышечного поражения мышц верхних и нижних конечностей с преобладанием нарушений в паравертебральных мышцах.

На основании жалоб пациентки, особенностей неврологического статуса и результатов ЭНМГ проведено таргетное молекулярно-генетическое обследование (автоматическое секвенирование гена ТК2). Выявлена патогенная компаунд-гетерозиготная мутация: в 3 экзоне выявлена миссенс-замена NM 004614.4:c.191C>T (p.Trp64Met), в 8 экзоне гена выявлена миссенс-замена NM 004614.4:c.547>T (p.Arg183Trp), на основании чего у ребенка диагностирован синдром истощения митохондриальной ДНК тип 2, миопатическая форма.

С 20 месяцев жизни, через 6 месяцев после дебюта заболевания, начата патогенетическая терапия нуклеозидами (тимидин и дезоксицитидин) с постепенной титрацией дозы до терапевтической (400 мг/кг/сут каждого нуклеозида). До начала терапии оценка по шкале оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE) составила 34 балла из 64.

В возрасте 5 лет, через 3 года приема патогенетической терапии нуклеозидами, отмечена значимая положительная динамика: девочка бегает, приседает, поднимается и спускается по лестнице, может поднять груз над головой, оценка по шкале Хаммерсмит — 61 балл из 64 (+ 27 баллов за 3 года) (рис. 1).

Также на фоне терапии отмечается нормализация респираторной функции — функция внешнего дыхания (ФВД) соответствует возрастной норме, с 3,5 лет не нуждается в респираторной поддержке во время сна, откашливатель использует только при респираторных инфекциях.

На момент последнего обследования физическое развитие ребенка соответствовало возрасту (вес 18 кг (SD — 0,01), рост 110,5 см (SD — 0,7), индекс массы тела 14,74 кг/м² (-0,35 SD). Темпы роста-весовых прибавок за последние 1,5 года: рост + 12,5 см, вес + 2,5 кг), лабораторно уровень КФК в норме (110 Ед/л).

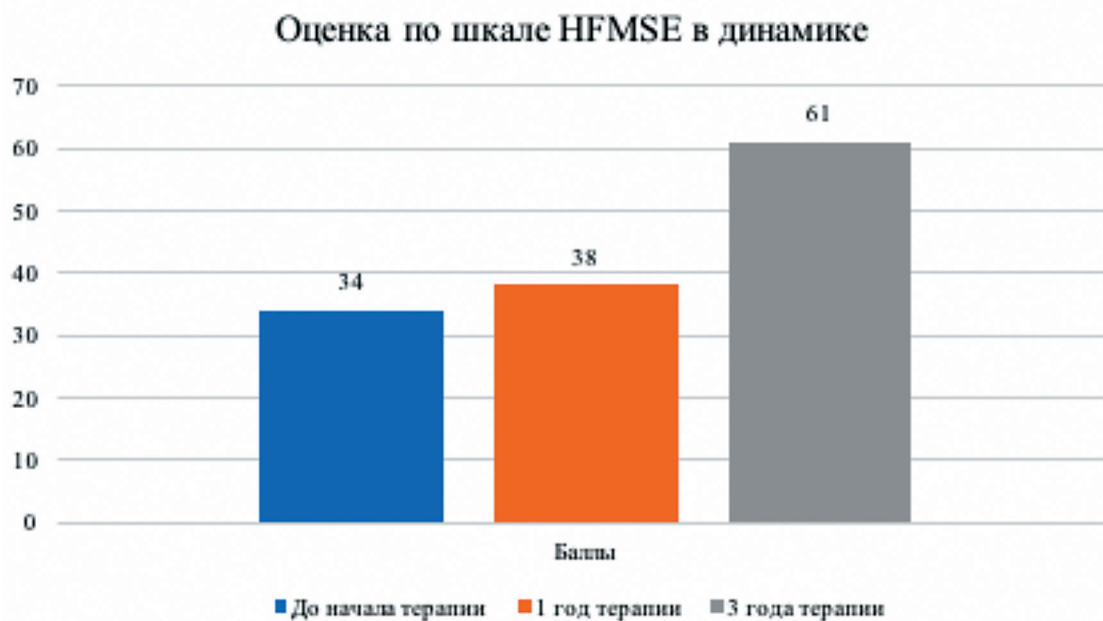


Рис. 1. Оценка по шкале HFMSE в динамике

Figure 1. Assessment on the HAM SE scale in dynamics

На фоне терапии зарегистрировано одно нежелательное явление в виде дозозависимой диареи, купировалось самостоятельно, не требовало отмены или снижения дозы препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Регулирование уровня копий мтДНК имеет важное значение для нормального функционирования митохондрий. Эту задачу выполняет гамма-полимераза, в качестве субстрата используются дезоксинуклеозидтрифосфаты (дНТФ). Доставка дНТФ в митохондрии осуществляется либо их перемещением из цитоплазмы, где они синтезируются *de novo*, либо путем рециклизации дезоксинуклеозидов в матриксе митохондрий [13]. Доля использования каждого из этих путей различается в пролиферирующих и непролиферирующих клетках. ТК2, играющая ключевую роль в пути рециклизации, имеет особенно важное значение в непролиферирующих клетках [2, 7]. Дополнительная дотация дезоксицитидина и тимидина позволяет обеспечить достаточное количество копий митохондриальной ДНК за счет ферментов цитоплазмы, что может отсрочить начало заболевания и уменьшить его тяжесть, при этом не вызывает серьезных нежелательных явлений [4, 8, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере клинического случая продемонстрировано значительное функциональное улучшение у пациента с ТК2-ассоциированной миопатией на фоне проводимой патогенетической терапии дезоксинуклеозидами. Раннее начало терапии может обратить вспять симптомы мышечной слабости, значительно улучшить моторные функции, а также снизить зависимость от респираторной поддержки.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Garone C, Taylor RW, Nascimento A, et al. Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency. *J Med Genet*. August 2018;55(8):515–21.
- Saada A, Shaag A, Mandel H, et al. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet*. November 2001;29(3):342–4.
- Wang J, El-Hattab AW, Wong LJC. TK2-Related Mitochondrial DNA Maintenance Defect, Myopathic Form. B: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Интернет]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [цитируется по 24 октябрь 2021 г.]. Доступно на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114628/>
- Lopez-Gomez C, Hewan H, Sierra C, et al. Bioavailability and cytosolic kinases modulate response to deoxynucleoside therapy in TK2 deficiency. *EBioMedicine*. August 2019;46:356–67.
- Finsterer J, Scorza FA, Fiorini AC, et al. TK2-related mitochondrial disorder is not restricted to the skeletal muscle. *Mol Genet Metab Rep*. September 2018;16:13–4.
- Oskoui M, Davidzon G, Pascual J, et al. Clinical spectrum of mitochondrial DNA depletion due to mutations in the thymidine kinase 2 gene. *Arch Neurol*. August 2006;63(8):1122–6.
- Bartesaghi S, Betts-Henderson J, Cain K, et al. Loss of thymidine kinase 2 alters neuronal bioenergetics and leads to neurodegeneration. *Hum Mol Genet*. May 1st 2010;19(9):1669–77.
- Hernandez-Voth A, Sayas Catalan J, Corral Blanco M, et al. Deoxynucleoside therapy for respiratory involvement in adult patients with thymidine kinase 2-deficient myopathy. *BMJ Open Respir Res*. November 2020;7(1):e000774.
- de Fuenmayor-Fernández de la Hoz CP, Morís G, Jiménez-Mallebrera C, et al. Recurrent rhabdomyolysis and exercise intolerance: A new phenotype of late-onset thymidine kinase 2 deficiency. *Mol Genet Metab Rep*. March 2021;26:100701.
- Domínguez-González C, Hernández-Lain A, Rivas E, et al. Late-onset thymidine kinase 2 deficiency: a review of 18 cases. *Orphanet J Rare Dis*. May 6 2019;14(1):100.
- Blázquez-Bermejo C, Molina-Granada D, Vila-Julià F, et al. Age-related metabolic changes limit efficacy of deoxynucleoside-based therapy in thymidine kinase 2-deficient mice. *EBioMedicine*. August 2019;46:342–55.
- Domínguez-González C, Madruga-Garrido M, Mavillard F, et al. Deoxynucleoside Therapy for Thymidine Kinase 2-Deficient Myopathy. *Ann Neurol*. August 2019;86(2):293–303.
- Zogenix MDS, Inc. A Phase 3b Single Arm Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MT1621 in Nucleos(t)ide Treatment Naïve Pediatric and Adolescent Subjects With Thymidine Kinase 2 (TK2) Deficiency [Интернет]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04581733); 2023 авг [цитируется по 1 январь 2024 г.]. Report No.: NCT04581733. Доступно на: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04581733>

Информация об авторах:

Мамаева Екатерина Александровна, врач-невролог 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;

Колбина Наталья Юрьевна, заведующий отделением педиатрии и медицинской реабилитации Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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

Authors information:

Mamaeva Ekaterina A., MD, neurologist, Almazov National Medical Research Centre;

Artamonova Irina N., MD, junior researcher at the 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 Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Kolbina Natalia Yu., MD, Head of the Department of Pediatrics and Medical Rehabilitation of the Children's Treatment and Rehabilitation Complex of the Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatyana M., MD, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.833-053.2

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИ-В-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИРАДИКУЛОНЕВРОПАТИЕЙ С ОПИСАНИЕМ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Любимова Н. А.¹, Первунина Т. М.¹, Сеель К. А.¹, Костик М. М.^{1, 2}

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Любимова Наталья Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: lyubimova_na@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 13.06.2024
и принята к печати 02.07.2024

РЕЗЮМЕ

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП), возникающая в детском возрасте, как правило, поддается лечению с применением стандартных иммуносупрессивных препаратов. Пациенты с рефрактерным течением могут иметь инвалидизирующие осложнения и нуждаются в генно-инженерной биологической терапии. В статье приводится информация о заболевании и описание случая ХВДП, рефрактерного к стандартной терапии, с хорошим ответом на генно-инженерную биологическую терапию ритуксимабом.

Ключевые слова: дети, иммуносупрессивная терапия, ритуксимаб, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия.

Для цитирования: Любимова Н.А., Первунина Т.М., Сеель К.А., Костик М.М. Опыт применения анти-В-клеточной терапии ритуксимабом у детей с хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатией с описанием клинического случая. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(4):319-328. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-319-328. EDN: EATMDN

THE EXPERIENCE OF ANTI-B-CELL THERAPY WITH RITUXIMAB IN CHILDREN WITH CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYRADICULONEUROPATHY WITH A DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE

Lyubimova N. A.¹, Pervunina T. M.¹, Ciel K. A.¹, Kostik M. M.^{1, 2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyubimova Natalia A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197314.
E-mail: lyubimova_na@almazovcentre.ru

Received 13 June 2024; accepted 02 July 2024.

ABSTRACT

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, which occurs in childhood, is usually treatable with the use of standard immunosuppressive drugs. Patients with refractory course may have disabling complications and need biological therapy. The article provides information about the disease and a description of a case refractory to standard therapy with a good response to biological therapy with rituximab.

Key words: children, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, immunosuppressive therapy, rituximab.

For citation: Lyubimova NA, Pervunina TM, Ciel KA, Kostik MM. The experience of anti-B-cell therapy with rituximab in children with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with a description of the clinical case. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2024;4(4):319-328. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-319-328. EDN: EATMDN

Список сокращений: ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин человека нормальный, ГКС — глюкокортикостероиды, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПТ-МП — пульс-терапия метилпреднизолоном, РТМ — ритуксимаб, СКВ — системная красная волчанка, ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, ЦНС — центральная нервная система.

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (ХВДП) — иммуноопосредованное заболевание с прогрессирующим (более 2 мес.) или рецидивирующим поражением периферических нервов с сенсомоторным дефицитом [1].

Патогномоничных клинических или биохимических маркеров ХВДП не существует, а диагноз основывается на сочетании клинических, электрофизиологических, поддерживающих критериев и эффективности применения иммуносупрессивной терапии [1].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, возникающая в детском возрасте, как правило, поддается стандартному лечению с применением внутривенного иммуноглобулина человека нормального (ВВИГ), глюкокортикостероидов (в том числе пульс-терапии), плазмообмена [1].

При неэффективности стандартного лечения, в качестве терапии второй линии и осуществления стероидсберегающего эффекта — возможно применение иммунодепрессантов, таких как азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, микофенолат мофетил, а также анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб) [1–3].

Согласно рекомендациям Европейской академии неврологии, метотрексат во взрослой практике не рекомендуется пациентам с ХВДП [1].

Пациенты с ХВДП, не ответившие на стандартные методы лечения, могут иметь неблагоприятный прогноз и требуют эскалации иммуносупрессивной терапии с применением анти-В-клеточной терапии. Ритуксимаб представляет собой синте-

Таблица 1. Клинические критерии ХВДП [1]

Table 1. Clinical criteria for CIDP [1]

Типичный ХВДП:	
Все нижеперечисленные критерии:	
– Прогрессирующая или рецидивирующая симметричная проксимальная и дистальная мышечная слабость верхних и нижних конечностей и сенсорное поражение как минимум двух конечностей.	
– Длительностью не менее 8 недель.	
– Отсутствие или снижение сухожильных рефлексов на всех конечностях.	
Варианты ХВДП*:	
Дистальный ХВДП	Дистальная потеря чувствительности и мышечная слабость преимущественно в нижних конечностях.
Мультифокальный ХВДП	Потеря чувствительности и мышечная слабость мультифокального характера, обычно асимметричная, с преобладанием верхних конечностей, более чем в одной конечности.
Фокальный ХВДП	Потеря чувствительности и мышечная слабость только в одной конечности.
Двигательный ХВДП	Двигательные симптомы и признаки без сенсорного вовлечения.
Сенсорный ХВДП	Сенсорные симптомы и признаки без двигательного участия.

Примечание: * сухожильные рефлексы, как правило, нормальные в непораженных конечностях.

тические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие сродством к антигену CD20. Ритуксимаб связывается с антигеном на поверхности В-лимфоцитов (CD20). К клеткам, экспрессирующим данный антиген, относятся В-клетки-предшественники (пре-В-клетки), а также зрелые В-клетки и В-клетки памяти [4]. После связывания антител В-клетки умирают по ряду механизмов, включая антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, комплемент-зависимую цитотоксичность и апоптоз [5].

В основе патогенеза ХВДП лежит иммунное воспаление, что косвенно подтверждается эффектом применения кортикостероидов и болезнь-модифицирующих противоревматических препара-

тов, включая ритуксимаб. На фоне проводимой анти-В-клеточной терапии отмечается клинико-инструментальное улучшение: улучшение функционального статуса, снижение инвалидизации, реализуется стероидсберегающий эффект. В подавляющем большинстве случаев терапия ритуксимабом переносится без побочных эффектов [6–8]. В международной практике накоплен опыт применения анти-В-клеточной терапии у взрослых с различными иммуновоспалительными неврологическими заболеваниями, такими как ХВДП, рассеянный склероз, NMDA-, CASPR-, LGI-, GAD-рецепторные энцефалиты, оптикомиелит [7, 9].

Опыт применения ритуксимаба у детей с ХВДП ограничен небольшим числом клинических наблюдений (табл. 2).

Таблица 2. Международный опыт применения ритуксимаба при педиатрическом ХВДП

Table 2. International experience in the use of rituximab in pediatric CIDP

Авторы/Страна	Год исследования	Количество пациентов	Динамика состояния	Нежелательные явления
Erpie M. Yiu, et al. Австралия [10]	2007	1	Улучшение состояния	Не отмечалось
D'Amico, et al. [11]	2011	1	Ремиссия	Не отмечалось
Ware, et al. Австралия [12]	2014	2	Улучшение состояния	Не отмечалось
Jay Desai, et al. США [13]	2015	1	Без явного эффекта	Нет данных
Stevens, et al. [14]	2017	1	Улучшение	Не описаны
De Simoni, et al. Австрия [15]	2020	3	Значительное клиническое улучшение	Нет данных
Young Jun Ko, et al. Корея [16]	2020	2	Улучшение состояния у одного пациента из двух с ХВДП	У 9 из 32 пациентов с различными невровоспалительными заболеваниями **
Fatehi, et al. Иран [6]	2021	3	Улучшение состояния	Не отмечалось
Łukawska, et al. Польша [3]	2021	1	Ремиссия с остаточными симптомами	Нет данных

** — большинство симптомов, связанных с нежелательными явлениями, были временными или исчезали после снижения скорости инфузии и проведения симптоматического лечения антигистаминными и жаропонижающими средствами. Нежелательные явления не привели к отмене ритуксимаба.

По литературным данным, терапия ритуксимабом у детей с ХВДП была безопасна и приводила к улучшению по основному заболеванию [3, 6, 10–12, 14–16].

Ниже приводится собственное наблюдение пациента, получающего лечение в нашем Центре с диагнозом: хроническая моторно-сенсорная демиелинизирующая полинейропатия, антитела к миелину (+), с рецидивирующим ремиттирующим течением.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мальчик родился доношенный, полновесный, рос и развивался по возрасту до 15 лет. Наследственность не отягощена, в семье два sibsa — здоровы.

В 15 лет без явного триггерного фактора, без лихорадки появление слабости в верхних и нижних конечностях, падения на ровном месте, невозможность подъема по лестнице, снижение чувствительности в области кистей. В связи с чем ребенок госпитализирован в неврологическое отделение по месту жительства.

Объективно при осмотре: признаки вялого тетрапареза (снижение мышечной силы, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов).

При обследовании в дебюте:

1. Лабораторные маркеры:

— Развернутое обследование при полиневритах (криоглобулины, АНФ, АНЦА, ЕНА, анти-GM1, GD1b, GQ1b) отрицательно.

— Антитела при полимиозите: антитела к Mi-2, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, SRP, антисинтетазные антитела (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ) и антитела к Ro-52 отрицательные.

— Гуморальной активности не выявлено.

— Общий анализ ликвора: белково-клеточная диссоциация, белок 1,7 г/л (норма 0,16–0,33 г/л).

— Инфекционная панель (кровь и/или ликвор): герпесвирусы, парвовирус В19, клещевой энцефалит, боррелиоз, бруцеллез — отрицательные.

2. Инструментальные обследования:

— ЭНМГ в дебюте: признаки демиелинизирующего поражения моторных волокон проксимальных участков нервов верхних и нижних конечностей. Снижение скорости проведения импульсов на проксимальных участках верхних конечностей до 38–39 м/с (норма > 55 м/с), нижних конечностей до 34–35 м/с (норма > 45 м/с).

— При нейровизуализации (МРТ головного и спинного мозга): признаков поражения не выявлено.

Выставлен диагноз: ХВДП.

Иницирована пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг № 3, в динамике с переводом

на пероральный прием преднизолона максимально в дозе 1 мг/кг/сут, иммуноглобулин человека нормальный в дозе 1 г/кг/мес (6 курсов), с улучшением, но без достижения ремиссии. При попытках перевода ребенка на альтернирующую схему приема преднизолона или снижении его дозы — ухудшение состояния в виде нарастания мышечной слабости в области верхних и нижних конечностей. В среднем по прошествии 4–5 недель от момента введения ВВИГ — также ухудшение состояния в виде нарастания мышечной слабости в области верхних и нижних конечностей.

В связи с ухудшением состояния и наличием стероидозависимости, госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в отделение педиатрии и медицинской реабилитации № 1.

При поступлении объективно: признаки вялого тетрапареза, ребенок не мог осуществлять уход за собой, вставать со стула, мог ходить только с помощью костылей.

При динамическом наблюдении бульбарного синдрома, признаков слабости дыхательной мускулатуры, признаков поражения черепных нервов, нарушения функций тазовых органов, признаков вегетативной дисфункции не отмечалось.

Лабораторно-инструментальные обследования:

При стандартных лабораторных обследованиях: признаков цитолиза, азотемии, параклинической активности, мочевого синдрома не отмечалось. При иммунологическом обследовании:

Антинуклеарный фактор на Нер линии: < 1:160 (норма < 1:160);

Антитела к двуспиральной ДНК отрицательные.

Гипокомплементемии нет. Уровни иммуноглобулинов А, М, G сыворотки в пределах нормы.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела отрицательные.

Антитела к миелину впервые определены (через 10 мес. от дебюта заболевания и на фоне уже ранее проводимой иммуносупрессивной терапии) — 1:10 (норма < 1:10).

Инструментальное обследование:

МРТ седалищных нервов впервые выполнено: патологических изменений не выявило, но необходимо обратить внимание на то, что данное исследование было проведено через 10 месяцев от дебюта заболевания и на фоне уже инициированной ранее иммуносупрессивной терапии (преднизолон с иммуноглобулином человека нормальным).

КТ органов грудной и брюшной полостей, малого таза с контрастированием: не выявило патологических изменений, в том числе объемных образований.

Осмотр специалистов:

Офтальмологическое обследование: не выявило патологических изменений.

Оториноларингологическое обследование: признаков тугоухости не выявлено.

В НМИЦ им. В. А. Алмазова назначена микофеноловая кислота в комбинации с преднизолоном, без эффекта в течение месяца, в связи с чем, учитывая резистентность к стандартной комбинированной иммуносупрессивной терапии и необходимость реализации стероидосберегающего эффекта (к моменту поступления в НМИЦ им. В. А. Алмазова ребенок получал перорально преднизолон 10 мес. в дозе 1 мг/кг), инициирована генно-инженерная биологическая терапия: химерные моноклональные антитела к CD20+ В-лимфоцитам — ритуксимаб. Лечение ритуксимабом было одобрено этическим комитетом нашего Центра. Пациент и законный представитель подписали информированное согласие на получение лечения. Перед началом лечения ритуксимабом и на фоне терапии контролировался уровень иммуноглобулинов и состояние В-клеточного звена. Выбрана классическая схема введения ритуксимаба в дозе 375 мг/м² — 4 последовательных внутривенных введения 1 раз в неделю — 2 раза в год с интервалом в 6 месяцев. Пациент удовлетворительно переносил инфузии, серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. На фоне терапии ритуксимабом отмечается стойкая клинико-инструментальная ремиссия уже после первого

блока ритуксимаба, отсутствие обострений между введениями лекарственного препарата.

Мальчик вернулся к обычной жизни, совершает длительные пешие прогулки, учится, полностью себя обслуживает. Мышечная сила восстановлена до 5 баллов. Полностью отменены преднизолон и микофеноловая кислота.

Для оценки качества жизни использовался опросник пациентов с хронической приобретенной полинейропатией. До инициации ритуксимаба насчитывалось 25 баллов, через 18 месяцев от начала данной терапии — 12 баллов, что свидетельствует об улучшении качества жизни пациента на фоне проводимого лечения (см. табл. 4).

По данным инструментального исследования (ЭНМГ) после одного введения ритуксимаба: амплитуда потенциала действия сенсорного нерва ниже референтных значений с нижних конечностей, показатели исследования сенсорных нервов с верхних конечностей в пределах референтных значений. Показатели скоростей в дистальных отделах моторных нервов с верхних и нижних конечностей в пределах нижних границ референтных значений. Снижены скорости проведения по n. femoralis — 45 м/сек, n. axillaris — 37,5 м/сек, n. musculocutaneus — 38 мм/ч. Латентный период F-волны несколько увеличен, в большей степени на руках.

После первого блока ритуксимаба: показатели по исследованным моторным и сенсорным нервам на верхних и нижних конечностях в пределах ре-

Таблица 3. Динамика мышечной силы в баллах у пациента с ХВДП до и на фоне терапии ритуксимабом

Table 3. Dynamics of muscle strength in scores in a patient with CIDP before and during rituximab therapy

Мышечная сила в конечностях (в баллах)					
	В дебюте до терапии		До ритуксимаба, на фоне терапии преднизолоном		На фоне терапии ритуксимабом через 18 мес. от инициации
Отдел	Справа	Слева	Справа	Слева	Справа
Кисть	3	3	4	4	5
Предплечье	3	3	3	3	5
Плечо	3	3	2	2	5
Стопа	3	3	5	5	5
Голень	3	3	5	5	5
Бедро	3	3	4	4	5

Таблица 4. Динамика ответов на опросник для пациентов с хронической приобретенной полинейропатией у больного с ХВДП до и на фоне терапии ритуксимабом

Table 4. Dynamics of responses to the questionnaire for patients with chronic acquired polyneuropathy in a patient with CIDP before and during rituximab therapy

	До ритуксимаба, на фоне терапии преднизолоном			После первого блока ритуксимаба			На фоне терапии ритуксимабом через 18 мес. от инициации	
	Полностью соответствует — 2	Не соответствует — 0	Частично соответствует — 1	Полностью соответствует — 2	Не соответствует — 0	Частично соответствует — 1	Полностью соответствует — 2	Не соответствует — 0
Проявления нейропатии негативно влияют на мою жизнь	2	-	-	2	-	-	-	-
Мне мешает боль, связанная с нейропатией	-	0	-	-	0	-	-	-
Меня беспокоит шаткость и неустойчивость при ходьбе, связанная с нейропатией	2	-	-	2	-	-	-	-
Из-за проявлений нейропатии мне трудно одеваться	2	-	-	2	-	-	-	-
Проявления нейропатии мешают мне спать	-	-	1	-	0	-	-	0
Проявления нейропатии ограничивают мою трудоспособность (включая работу на дому)	2	-	-	2	-	-	2	-
Проявления нейропатии мешают мне пользоваться транспортом	2	-	-	2	-	-	-	-
Из-за проявлений нейропатии я завишу от окружающих	2	-	-	2	-	-	-	-
Из-за нейропатии я чувствую себя подавленным	2	-	-	2	-	1	-	0
Из-за нейропатии я падаю	2	-	-	2	0	-	-	0
Я постоянно думаю о нейропатии	2	-	-	2	-	1	-	0
Из-за нейропатии я не могу заниматься всеми видами досуга, которыми хочу заниматься	2	-	-	2	-	-	2	-
Из-за нейропатии я чувствую себя измотанным	2	-	-	2	-	1	-	-
Из-за нейропатии у меня проблемы с приемом пищи	-	0	-	-	0	-	-	0
Из-за нейропатии я не могу выполнять все домашние дела	2	-	-	2	-	-	-	-
Общий балл	25 баллов			19 баллов			12 баллов	

ферентных значений. Показатели поздних ответов также в пределах референтных значений.

Пациент в межгоспитальный период имел осложнения от длительного приема глюкокортикостероидов, в виде развития стероид-индуцированного остеопороза с компрессионным переломом тел Th6,8 с выраженным болевым синдромом. По результатам двуэнергетической рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника (L1–L4) Z-критерий = -3,5 SD (норма > -2 SD), инициирована программная терапия бисфосфонатами с выраженным клинико-инструментальным улучшением.

Динамика мышечной силы в баллах и динамика ответов на опросник для пациентов с хронической приобретенной полинейропатией (Chronic Acquired Polyneuropathy — Patient-Reported Index, CAP-PR1) представлена в таблицах 3 и 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье приведен случай ХВДП у ребенка с резистентностью к стандартной терапии с применением кортикостероидов, ВВИГ и селективного небиологического иммунодепрессанта — микофеноловой кислоты, с хорошим ответом на терапию блокатором CD-20 — ритуксимабом. Известно, что ХВДП — редкая периферическая невропатия, влияющая на двигательную функцию пациентов и их психоэмоциональное состояние, что приводит к ухудшению их самочувствия и качества жизни. В среднем, по данным международной литературы, примерно 20 % пациентов с ХВДП не отвечают на первую линию терапии [17].

По данным проанализированных статей из педиатрической практики, пациенты с рефрактерным течением ХВДП, которым проводилась анти-В-клеточная терапия, имели улучшение по основному заболеванию или ремиссию [3, 6, 10–12, 14–16], за исключением одного ребенка из США, у которого не зафиксировано улучшения состояния [13].

В связи с отсутствием данных имеются ограничения для оценки проводимой терапии у педиатрических пациентов с ХВДП до инициации ритуксимаба, а также режимов и длительности анти-В-клеточной терапии. D'Amico A. (2011) с соавторами описал больного, который, как и наш пациент, имел длительный опыт терапии ГКС, в том числе ПТ, ВВИГ, и иными иммунодепрессантами (азатиоприн, интерферон-альфа, метотрексат, микофенолат), и так же, как и у нашего ребенка, у него отмечены хорошая переносимость анти-В-клеточной терапии и ремиссия уже через 1 месяц от введения ритуксимаба. Важно отметить, что в данной статье рецидив ХВДП зафиксирован через 12 меся-

цев от последнего введения ритуксимаба, что потребовало повторных инфузий.

За последние десятилетия все большее число сообщений описывают эффективность и безопасность ритуксимаба при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях периферической и центральной нервной системы у детей, таких как NMDA-рецепторный энцефалит, синдром опсоклонус-миоклонус, расстройства оптикомиелит-ассоциированного спектра, системная красная волчанка с нейропсихиатрическими проявлениями, лимбический аутоиммунный энцефалит с антителами к глутаматдекарбоксилазе (GAD), рассеянный склероз, первичные ангииты ЦНС, энцефалит, обусловленный антителами к потенциал-зависимому калиевому каналу, энцефалит Расмуссена и др. [16, 18–21].

Необходимы рандомизированные контролируемые исследования по лечению рефрактерной ХВДП у детей, в том числе, в связи с сохраняющимися вопросами:

- когда ребенка с ХВДП нужно переключить на ритуксимаб?
- какая схема применения ритуксимаба наиболее эффективна и безопасна у детей?
- требуют ли пациенты с данной патологией длительного применения анти-В-клеточной терапии?
- дает ли надежду анти-В-клеточная терапия пациентам с ХВДП на достижение медикаментозно-индуцированной ремиссии, в том числе спустя годы?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье продемонстрирован опыт применения ритуксимаба у подростка с ХВДП, резистентной к стандартной терапии. Лечение было эффективным и безопасным.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst. 2021;26(3):242–268. DOI: 10.1111/jns.12455.
2. Tsoumanis P, Kitsouli A, Stefanou C, et al. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy and Evaluation of the Visual Evoked Potentials: A Review of the Literature. Medicina (Kaunas). 2023 Dec 13;59(12):2160. DOI: 10.3390/medicina59122160.

3. Łukawska M, Potulska-Chromik A, Lipowska M, et al. Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center Experience. *Front Neurol*. 2021 Jul 2;12:667378. DOI: 10.3389/fneur.2021.667378. Erratum in: *Front Neurol*. 2022 Jan 21;12:784144.
4. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Rituximab Consensus Expert Committee . Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:909–20. DOI:10.1136/ard.2010.144998.
5. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. 2003;22:7359–68. DOI:10.1038/sj.onc.1206939.
6. Fatehi F, Okhovat AA, Panahi A, et al. Retrospective analysis of response to rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy refractory to first-line therapy. *J Peripher Nerv Syst*. 2021 Dec;26(4):469–474. DOI: 10.1111/jns.12461. Epub 2021 Sep 10.
7. Hu J, Sun C, Lu J, et al. Efficacy of rituximab treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022 Mar;269(3):1250–1263. DOI: 10.1007/s00415-021-10646-y. Epub 2021 Jun 12.
8. Muley SA, Jacobsen B, Parry G, et al. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2020 May;61(5):575–579. DOI: 10.1002/mus.26804. Epub 2020 Jan 21.
9. Nepal G, Shing YK, Yadav JK, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune encephalitis: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2020 Nov;142(5):449–459. DOI: 10.1111/ane.13291. Epub 2020 Jun 16.
10. Yiu EM, Shield LK, Tewerik C, et al. Rituximab for treatment of refractory childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol [Internet]*. 2008 [cited 2024 Aug 28];119(3). Available from: <https://findanexpert.unimelb.edu.au/scholarlywork/1641064-rituximab-for-treatment-of-refractory-childhood-chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy>
11. D'Amico A, Catteruccia M, De Benedetti F, et al. Rituximab in a childhood-onset idiopathic refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 May;16(3):301–3. DOI: 10.1016/j.ejpn.2011.08.002. Epub 2011 Sep 7.
12. Ware TL, Kornberg AJ, Rodriguez-Casero MV, et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an overview of 10 cases in the modern era. *J Child Neurol*. 2014 Jan;29(1):43–8. DOI: 10.1177/0883073812471719. Epub 2013 Jan 29.
13. Desai J, Ramos-Platt L, Mitchell WG. Treatment of pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Challenges, controversies and questions. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015 Jul-Sep;18(3):327–30. DOI: 10.4103/0972-2327.160065.
14. Stevens JAE, Llewelyn G, Hartley L. Rituximab as an adjunct to intravenous immunoglobulin in the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017 Jun;21:e114.
15. De Simoni D, Ricken G, Winklehner M, et al. Antibodies to nodal/paranodal proteins in paediatric immune-mediated neuropathy. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020;7(4): e763–. DOI:10.1212/NXI.0000000000000763.
16. Ko YJ, Shim YK, Kim WJ, et al. The Efficacy and Safety of Rituximab for the Treatment of Pediatric Autoimmune Neuroinflammatory Disorders at a Single Center. *Ann Child Neurol*. 2020;28(1):30–36.
17. Godil J, Barrett MJ, Ensrud E, et al. Refractory CIDP: Clinical characteristics, antibodies and response to alternative treatment. *J Neurol Sci*. 2020 Nov 15;418:117098. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117098. Epub 2020 Aug 15.
18. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014 Jul 8;83(2):142–50. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000570. Epub 2014 Jun 11.
19. Nguyen AT, Cotteret C, Durrleman C, et al. Indications and Safety of Rituximab in Pediatric Neurology: A 10-Year Retrospective Study, *Pediatric Neurology*. 2022. Vol. 137. P. 41–48. ISSN 0887-8994. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2022.08.004>
20. Ghezzi A, Banwell B, Bar-Or A, et al. Rituximab in patients with pediatric multiple sclerosis and other demyelinating disorders of the CNS: Practical considerations. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021;27(12):1814–1822. DOI:10.1177/1352458520932798.
21. Dou X, Li D, Wu Y, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Chinese Children With Refractory Anti-NMDAR Encephalitis. *Front Neurol*. 2020 Dec 14;11:606923.

Информация об авторах:

Любимова Наталья Андреевна, к.м.н., врач-ревматолог отделения педиатрии и медицинской реабилитации для детей № 1 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;

Сеель Кристина Артуровна, врач-невролог амбулаторно-консультативного отделения для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костик Михаил Михайлович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Authors information:

Lyubimova Natalia A., Ph.D. of Medical Sciences, rheumatologist in pediatric department No 1, Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatiana M., MD., professor, Pediatrician, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Seel Kristina A., Neurologist of the Outpatient Advisory Department for Children of the Almazov National Medical Research Centre;

Kostik Mikhail M., professor of hospital pediatrics department of Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-006.6

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КОМБИНИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА НОСОГЛОТКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Воронов В. Г., Раджабов С. Д., Иванов А. А., Исмаилов С. Г.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Раджабов Сайдахмед Джабраилович,
РНХИ им. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ
«НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: rad-said@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 06.03.2024
и принята к печати 26.03.2024.

РЕЗЮМЕ

Суперселективная химиоэмболизация (СХ) является на сегодняшний день перспективным методом лечения злокачественных новообразований органов головы и шеи. Описан клинический пример успешного комбинированного (СХ + системная химиотерапия) лечения злокачественного новообразования носоглотки у пациента 40 лет с двухсторонним распространением T4N2-3M0, приводящего к снижению слуха с двух сторон, существенному затруднению носового дыхания и осложненного носовыми кровотечениями. Достигнуто значительное улучшение качества жизни пациента.

Ключевые слова: злокачественное новообразование носоглотки, нейрохирургия, сосудистая сеть опухоли, суперселективная химиоэмболизация.

Для цитирования: Воронов В.Г., Раджабов С.Д., Иванов А.А., Исмаилов С.Г. Персонализированный подход к комбинированному лечению рака носоглотки (клинический случай). Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(4):329-339. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-329-339. EDN: CVGBBQ

PERSONALISED APPROACH TO COMBINED TREATMENT OF NASOPHARYNGEAL CANCER (CASE REPORT)

Voronov V. G., Radjabov S. D., Ivanov A. A., Ismailov S. G.

Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Radjabov Saidakhmed D.,
Polenov Russian Scientific Research
Institute of Neurosurgery,
Mayakovskaya str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.
E-mail: rad-said@yandex.ru

Received 06 March 2024; accepted 26
March 2024.

ABSTRACT

Superselective chemoembolization (SC) is currently a promising method for the treatment of the head and neck cancer. We describe a clinical case of successful combined (SC+ general chemotherapy) treatment of malignant nasopharyngeal neoplasm in a 40-year-old patient with bilateral spread of T4N2-3M0, resulting in hearing loss on both sides, significant difficulty in nasal breathing and complicated by nasal bleeding. Quality of life of the patient improved significantly.

Key words: nasopharyngeal malignancy, neurosurgery, superselective chemoembolization, tumor vascular network.

For citation: Voronov VG, Radzhabov SD, Ivanov AA, Ismailov SG. Personalised approach to combined treatment of nasopharyngeal cancer (case report). Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(4):329-339. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-329-339. EDN: CVGBBQ

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания раком головы и шеи занимают 6-7-е место по распространенности среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) в мире. Каждый год регистрируется более 700 000 новых случаев, что составляет приблизительно 4,9 % от вновь выявленных ЗНО [2]. В России отмечается неутешительная статистика по росту заболеваемости злокачественными новообразованиями органов головы и шеи (ЗНОГШ). Если в 2011 г. численность контингента больных на 100 тыс. населения при данной локализации составляла 23,1, то в 2018 г. этот показатель составил уже 25,5 [3].

Многие исследования указывают на то, что 5-летняя выживаемость таких больных может составлять 80 % при комплексном подходе к лечению [4]. Омоложение популяции больных с ЗНОГШ (моложе 45 лет), по всей видимости, связано с распространением вируса папилломы человека (ВПЧ) в популяции [5]. В 46 % случаев источником опухоли является полость носа и носоглотки. Самые распространенные гистологические варианты: плоскоклеточный рак — 42 %; неходжкинская В-клеточная лимфома — 11 %; аденокарцинома — 10 %. Примерно в 22,5 % ЗНОГШ выявляются в IV стадии [6]. Следует отметить, что при ЗНОГШ часто не удается выявить регионарные и отдаленные метастазы. Общая 5-летняя выживаемость на фоне комплексного лечения при злокачественных опухолях полости носа и носоглотки составляет 55,8 % [1]. Преимуществом является то, что подавляющее большинство опухолей головы достаточно хорошо визуализируются лучевыми методами диагностики [5]. Высокий риск возникновения кровотечения из опухоли или уже состоявшееся кровотечение являются противопоказанием к проведению химиолучевой терапии у многих больных раком носоглотки. Об эффективности метода эндоваскулярной эмболизации при лечении пациентов с кровотечением из злокачественных опухолей головы и шеи, в том числе и опухолей носоглотки, сообщалось многими авторами [4, 6, 7]. В настоящее время еще не существует единого подхода к лечению таких пациентов, но наблюдается повышение интереса исследователей к изучению особенностей сосудистой анатомии головы и шеи [6]. В данной публикации мы описываем результат применения разработанной нами методики суперселективной химиоэмболизации (СХ) [8, 12] в структуре комбинированного лечения (СХ+общая химиотерапия) гигантского объемного образования носоглотки (низкодифференцированный рак) T4N2-3M0 с двухсторонним распространением, кровотечениями из опухолевой ткани и значимым затруднением носового дыхания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина 40 лет (житель мегаполиса) поступил в октябре 2021 г. в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с диагнозом: C11.8. Злокачественное новообразование носоглотки с двухсторонним распространением (больше справа), эпистаксис, для оперативного лечения. Коморбидный фон был представлен варикозной болезнью вен нижних конечностей, а также хронической анемией на фоне частых носовых кровотечений (эпистаксис). В январе 2020 г. начали беспокоить затруднение носового дыхания с двух сторон, снижение слуха с двух сторон (больше справа), тянущие боли в шее. Данные жалобы начали постепенно прогрессировать, в связи с чем обратился к отоларингологу в поликлинике по месту жительства. Симптоматика была расценена как проявления риносинусита. Проведенная консервативная терапия глюкокортикоидными не дала эффекта. Прогрессирующая клиника в виде двухстороннего снижения слуха, затруднения носового дыхания до полного его отсутствия. Только появление частых носовых кровотечений заставило специалистов амбулаторного звена направить пациента на магнитно-резонансную томографию (МРТ), где было визуализировано неоднородное объемное образование в правых отделах носоглотки с распространением в ротоглотку и нижний носовой ход, охватывающий правую внутреннюю сонную артерию с неровными контурами, неоднородно накапливающее контрастное вещество (рис. 1).

В ускоренном порядке пациент был направлен на консультацию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, где был установлен диагноз: злокачественное новообразование носоглотки; метастазы в надключичные лимфатические узлы; по результатам тонкоигольной биопсии при гистологическом исследовании — низкодифференцированный рак носоглотки (T4N2-3M0). Следует отметить, что на момент установления диагноза прошло более 1,5 лет с начала появления первых симптомов.

Тяжелое состояние пациента не позволяло провести химиолучевую терапию. Большой объем поражения с компрессией магистральных сосудов основания черепа, полная обтурация верхних дыхательных путей, хроническая анемия, вызванная профузными носовыми кровотечениями, обуславливали необходимость использования эндоваскулярных методик деваскуляризации опухолевой ткани.

В результате проведенного консилиума между врачами РНХИ им. проф. А. Л. Поленова и НМИЦ

онкологии им. Н. Н. Петрова была сформулирована персонифицированная тактика комбинированного лечения, при которой на первом этапе предполагалось выполнить СХ сосудистой сети опухоли, которая позволит одномоментно провести суперселективную регионарную химиотерапию и полную деваскуляризацию объемного образования. При проведении консилиума обсуждались различные стратегии лечения. Так, частичное удаление опухоли расценили как наиболее рискованный подход, в связи с ее гиперваскуляризацией и прорастанием в магистральные сосуды основания черепа (высокий риск интенсивного интраоперационного кровотечения), тотальное удаление не рассматривали по этим же причинам. Хроническая анемия вследствие эпистаксиса прогрессивно ухудшала состояние пациента, исключая возможность химиолучевой терапии, однако являлась при этом основным показанием к СХ. Через 22 мес. после появления первых симптомов, в октябре 2021 г.

пациент госпитализирован в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова для первого этапа лечения — СХ сосудистой сети опухоли. При ларингоскопии на момент поступления — бесформенное образование носоглотки розового цвета с блокадой носового дыхания и вентиляции среднего уха с двух сторон. Операция проводилась под общей анестезией с интубацией трахеи, на биплановом ангиографе ALLuRA XpeR FD 20/20 производства PHILIPS. Субтракционный режим ангиографии позволил исключить на ангиограммах костные структуры и визуализировать сосуды малого калибра как вокруг, так и непосредственно в самой опухоли, которые на предыдущем этапе обследования пациента не были идентифицированы. Исследование проводили с отдельным контрастированием внутренней и наружной сонных артерий по методике Сельдингера трансфеморальным доступом и отдельной катетеризацией бассейнов внутренней и наружной сонных артерий при помощи моделированного

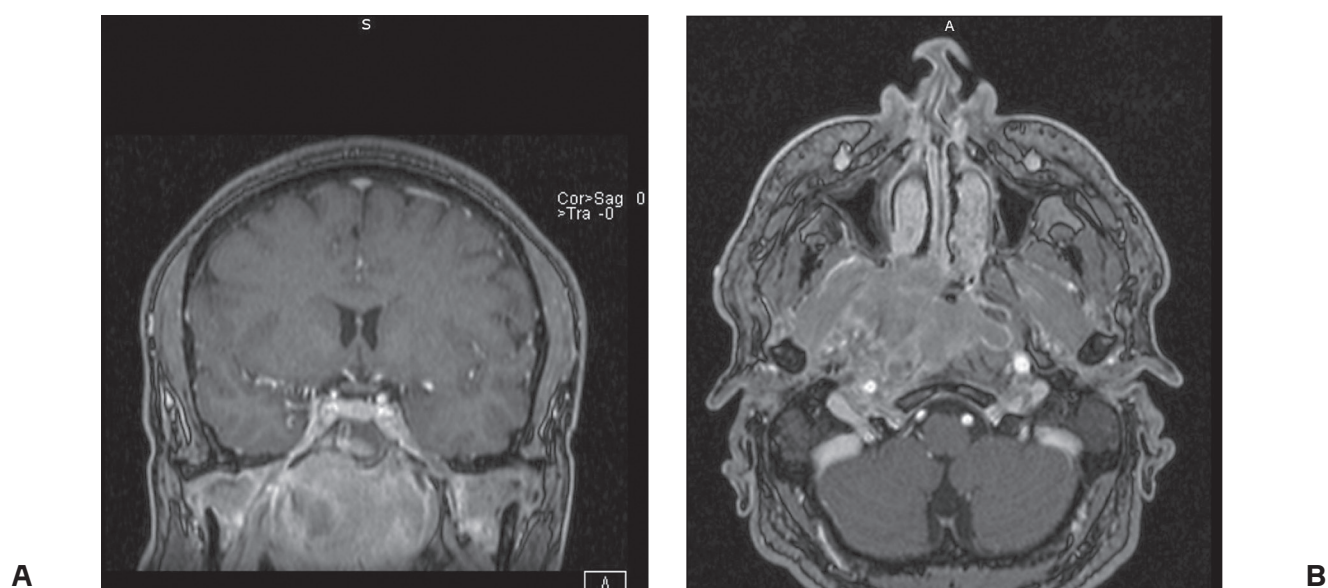


Рис. 1. А — Неоднородное объемное образование носоглотки с двухсторонним распространением, больше справа; с неровными контурами, неоднородно накапливающее контрастное вещество (белыми стрелками указаны границы опухоли). В — Неоднородное объемное образование носоглотки с двухсторонним распространением, больше справа; с неровными контурами, неоднородно накапливающее контрастное вещество (белыми стрелками указаны границы опухоли, а красными — внутренняя сонная артерия)

Figure 1. A — Inhomogeneous volumetric formation of the nasopharynx with bilateral spread, more from the right. With uneven contours, heterogeneously accumulating contrast agent. the white arrows indicate the boundaries of the tumor. B — Heterogeneous mass formation of the nasopharynx with bilateral distribution, more on the right. With uneven contours, heterogeneously accumulating contrast agent. white arrows indicate the boundaries of the tumor

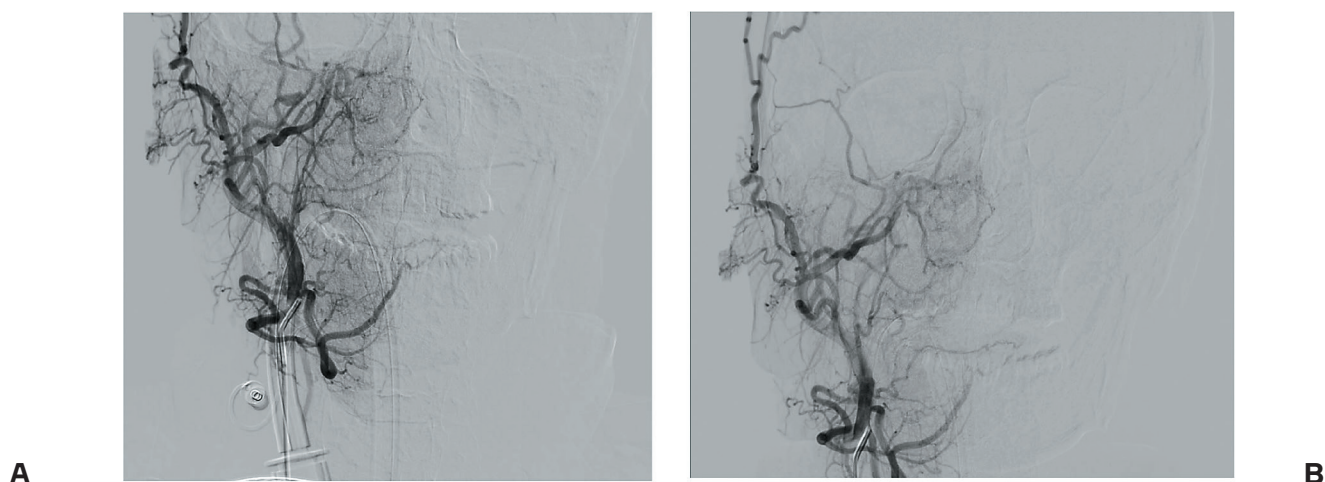


Рис. 2. Интраоперационная селективная ангиография из правой наружной (прямая проекция) сонной артерии

А — До суперселективной химиоэмболизации: белой стрелкой указана гипертрофированная восходящая глоточная артерия, черной стрелкой — сосудистая сеть опухоли.

В — После суперселективной химиоэмболизации: белой стрелкой указана остаточная культя восходящей глоточной артерии.

Figure 2. Intraoperative selective angiography from the right external (direct projection) carotid artery

А — Snapshot before superselective chemoembolization. The white arrow indicates a hypertrophied ascending pharyngeal artery. The black arrow is the vascular network of the tumor.

В — Snapshot after superselective chemoembolization. The white arrow indicates the residual stump of the ascending pharyngeal artery.

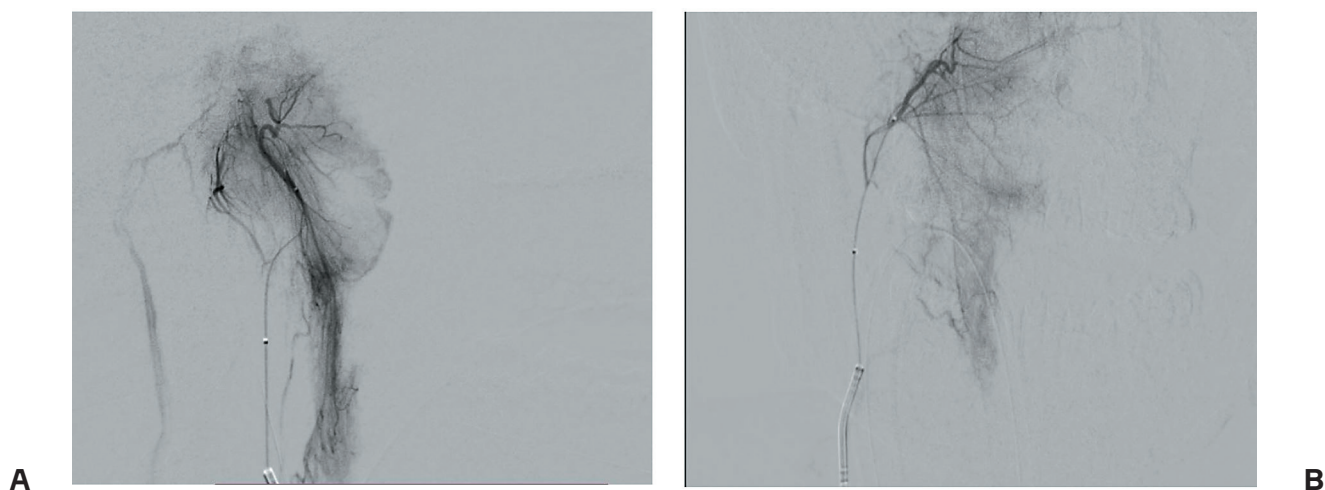


Рис. 3. Суперселективная химиоэмболизация восходящей глоточной артерии справа. Интраоперационный снимок

А — Прямая проекция: белой стрелкой указана собственная сосудистая сеть опухоли.

В — Боковая проекция: белой стрелкой указана собственная сосудистая сеть опухоли.

Figure 3. Superselective chemoembolization of the ascending pharyngeal artery on the right. Intraoperative snapshot

А — Direct projection, the white arrow indicates the tumor's own vasculature.

В — Lateral view, the white arrow indicates the tumor's own vasculature.

диагностического катетера диаметром 5F (Vertebris). На ангиограммах обнаружена сосудистая сеть опухоли, питающаяся из ветвей восходящей глоточной и восходящей небной артерии с двух сторон. При суперселективной ангиографии из восходящей глоточной и восходящей небной артерии с двух сторон опасных (экстра-интракраниальных) анастомозов не обнаружено (рис. 2, 4, 5).

После ангиографического этапа был установлен проводниковый катетер Guider soft tip 6F. Микрокатетером Exelsior SL-10 1.7F на микропроводнике Asahi Chikai 0,14 последовательно были катетеризованы восходящая глоточная и восходящая небная артерии, и выполнена СХ сосудистой сети опухоли микросферами НераSphere (BioSphere, Франция) 50–100 мкм, с адсорбированным противоопухолевым препаратом — доксорубицином. Аналогичная процедура была выполнена и слева. На контрольных ангиограммах отмечена тотальная деваскуляризация опухоли. Данная методика запатентована нами в 2021 г. (патент № 2762238) [8] и подробно описана в ряде наших исследований [4–6, 9]. В раннем послеоперационном периоде (2–3 сутки) отмечалось нарастание отека ишемизированной ткани

опухоли, сохранялось полное отсутствие носового дыхания,росло снижение слуха и умеренный болевой синдром, однако кровотечений больше не отмечалось. Больному проводилась противовоспалительная и противоболевая терапия глюкокортикоидами и кетопрофеном. При ларингоскопии на 5-е сутки после оперативного лечения — объемное образование носоглотки синюшного цвета. Отмечается умеренное уменьшение объема опухоли с единичными местами кровоизлияния. Несмотря на сохраняющиеся местные симптомы в результате локального отека, отсутствие носовых кровотечений позволило выписать пациента на 5-е сутки для проведения следующего этапа комбинированного лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

12.11.2021 пациенту выполнена МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова. По данным исследования, у пациента: рак носоглотки с контактной деструкцией костей черепа, вовлечением в процесс правой внутренней сонной артерии, mts поражением правых ретрофарингеальных лимфатических узлов. По сравнению с 20.10.2021 —

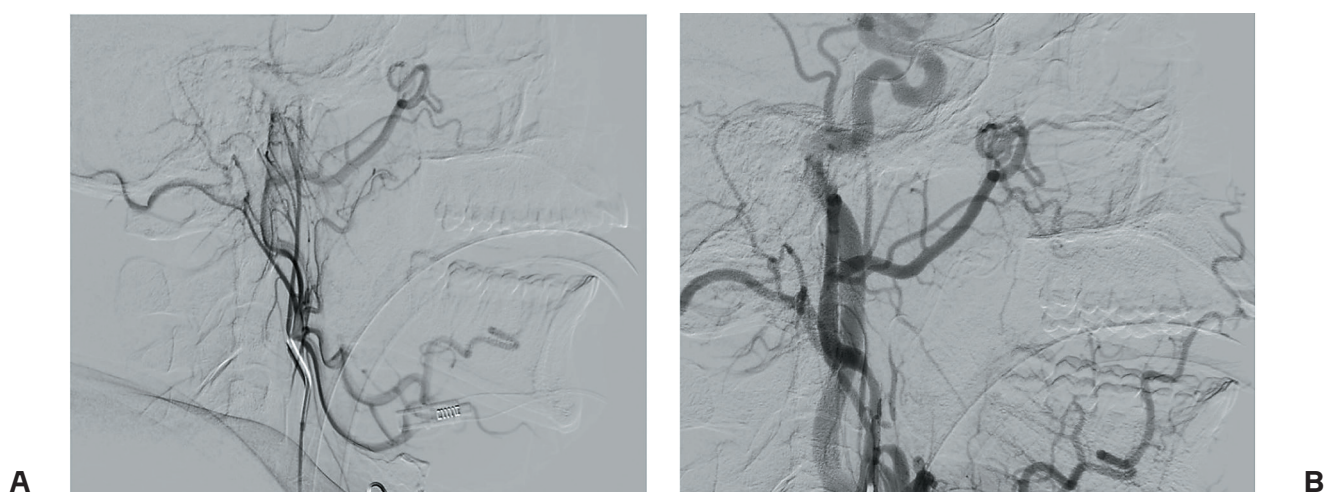


Рис. 4. Интраоперационная селективная ангиография из левой наружной сонной артерии (боковая проекция)

А — До суперселективной химиоэмболизации: белой стрелкой указана гипертрофированная восходящая глоточная артерия, черной стрелкой — сосудистая сеть опухоли.

В — После суперселективной химиоэмболизации: белой стрелкой указана остаточная культя восходящей глоточной артерии, отсутствует сосудистая сеть опухоли.

Figure 4. Intraoperative selective angiography from the left external carotid artery (lateral projection)

А — Before superselective chemoembolization. The white arrow indicates a hypertrophied ascending pharyngeal artery. The black arrow is the vascular network of the tumor.

В — After superselective chemoembolization. The white arrow indicates the residual stump of the ascending pharyngeal artery. There is no vascular network of the tumor.

уменьшение размеров первичной опухоли и лимфатических узлов в рамках стабилизации. Двухсторонний obturационный антроцеллюлит. Диффузные изменения щитовидной железы. Пациент поступил на отделение опухолей головы и шеи НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, где проведено 4 цикла индукционной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме DCF. Оценка проводимого лечения проводилась каждые 2 цикла ПХТ. При оценке после 2 индукционных курсов выявлено: Са носоглотки с контактной деструкцией костей черепа, вовлечением в процесс правой внутренней сонной артерии, mts поражением правых ретрофарингеальных лимфатических узлов. По сравнению с 12.11.2021 — частичный регресс изменений (уменьшение размеров опухолевого инфильтрата в проекции заднего свода носоглотки до $39 \times 42 \times 35$ мм (ранее $71 \times 57 \times 59$ мм). Двухсторонний obturационный антроцеллюлит. Диффузные изменения щитовидной железы. При повторной консультации в РНХИ им. проф.

А. Л. Поленова через 2 мес. после операции — без очаговой неврологической симптоматики. Проведено два курса химиотерапии. Отмечено полное восстановление носового дыхания и слуха на левое ухо. По результатам контрольных МРТ (рис. 6) отмечается значительное уменьшение размеров опухоли и отсутствие признаков накопления контрастного вещества. По результатам МРТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием от 13.03.2022: Са носоглотки с контактной деструкцией костей черепа, mts поражением правых ретрофарингеальных лимфатических узлов. По сравнению с 12.01.2022 — уменьшение размеров первичной опухоли и лимфатических узлов (уменьшение размеров опухолевого инфильтрата в проекции заднего свода носоглотки до $34 \times 34 \times 34$ мм (ранее $39 \times 42 \times 35$ мм). Двухсторонний obturационный антроцеллюлит. Диффузные изменения щитовидной железы. 24.03.2022 обсужден на онкологическом консилиуме повторно, осмотрен радиотерапевтом,

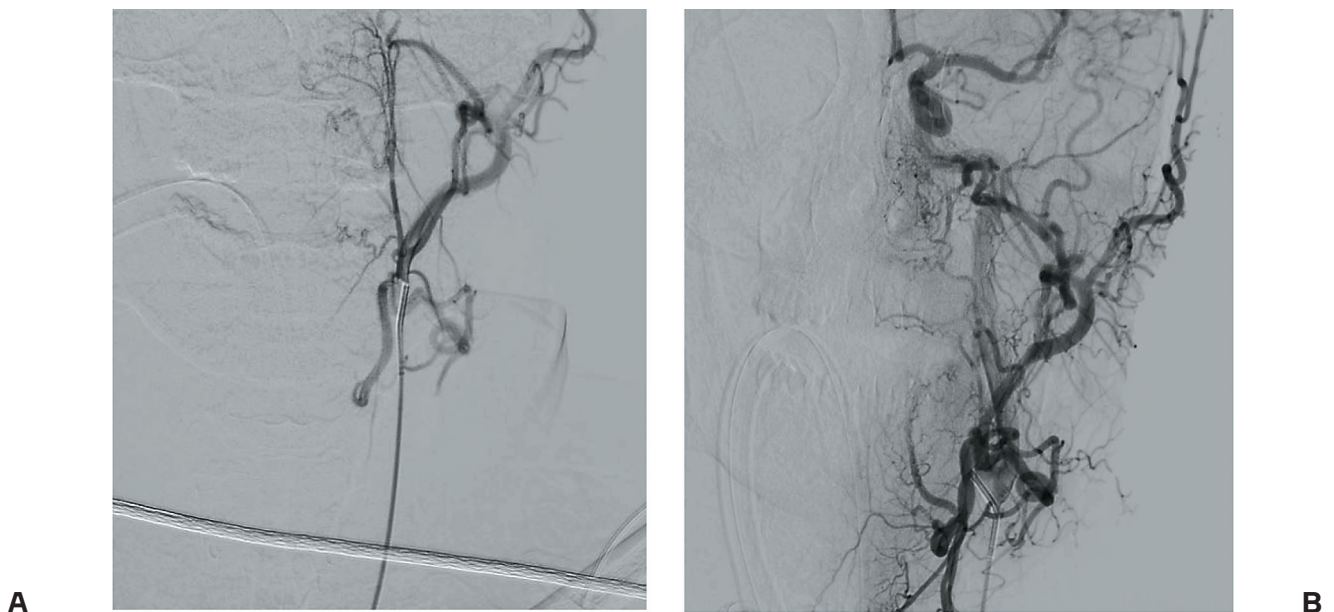


Рис. 5. Интраоперационная селективная ангиография из левой наружной сонной артерии (прямая проекция)

А — До суперселективной эмболизации: белой стрелкой указана гипертрофированная восходящая глоточная артерия, черной стрелкой — сосудистая сеть опухоли.

В — После суперселективной эмболизации: белой стрелкой указана остаточная культя восходящей глоточной артерии, отсутствует сосудистая сеть опухоли.

Figure 5. Intraoperative selective angiography from the left external carotid artery (direct projection)

А — Before superselective embolization. The white arrow indicates a hypertrophied ascending pharyngeal artery. The black arrow is the vascular network of the tumor.

В — After superselective embolization. The white arrow indicates the residual stump of the ascending pharyngeal artery. There is no vascular network of the tumor.

рекомендовано химиолучевое лечение в рамках ХЛТ на опухоль носоглотки и пораженные л/у в СОД 66–70 Гр и зоны субклинического поражения в СОД 50–54 Гр, несмотря на то, что по-прежнему сохраняется некоторый риск кровотечения в связи с вовлечением в процесс правой внутренней сонной артерии.

С 05.04.2022 по 27.05.2022 в рамках химиолучевого лечения проведена конформная дистанционная лучевая терапия на аппарате Novalis Tx Ex=6MEV: на опухоль носоглотки и пораженные лимфоузлы в суммарной очаговой дозе (СОД) 68–71 Гр, на зоны субклинического поражения — в СОД 54–55 Гр за 35 фракций с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2,0 Гр. С 06.04.2022 по 10.04.2022 проведен 1 цикл ПХТ по схеме PF (цисплатин $75 \text{ мг/м}^2 = 150 \text{ мг}$, 5-фторурацил $750 \text{ мг/м}^2 = 1500 \text{ мг/сут}$, 96 ч., суммарно 6000 мг). На фоне стандартной антиэметической терапии, гидратации. В связи с наличием сопутствующей патологии во время проведения ПХТ проводилась профилактика ВТЭО согласно клиническим рекомендациям. Лечение перенес удовлетворительно. С 04.05.2022 по 08.05.2022 проведен 2-й цикл ПХТ по схеме PF (цисплатин 75 мг/

$\text{м}^2 = 150 \text{ мг}$, 5-фторурацил). В рамках химиолучевой терапии после проведения 20 сеансов лучевой терапии выполнена оценка ответа опухоли при помощи МРТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием 06.05.2022: Са носоглотки с метастатическим поражением правых ретрофарингеальных лимфатических узлов. По сравнению с 13.03.2022 — полный регресс первичной опухоли, уменьшение размеров и количества лимфатических узлов. Правосторонний антроцеллюлит. Диффузные изменения щитовидной железы. 21.06.2022 выполнено контрольное МРТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием для оценки проведенного лечения: mts поражение правых ретрофарингеальных лимфатических узлов, по сравнению с 06.05.2022 — полный регресс изменений. Постлучевой двухсторонний антроцеллюлит, полисинусит. Диффузные изменения щитовидной железы. По результатам обследования пациент был отпущен под динамическое наблюдение. По данным МРТ мягких тканей шеи от 26.11.2022: МР-данных за рецидив не получено. Постлучевой правосторонний антроцеллюлит, полисинусит, фарингит, поднижнечелюстной сиалоаденит. Диффузные изменения щитовидной железы.

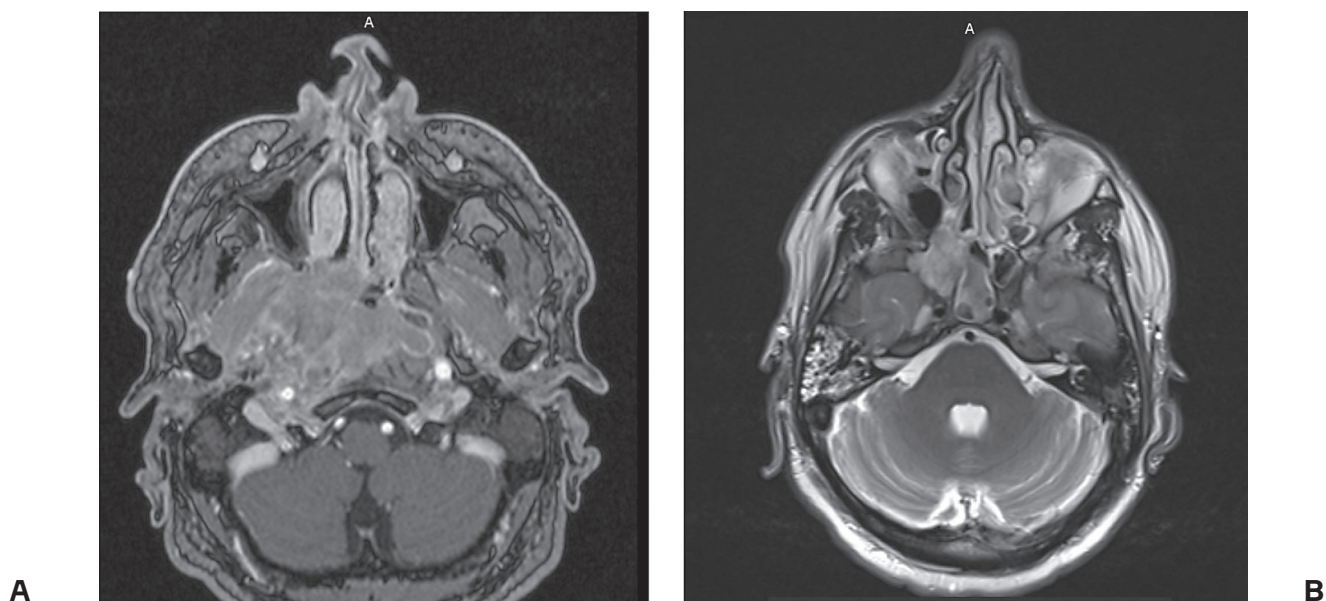


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография в коронарной проекции с контрастным усилением

А — До суперселективной химиоэмболизации.

В — После суперселективной химиоэмболизации. На МР снимках отмечается значительное уменьшение размеров опухоли.

Figure 6. Magnetic resonance imaging in a coronary projection with contrast enhancement

A — Before superselective chemoembolization.

B — After superselective chemoembolization. MR images show a significant decrease in the size of the tumor.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые методы регионарной внутриартериальной инфузионной химиотерапии при локализации опухоли в органах головы и шеи в нашей стране были проведены Б. Л. Бронштейном и В. Г. Ходжаевым в 1964 г. Ими была показана высокая эффективность данного метода. Предпосылкой для высокой адсорбции химиопрепаратов регионарными тканями является медленный ток крови в капиллярной системе опухоли в условиях имеющейся высокой концентрации вводимого цитостатика [10]. По мнению японского исследователя Т. Nakasato (2000) [11], введение химиопрепаратов в регионарную артерию позволяет в десятки раз повысить их концентрацию в зоне расположения опухоли. Однако повторяющиеся носовые кровотечения невозможно остановить методом внутриартериальной химиотерапии. Для решения этой проблемы была разработана группа методик химиоэмболизации. Это локальная химиотерапия ЗНО, заключающаяся в эмболизации (закрытии просвета с остановкой кровотока) питающей опухоль артерии эмболизирующим материалом, содержащим противоопухолевый препарат. В данную группу методик входит: масляная химиоэмболизация, химиоэмболизация шариками из гемостатической губки, пропитанной химиопрепаратом, и химиоэмболизация микросферами. Наиболее современным на сегодняшний день является метод СХ, который заключается в том, что на микросферах до операции адсорбируют необходимый химиопрепарат. Под контролем ангиографической установки подводят катетер к артерии, питающей опухоль, и вводят микросферы. Микросферы — полимерные частицы сферической формы, калиброванные размером 50–60/300–450 мкм, способные адсорбировать противоопухолевый препарат. При СХ микросферами в опухоли достигается тройной эффект: деваскуляризация опухолевой ткани, что приводит к искусственной ишемии опухоли и купированию носовых кровотечений; регионарная химиотерапия, что позволяет достигнуть локально высокой терапевтической концентрации химиопрепарата при значительно меньшем общем объеме лекарственного средства; продолжительное контролируемое высвобождение препарата в течение длительного времени (депо химиопрепарата). По нашим данным, после проведенной СХ опухоли концентрация химиопрепарата в лечебном диапазоне составляет 14–22 дня (42,46 ммоль/г) [4, 6]. Наличие множественных опасных анастомозов между ветвями НСА и ВСА и высокий риск осложнений в виде ишемических нарушений мозгового кровообращения в случае несанкционированной эмболизации этих анастомозов требуют тщательного анализа

ангиографической картины перед операцией, визуализации этих опасных анастомозов и тщательного контроля за ними во время эмболизации.

Все эти факторы учитывались нами при выборе метода СХ для лечения больного, описанного в статье. На наш взгляд, данный клинический пример хорошо отражает сложности, связанные с недостаточной онконастороженностью, важностью своевременной диагностики ЗНОГШ и сложностью выбора адекватного комплекса лечения данных больных. Следует подчеркнуть, что СХ может играть роль «первой скрипки» в комбинированном лечении ЗНОГШ, в частности, опухолей носоглотки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение суперселективной химиоэмболизации ЗНОГШ в стандарт лечения гипervasкуляризированных образований носоглотки, проведение дальнейших исследований, сравнение результатов и последующее усовершенствование данной методики позволили бы улучшить эффективность лечения гипervasкуляризированных образований головы и шеи и улучшить качество жизни больных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики / Compliance with patient rights and principles of bioethics

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо. Исследование одобрено этическим комитетом № 1903-23 от 20 марта 2023 г. / The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary. The study was approved by the ethical committee No. 1903-23 dated 20 March 2023.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Spirin DS, Kobayakov GL, Cherekaev VA, et al. Epidemiology, diagnosis, clinical symptoms, and classification of malignant primary skull base tumors. Voprosy neirokhirurgii imeni NN Burdenko. 2016;80(3):106. In Russian [Спирин Д.С., Кобяков Г.Л., Черехаев В.А. и др. Эпидемиология, диагностика, клинические симптомы и классификация злокачественных первичных опухолей основа-

ния черепа. Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. 2016;80(3):106]. <https://doi.org/10.17116/neiro2016803106-113>.

2. Moshurov IP, Redkin AN, Znatkova NA, et al. Long-lasting full remission after selective intra-arterial chemotherapy for recurrence of locally advanced oral mucosa carcinoma. Practical oncology. 2019;20(4):336–42. In Russian [Мошуров И.П., Редькин А.Н., Знаткова Н.А. и др. Длительная полная ремиссия после селективной внутриартериальной химиотерапии при рецидиве местно-распространенной карциномы слизистой оболочки полости рта. Практическая онкология. 2019;20(4):336–42]. <https://doi.org/10.31917/2004336>.

3. Olshansky MS, Moshurov IP, Zolotikh TM, al. The significance of selective intra-arterial interventions for palliation care in malignant head and neck tumors. Palliative Medicine and Rehabilitation. 2020;26–33. In Russian [Ольшанский М.С., Мошуров И.П., Золотых Т.М. и др. Селективные внутриартериальные вмешательства в паллиативной помощи при злокачественных новообразованиях головы и шеи. Паллиативная медицина и реабилитация. 2020;26–33].

4. Radzhabov SD, Voronov VG, Ivanov AA, Rasulov ZM. Endovascular superselective chemoembolization in a personalized approach to the treatment of patients with hypervascularized head and neck tumors complicated by nasal bleeding. Professor AL Polenov Russian Journal of Neurosurgery. 2022;14:122–127. In Russian [Раджабов С.Д., Воронов В.Г., Иванов А.А., Расулов З.М. Эндоваскулярная суперселективная химиоэмболизация гипervasкуляризированных опухолей головы и шеи, осложненных носовыми кровотечениями. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2022;14:122–127].

5. Radzhabov SD, Ivanov AA, Voronov VG. Modern aspect of the approach to diagnosis and treatment of locally advanced malignant neoplasms of the head and neck (Literature Review). Professor AL Polenov Russian Journal of Neurosurgery. 2021;13:79–84. In Russian [Раджабов С.Д., Иванов А.А., Воронов В.Г. Современный аспект подхода к диагностике и лечению местно-распространенных злокачественных новообразований головы и шеи (Обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2021;13:79–84].

6. Voronov VG, Radzhabov SD, Ivanov AA, Rasulov ZM. Efficacy of endovascular superselective chemoembolization with HepaSphere 50–100 μ m microspheres saturated with cytostatic in stopping nosebleeds in patients with nasopharyngeal cancer. Grekov's Bulletin of Surgery. 2022;181(2):11–5. In Russian [Воронов В.Г., Раджабов С.Д., Иванов А.А., Расулов З.М. Эффективность эндоваскулярной су-

перселективной химиоэмболизации микросферами HepaSphere 50–100 μ m, насыщенными цитостатиком, в остановке носового кровотечения у пациентов с раком носоглотки. Вестник хирургии Грекова. 2022;181(2):11–5]. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2022-181-2-11-15>.

7. Cherekaev VA, Golbin DA, Gasparyan TG, et al. Management of Craniofacial Chondroid Tumors. J Craniofac Surg. 2015;26(1):10–8. In Russian [Черекаев В.А., Голбин Д.А., Гаспарян Т.Г. и др. Лечение ринофациальных хондронидных опухолей. J Craniofac Surg. 2015;26(1):10–8]. <https://doi.org/10.1097/SCS.1307>.

8. Radzhabova ZA, Radzhabov SD, Kotov MA, et al. Method of combined treatment of locally spread malignant neoplasms of nasopharynx. 2021. In Russian [Раджабова З.А., Раджабов С.Д., Котов М.А. и др. Способ комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных новообразований носоглотки. 2021].

9. Voronov VG, Radzhabov SD, Ivanov AA, Radzhabova ZA. Superselective chemoembolization in a personalized approach to diagnosis and combined treatment of metastases of locally-spread hypervascularized malignancies of the head and neck. Russian Neurosurgical Journal of Prof AL Polenov. 2021;13:22–28. In Russian [Воронов В.Г., Раджабов С.Д., Иванов А.А., Раджабова З.А. Суперселективная химиоэмболизация в персонализированном подходе к диагностике и комбинированному лечению метастазов местно-распространенных гипervasкуляризированных злокачественных новообразований головы и шеи. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2021;13:22–28].

10. Bronstein BL, Khojaev VG. Regional intra-arterial chemotherapy for cancers of maxillofacial localization. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 1964;8–14. In Russian [Бронштейн Б.Л., Ходжаев В.Г. Регионарная внутриартериальная химиотерапия при раках челюстно-лицевой локализации. Вопросы онкологии. 1964;8–14].

11. Nakasato T, Katoh K, Sone M, et al. Superselective CONTINUOUS arterial infusion chemotherapy through the superficial temporal artery for oral cavity tumors. AJNR Am J Neuroradiol. 2000;21(10):1917–22.

12. Mitrofanov AS, Rad-Jabova ZA-G, Radjabov SD, et al. Results of treatment of patients with nasopharyngeal malignancies after superselective chemoembolization of tumor vessels. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2023;69(3):487–496. In Russian [Митрофанов А.С., Раджабова З.А.-Г., Раджабов С.Д. и др. Результаты лечения пациентов со злокачественной опухолью носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли. Вопросы онкологии. 2023;69(3):487–496].

Информация об авторах:

Воронов Виктор Григорьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории головного и спинного мозга, врач-нейрохирург, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Раджабов Сайдахмед Джабраилович, к.м.н., доцент кафедры нейрохирургии, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории головного и спинного мозга, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии сосудов головного и спинного мозга, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иванов Аркадий Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории головного и спинного мозга, врач-нейрохирург, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Исмаилов Султан Гитиномгомедович, ординатор кафедры нейрохирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Voronov Viktor G., Doctor of Medical Sciences, Higher Researcher, Research Laboratory of Brain and Spinal Cord, neurosurgeon, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Radjabov Saidakhmed D., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurosurgery, Leading Researcher of the Research Laboratory of the Brain and Spinal Cord, Neurosurgeon of the Department of Neurosurgery of the Vessels of the Brain and Spinal Cord, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Ivanov Arkadiy A., Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Research Laboratory of the Brain and Spinal Cord, neurosurgeon, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Ismailov Sultan G., Resident of the Department of Neurosurgery, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-073.756.8:618.2-07

ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДА МРТ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Арасланова Л. В.^{1, 2}, Скосарь В. Е.¹, Дайсудова А. Д.^{1, 2},
Рябченко В. А.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

² Государственное автономное учреждение Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр», Ростов-на-Дону, Россия

Контактная информация:

Скосарь Владимир Евгеньевич,
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону,
Россия, 344022.
E-mail: skosar.vova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 06.06.2024
и принята к печати 28.06.2024.

РЕЗЮМЕ

Статья представляет собой комплексный обзор эволюции методов магнитно-резонансной томографии (МРТ) для визуализации плода с начала XXI века по 2023 год. Основное внимание уделяется новым методам, протоколам и технологиям, включая применение МРТ на 1,5 Тл и 3 Тл. Рассматриваются тератогенные эффекты, сверхбыстрые последовательности, применение последовательностей T1- и T2-взвешенных изображений, а также передовые методы, такие как диффузно-взвешенная визуализация (DWI), технология SWI с управляемым волновым наложением в параллельной визуализации (CAIPI).

Магнитно-резонансная томография плода становится ключевым методом в акушерской диагностике, существенно преодолевая ограничения ультразвукового исследования. Эволюция методов МРТ отражает постоянное стремление к повышению качества изображений, снижению рисков и расширению диагностических возможностей.

Ключевые слова: аномалии развития, МРТ плода, пренатальная диагностика, 3 Тл МРТ, DWI, IVIM.

Для цитирования: Арасланова Л.В., Скосарь В.Е., Дайсудова А.Д., Рябченко В.А. Эволюция метода МРТ и современные возможности использования в пренатальной диагностике аномалий развития плода (обзор литературы). Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(4):340-347. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-340-347. EDN: AYJMFМ

EVOLUTION OF THE MRT METHOD AND CURRENT POSSIBILITIES OF ITS USE IN PRENATAL DIAGNOSIS OF FOETAL ANOMALIES (LITERATURE REVIEW)

Araslanova L. V.^{1, 2}, Skosar V. E.¹, Daisudova A. D.^{1, 2}, Ryabchenko V. A.^{1, 2}

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² State Autonomous Institution of the Rostov Region "Regional Consultative and Diagnostic Centre", Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author:

Skosar Vladimir E.,
Rostov State Medical University,
Nakhichevsky Lane, 29, Rostov-on-Don,
Russia, 344022.
E-mail: skosar.vova@yandex.ru

Received 06 June 2024; accepted 28 June 2024.

ABSTRACT

This article is a comprehensive review of the evolution of magnetic resonance imaging (MRI) techniques for fetal imaging from the beginning of the 21st century to 2023. The focus is on new techniques, protocols, and technologies, including the use of 1.5 Tesla and 3 Tesla MRI. Teratogenic effects, ultrafast sequences, application of T1- and T2-weighted imaging sequences, and advanced techniques such as diffusion-weighted imaging (DWI), SWI technology with guided wave overlay in parallel imaging (CAIPI) are reviewed.

Fetal magnetic resonance imaging is becoming a key modality in obstetric diagnosis, significantly overcoming the limitations of ultrasound. The evolution of MRI techniques reflects a constant endeavour to improve image quality, reduce risks and expand diagnostic capabilities.

Key words: developmental anomalies, DWI, fetal MRI, IVIM, prenatal diagnosis, 3 Tesla MRI.

For citation: Araslanova LV, Skosar VE, Daisudova AD, Ryabchenko VA. Evolution of the MRT method and current possibilities of its use in prenatal diagnosis of foetal anomalies (literature review). Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(4):340-347. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-340-347. EDN: AYJMF

РАЗВИТИЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

MPT развивается стремительно и непрерывно, однако можно выделить несколько основных этапов. В 2002 году произошло введение сверхбыстрых методов. В этот период были внедрены сверхбыстрые T2-взвешенные последовательности MPT, такие как одномоментное быстрое спин-эхо (SSFSE) и турбо-спин-эхо с полу-Фурье-приобретением (HASTE). Эти методы способствовали существенному прогрессу в визуализации плода, уменьшив риски для младенца, связанные с использованием опасных методов седации [1–4]. Уже к 2007 году УЗИ широко применялся в акушерской практике, однако протоколы для MPT еще не были установлены. За основу приняли быстрые однократные T2-взвешенные изображения, что позволило визуализировать аномалии ЦНС в третьем триместре беременности [5]. Благодаря развитию технологий с 2014 года однократные быстрые спин-эхо (SSFSE) T2-взвешенного изображения стали стандартом, а также началось использование последовательностей двумерного градиента эха (2D GRE) и более быстрых версий последовательности GRE (FLASH) для получения T1-взвешенных изображений. Появилась возможность более точной визуализации мозга плода с использованием последовательностей SSFSE и сбалансированных устойчивых последовательностей свободной прецессии (SSFP). В связи с быстрым развитием технологий MPT, многие ученые начали задаваться вопросом о его тератогенном действии на плод. Было установлено, что на ранних сроках беременности MPT не оказывала тератогенные эффекты на плод, а также исследования показали, что многослойная структура головного мозга становится заметной после 16 недель беременности на 1,5 Тл MPT [6–9].

Применение сверхбыстрых последовательностей T2W существенно снижает артефакты, связанные с движением плода [10, 11]. Исследование дало стремительное начало развитию новых протоколов магнитно-резонансной томографии. В 2017 году начались первые шаги к рутинному использованию MPT плода на 3 Тл томографах, что позволило получать последовательности T2W со средней толщиной среза 2–3 мм (по сравнению с 3–5 мм при 1,5 Тл) и применять диффузно-тензорную визуализацию (DTI) для лучшей визуализации трактов, несмотря на оставшиеся ограничения, связанные с длительным временем сбора данных и артефактами движения. Также на сегодняшний день установлено, что использование 3 Тл повышает чувствительность и улучшает визуализацию дезоксигемоглобина, гемосидерина и кальцификаций, обеспечивает луч-

шую идентификацию сосудов, дает более четкое изображение костных структур на различных последовательностях (T2W и SSFP), облегчает определение окостеневших структур, подсчет состояния костной структуры позвонков и оценку дефектов лицевого черепа.

Однако, несмотря на преимущества, существуют технические и методологические сложности, которые требуют дополнительных исследований и оптимизации [12, 13]. Все это дало начало новой технологии в 2020 году. Разные импульсные последовательности (ИП) в MPT применяются в целях диагностики множества патологий плода. На данный момент для визуализации аномалий развития в рутинной практике используются: SS-FSE (одномоментное быстрое спин-эхо) — для визуализации исследуемых структур плода; B-SSFP (сбалансированное градиентное эхо) — для определения положения органов ЖКТ, визуализации мекония в кишечнике при врожденных диафрагмальных грыжах; эхо-планарная ИП (EPI) — для оценки опорно-двигательного аппарата плода, но имеет ограниченную диагностическую ценность из-за артефактов и низкого разрешения изображений; диффузно-взвешенная MPT (DWI) — для дифференциальной диагностики различных патологических состояний, таких как нарушения кровообращения и воспалительные изменения; SSFP — для оценки глотания, движения головы и туловища, движений нижних конечностей и сердца плода; МР-гидрография — высококонтрастные T2-взвешенные изображения с акцентом на патологическое изменение количества жидкости. Отдельного упоминания заслуживает оценка эффективности SWI (истинно быстрая визуализация с устойчивой прецессией). SWI оказалась надежным методом, позволяющим достаточно точно оценить структуры и рост позвонков плода, что может значительно улучшить диагностику аномалий позвонков, так как показывает высокую диагностическую точность (89,0 %), превосходя HASTE/TrueFISP (48,0 %) [14–17].

В настоящее время диагностические технологии идут по пути все большего усовершенствования получаемого изображения. На конец 2023 года можно говорить об активном внедрении усовершенствованного метода DWI и IVIM; использование DWI, включая внутривоксельное некогерентное движение (IVIM), позволяет получать количественные значения для оценки микроструктур и перфузии плода. Параметры перфузии IVIM (f_p и D^*) могут быть полезными для различения паттернов микроваскуляризации и обнаружения микрососудистых нарушений, даже у плодов без признаков нарушений на УЗИ-доплере; примене-

ние последовательностей SS-FSE (в T2-взвешенном режиме, в настоящее время является методом выбора для визуализации плода) и bSSFP (Balanced steady-state free-precession) обеспечивает высокое соотношение сигнал/шум и контраст изображения T2/T1; технология SWI с управляемым волновым наложением в параллельной визуализации (CAPI) — сокращает время сканирования мозга и обеспечивает улучшенную устойчивость к высоким факторам ускорения, снижая артефакты недостаточной выборки и шут g-факторы. В 2023 году Рабочая группа по визуализации плода Европейского общества детской радиологии опубликовала рекомендации по выбору магнитного поля:

1. Предпочтительно использовать 3 Тл МРТ для неврологических показаний и оценки состояния тела плода;

2. МРТ 3 Тл предпочтительнее для определения аномалий, таких как диафрагмальная грыжа, а также для оценки хрящевой ткани;

3. МРТ 1,5 Тл предпочтительнее в случаях многоводия из-за экранирующего эффекта и артефактов на 3 Тл;

4. Гестационный возраст не влияет на выбор мощности магнитного поля [17–21].

С появлением новых технологий МРТ расширились и возможности диагностики различных аномалий развития плода, в том числе на ранних сроках гестации. Последние достижения в области магнитно-резонансной томографии позволили выявить больше случаев мальформации Денди-Уокера и их сосуществующих церебральных аномалий пренатально [22]. Мальформация Денди-Уокера (ДУМ) представляет собой врожденную аномалию развития мозжечка и задней черепной ямки, диагностирующуюся на основании нескольких характерных особенностей визуализации, включая кистозную дилатацию четвертого желудочка, ротацию гипопластического червя вверх и увеличение задней черепной ямки с приподнятыми завитковыми герофилами и наметом, гидроцефалию, возникающую в 90 % случаев. Терапия заболевания направлена на контроль внутричерепного давления посредством хирургического вмешательства, включающего вентрикулоперитонеальное или цистоперитонеальное шунтирование [23, 24]. Прогноз во многом

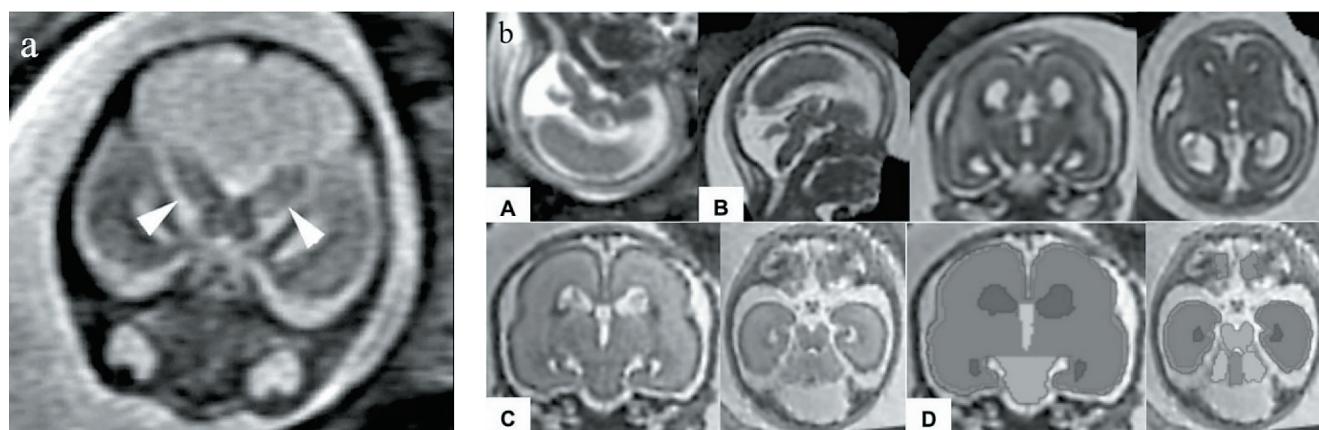


Рис. 1. Мальформация Денди-Уокера

Аксиальная проекция демонстрирует широкое расширение полушарий мозжечка (стрелки) (2004 г.) (a); необработанные МР-изображения плода (A) были обработаны с коррекцией движения и объемной реконструкцией сверхвысокого разрешения. Затем визуализированные изображения были выровнены в одном направлении вдоль передней и задней спаек (B). В корональных и аксиальных проекциях реконструированных объемных изображений (C) региональные структуры мозга (т. е. корковая пластинка, подкорковая паренхима, полушария мозжечка, червь, ствол мозга, а также боковые, третий и четвертый желудочки) были вручную сегментированы на каждом из них (D) (b) [22].

Figure 1. Dandy-Walker malformation

Axial projection demonstrates wide expansion of the cerebellar hemispheres (arrows) (2004) (a); Raw fetal MR images (A) were processed with motion correction and super-resolution volume reconstruction. The rendered images were then aligned in the same direction along the anterior and posterior commissures (B). In coronal and axial views of the reconstructed volume images (C), regional structures of the brain (i.e., the cortical plate, subcortical parenchyma, cerebellar hemispheres, vermis, brainstem, and lateral, third, and fourth ventricles) were manually segmented on each slice (D) (b) [22].

связан со степенью гипоплазии червя и наличием сопутствующих пороков развития, и в тяжелых случаях может быть рассмотрена возможность прерывания беременности. МРТ позволяет поставить диагноз на ранних сроках и в случае принятия решения о прерывании беременности позволит избежать возможных осложнений, риск которых становится больше с увеличением срока: избыточной кровопотери, возникающей вследствие травмирования матки или шейки, неполного завершения процедуры или недостаточного сокращения матки после удаления плода, перфорации стенки матки, ее разрыва, инфекционных осложнений, неполного аборта и смерти роженицы [25–28].

Перспективным направлением в современной магнитно-резонансной томографии и пренатальной диагностике является исследование морфофункционального состояния плаценты, которая обеспечивает обмен питательными веществами и «отходами» между физически разделенными кровообращениями матери и плода. Хотя ультразвуковая доплерография предлагает удобный способ диагностики,

она не способна непосредственно исследовать кровообращение внутри столь важного органа. IVIM поднимает диагностику на новый уровень перфузионной визуализации, не требуя при этом внутривенного введения контрастного вещества [25].

Развитие магнитно-резонансной томографии еще в 2014 году позволило высказать предположение, что anomальное ремоделирование спиральных артерий способно увеличить внутрисосудистое сопротивление, что в свою очередь приводит к высокоскоростному кровотоку в межворсинчатых пространствах. Это anomальное межворсинчатое кровообращение вызывает повреждение архитектуры ворсин, влияя на материнско-плодовый перенос питательных веществ [25]. А уже в 2022 году скорость баллистического микроциркуляторного потока показала превосходную эффективность в диагностике гестационного сахарного диабета и задержки роста плода [26, 27].

Большинство инфарктов плаценты трудно диагностировать с помощью УЗИ, за исключением случаев геморрагического характера. Развитие

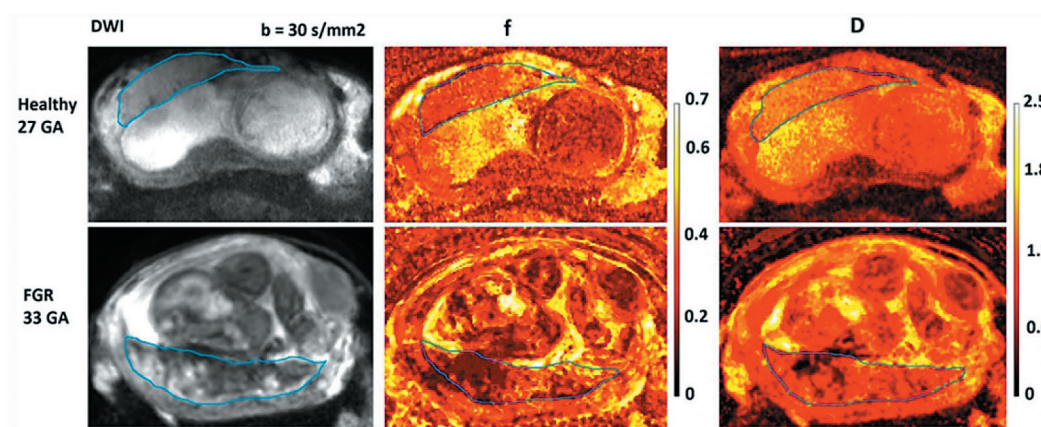


Рис. 2. Диффузионно-взвешенная визуализация (ДВИ), полученная при $b = 30 \text{ с/мм}^2$, и внутривоксельные карты некогерентного движения f и D плаценты, окаймленной тонкой синей линией

Верхний ряд: плацента женщины с нормальной здоровой беременностью сроком 27 недель. Нижний ряд: плацента женщины с задержкой роста плода в возрасте 33 недель. Цветные столбцы указывают процент перфузионной фракции f и значение коэффициента диффузии D в $0,001 \text{ мм}^2/\text{с}$. Плацента нормальной беременности отображается однородными цветами на картах f и D . Напротив, плацента с ограничением роста плода выглядит гетерогенной и характеризуется более низкими значениями f по сравнению со здоровой плацентой [17].

Figure 2. Diffusion-weighted imaging (DWI), obtained with $b = 30 \text{ s/мм}^2$, and intravoxel incoherent motion f and D maps of the placenta which is bordered by a thin blue line

Upper row: placenta from a woman with a normal 27-week healthy pregnancy. Bottom row: placenta from a female with fetal growth restriction fetus 33 weeks old. The colored bars indicate the percentage of perfusion fraction f and the value of the diffusion coefficient D in $0,001 \text{ мм}^2/\text{с}$. The normal pregnancy placenta appears with homogeneous colors in the f and D maps. In contrast, the fetal growth restriction placenta appears heterogeneous characterized by lower f -values compared to the healthy placenta [17].

DWI позволило с высокой точностью определять инфаркты с геморрагическим компонентом или без него, субхориональные/межворсинчатые тромбы/кровоизлияния, ретроплацентарные гематомы [28].

Основываясь на существующих теориях относительно различий в патофизиологии между ранней и поздней преэклампсией, исследование 2014 года позволило предположить, что плацентарная перфузия будет снижена при ранней преэклампсии по сравнению с ранней нормальной беременностью, но не будет затронута при поздней преэклампсии по сравнению с поздней нормальной беременностью [29].

Остается в значительной степени не изученным вопрос плацентарной кальцификации. Активация путей запрограммированной гибели клеток и наличие некротической ткани позволяют предположить, что дистрофическая кальцификация, вероятно, способствует кальцификации плаценты. Передача сигналов аденозина обеспечивает механическое пересечение путей кальцификации и преэклампсии. Нарушение передачи сигналов аденозина способствует кальцификации сосудов за счет дисбаланса про- и антикальцинирующих молекул. Важную роль играют гормоны с известными про- или антикальцинирующими функциями, действующие на границе между матерью и плодом, где они влияют на минералы, необходимые для роста и развития эмбриона, включая витамин D, паратиреоидный гормон, белок, связанный с паратиреоидным гормоном, кальцитонин и Fgf23. Гиповитаминоз D во время беременности коррелирует с преэклампсией и гестационным сахарным диабетом [30–32]. Существует четкая связь между преэклампсией и риском сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте, но причины и последствия кальцификации плаценты при плацентарной дисфункции и преэклампсии на момент 2018 года оставались неизвестными [33–36].

В 2023 году начал применяться метод виртуальной эластографии на основе DWI и биэкспоненциальных и растянутых экспоненциальных параметров на основе IVIM для оценки вероятности неонатальных неблагоприятных исходов у детей с SGA («маленький для гестационного возраста» — термин, используемый для описания ребенка, размер которого меньше обычного для количества недель беременности), что позволяет нивелировать недостатки и ограничения пренатального ультразвукового исследования. В исследованиях установлено, что значение μ_{diff} (значение жесткости) было значительно выше, а значения f (фракция перфузии), DDC (коэффициент распределения диффузии) и ADC (кажущийся коэффициент диффузии) были

значительно ниже у детей с SGA с неблагоприятными исходами по сравнению с детьми без неблагоприятных исходов. Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что значения μ_{diff} и f являются прогностическими факторами риска. Плацентарная диффузия и перфузия на основе параметров DWI IVIM и vMRE потенциально предоставляют новый инструмент для выявления неблагоприятных исходов у детей с SGA [37–39].

ВЫВОДЫ

За 21 год МРТ-диагностика плода сделала огромный прорыв. Появляются все новые и новые техники рендеринга, которые в итоге позволят поднять способность визуализации различных аномалий развития и патологий плода на новый уровень. Одной из перспективных ИП на сегодня является DWI. Внедрение аппаратов 3 Тл улучшило контрастность и пространственное разрешение МРТ плода несмотря на то, что артефакты движения могут снизить качество изображений, особенно у плодов в раннем периоде беременности. Другой многообещающей ИП является внутривоксельное некогерентное движение (IVIM), однако необходимо преодолеть некоторые ограничения, чтобы адаптировать его для широкого применения в рутинной практике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Girard N, Raybaud Ch, Gambarelli D. MCU-PH Pediatric Neuroimaging: Fetal MR Imaging Recent Advances in Diagnostic. *Neuroradiology*. 2002;373–398. DOI:10.1007/978-3-642-56662-2_23.
2. Hubbard AM, Adzick NS, Crombleholme TM, et al. Left-sided congenital diaphragmatic hernia: value of prenatal MR imaging in preparation for fetal surgery. *Radiology*. 1997;203(3):636–640.
3. Glastonbury CM, Kennedy AM. Ultrafast MRI of the fetus. *Australasian Radiology*. 2002;46:22–32.
4. Yamashita Y, Namimoto T, Abe Y, et al. Imaging of the fetus by a HASTE sequence. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168:513–519.
5. Robinson AJ, Blaser S, Toi A, et al. The fetal cerebellar vermis: assessment for abnormal development by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Q*. 2007;23(3):211–23. DOI:10.1097/RUQ.0b013e31814b162c.

6. Saleem SN. Fetal MRI: An approach to practice: A review. *J Adv Res.* 2014; 5(5):507–523.
7. Miller E, Ben-Sira L, Constantini S, et al. Impact of prenatal magnetic resonance imaging on postnatal neurosurgical treatment. *J Neurosurg.* 2006;105:203–9. DOI: 10.3171/ped.2006.105.3.203. PMID: 16970233.
8. Glenn OA, Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(8):1604–11.
9. Victoria T, Johnson AM, Edgar JC, et al. Comparison Between 1.5-T and 3-T MRI for Fetal Imaging: Is There an Advantage to Imaging With a Higher Field Strength? *American Journal of Roentgenology.* 2015;206:195–201. DOI:10.2214/AJR.14.14205.
10. Sapna R, Priscilla J, Abhimanyu K, et al. Fetal MRI: A pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging.* 2016;26(01): 52–62.
11. Kazi AZ, Joshi PC, Kelkar AB, et al. MRI evaluation of pathologies affecting the corpus callosum: A pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging.* 2013;23:321–32.
12. Chartier AL, Bouvier MJ, McPherson DR, et al. The Safety of Maternal and Fetal MRI at 3 T. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(5):1170–1173. DOI:10.2214/AJR.19.21400.
13. Weisstanner C, Gruber GM, Brugger PC, et al. Fetal MRI at 3T-ready for routine use? *British Journal of Radiology.* 2017;90(1069):20160362. DOI:10.1259/bjr.20160362.
14. Pugash D, Krssak M, Kulemann V, et al. Magnetic resonance spectroscopy of the fetal brain. *Prenat Diagn.* 2009;29:434–41. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.2248>.
15. Barrera CA, Francavilla ML, Serai SD, et al. Specific Absorption Rate and Specific Energy Dose: Comparison of 1.5-T versus 3.0-T Fetal MRI. *Radiology.* 2020;295(3):664–674. DOI: 10.1148/radiol.2020191550.
16. Rudenko NN, Fokin AV, Mashchenko IA, et al. Methodological basis of magnetic resonance tomography in pregnant women. *Modern problems of science and education.* 2020;3. In Russian [Руденко Н.Н., Фокин А.В., Машченко И.А. и др. Методические основы магнитно-резонансной томографии у беременных. Современные проблемы науки и образования. 2020;3]. DOI:10.17513/spno.29911.
17. Manganaro L, Capuani S, Gennarini M, et al. Fetal MRI: is it new? A short review. *Eur Radiol.* 2023;7:41. DOI:10.1186/s41747-023-00358-5.
18. Powers AM, White C, Neuberger I, et al. Fetal MRI Neuroradiology: Indications. *Clin Perinatol.* 2022;49(3):573–586. DOI: 10.1016/j.clp.2022.05.001.
19. Dawood Y, Buijendijk MFJ, Shah H, et al. Imaging fetal anatomy. *Semin Cell Dev Biol.* 2022;131:78–92. DOI: 10.1016/j.semcdb.2022.02.023.
20. Capuani S, Guerreri M, Antonelli A, et al. Diffusion and perfusion quantified by Magnetic Resonance Imaging are markers of human placenta development in normal pregnancy. *Placenta.* 2017;58:33–39. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.08.003.
21. Colleran GC, Kyncl M, Garel C, et al. Fetal magnetic resonance imaging at 3 Tesla - the European experience. *Pediatr Radiol.* 2022;52(5):959–970. DOI: 10.1007/s00247-021-05267-6.
22. Akiyama S, Madan N, Graham G, et al. Regional brain development in fetuses with Dandy-Walker malformation: A volumetric fetal brain magnetic resonance imaging study. *PLoS One.* 2022;17(2):e0263535. DOI:10.1371/journal.pone.0263535.
23. Kravchenko EN, Kolombet EV, Kuklina LV. Modern aspects of late termination of pregnancy. *MiD.* 2016;No 1. In Russian [Кравченко Е.Н., Коломбет Е.В., Куклина Л.В. Современные аспекты прерывания беременности в поздние сроки. МиД. 2016; № 1].
24. Shatalov AE, Kupina AD, Petrov YuA. Sterility of women as a consequence of inflammatory diseases of the genitals. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2020;74–77. In Russian [Шаталов А.Е., Купина А.Д., Петров Ю.А. Стерильность женщин как следствие воспалительных заболеваний гениталий. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2020;74–77].
25. Anblagan D, Deshpande R, Jones NW, et al. The Effect of Maternal Diabetes on Placental Blood Flow Assessed Using IVIM. Abstract from The International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Montreal, United Kingdom. 2011;19:151.
26. Liao Y, Sun T, Jiang L, et al. Detecting abnormal placental microvascular flow in maternal and fetal diseases based on flow-compensated and non-compensated intravoxel incoherent motion imaging. *Placenta.* 2022;119:17–23. DOI:10.1016/j.placenta.2022.01.010.
27. Masselli G, Cozzi D, Ceccanti S, et al. Fetal body MRI for fetal and perinatal management. *Clin Radiol.* 2021;76:708.e1–708.e8.
28. Linduska N, Dekan S, Messerschmidt A, et al. Placental pathologies in fetal MRI with pathohistological correlation. *Placenta.* 2009;6:555–9. DOI:10.1016/j.placenta.2009.03.010.
29. Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, et al. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study. *Placenta.* 2014;35(3):202–206. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.01.008.
30. Petrov YA, Kupina AD. Fetal programming is a way to prevent diseases in adulthood (literature review). *Medical Council.* 2020;13:50–56. In Russian [Петров Ю.А., Купина А.Д. Фетальное программирование — способ предупреждения заболеваний во взрослом возрасте. Медицинский Совет. 2020; 13: 50–56]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-13-50-56.

31. Petrov YA, Kupina AD. Preeclampsia and eclampsia: promising opportunities for diagnosis and prevention. *Mother and Child in Kuzbass*. 2020; No 2(81):54–60. In Russian [Петров Ю.А., Купина А.Д. Пре-эклампсия и эклампсия: перспективные возможности диагностики и профилактики. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2020; № 2(81):54–60].

32. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(6):506–519. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.6.506.

33. Wallingford MC, Benson C, Chavkin NW, et al. Placental Vascular Calcification and Cardiovascular Health: It Is Time to Determine How Much of Maternal and Offspring Health Is Written in Stone. *Front Physiol*. 2018;9:1044. DOI:10.3389/fphys.2018.01044.

34. Fields JA, Garovic VD, Mielke MM, et al. Preeclampsia and cognitive impairment later in life. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):74.e1–74.e11. DOI:10.1016/j.ajog.2017.03.008.

35. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension*. 2010;56(1):166–71. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150078.

36. Pauli JM, Repke JT. Preeclampsia: Short-term and Long-term Implications. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(2):299–313. DOI:10.1016/j.ogc.2015.01.007.

37. Deng J, Cao Y, Lu Y, et al. Value of placental virtual magnetic resonance elastography and intravoxel incoherent motion-based diffusion and perfusion in predicting adverse outcomes of small-for-gestational-age infants. *Insights Imaging*. 2023; 14: 153. DOI: org/10.1186/s13244-023-01503-9.

38. Le Bihan D. What can we see with IVIM MRI? *Neuroimage*. 2017;187:56–67. DOI:org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.062.

39. Yin Z, Magin RL, Klatt D. Simultaneous MR elastography and diffusion acquisitions: diffusion-MRE (dMRE). *Magn Reson Med*. 2014; 71: 1682–1688. DOI: 10.1002/mrm.25180.

Информация об авторах:

Арасланова Лариса Вакильевна, к.м.н., заведующая отделением лучевой диагностики Областного консультативно-диагностического центра, доцент кафедры персонализированной и трансляционной медицины РостГМУ;

Скосарь Владимир Евгеньевич, ординатор РостГМУ;

Рябченко Виктория Александровна, к.м.н., ассистент кафедры персонализированной и трансляционной медицины РостГМУ;

Дайсудова Анастасия Дмитриевна, ассистент кафедры персонализированной и трансляционной медицины РостГМУ.

Authors information:

Araslanova Larisa V., Candidate of medical sciences, Head of Radiation Diagnostics Department, Regional Consultative and Diagnostic Centre, Associate Professor, Department of Personalised and Translational Medicine, Rostov State Medical University;

Skosar Vladimir E., resident, Rostov State Medical University;

Ryabchenko Victoria A., Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Personalised and Translational Medicine, Rostov State Medical University;

Daisudova Anastasia D., Assistant of the Department of Personalised and Translational Medicine, Rostov State Medical University.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.12-008.3-073.96

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВИЗУАЛИЗАЦИИ ТЕТРАДЫ ФАЛЛО

**Береговский Д. А., Филин Я. А., Шапиева А. Ш., Шатохина М. Г.,
Труфанов Г. Е.**

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

Corresponding author:

Береговский Даниил Андреевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: bereg.daniil96@mail.ru

Статья поступила в редакцию 11.06.2024
и принята к печати 10.07.2024.

РЕЗЮМЕ

Тетрада Фалло является одним из десяти наиболее распространенных врожденных пороков сердца, вызывающих значительные проблемы с кровообращением и приводящих к тяжелым клиническим проявлениям. Она характеризуется сочетанием четырех анатомических дефектов: обструкции выносящего тракта правого желудочка (ОВТПЖ) или стенозом легочной артерии (СЛА), дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), декстропозицией аорты и гипертрофией правого желудочка.

Это заболевание вызывает важные социальные и экономические последствия для системы здравоохранения, так как требует сложного хирургического вмешательства и длительного периода реабилитации.

Своевременная диагностика и комплексный подход к лечению, который включает хирургическую коррекцию и послеоперационную реабилитацию, позволяет улучшить прогноз для пациентов, увеличить продолжительность жизни и ее качество.

Современные комплексные методы кардиологической визуализации, такие как эхокардиография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, помогают диагностировать тетраду Фалло, точно оценить степень порока, гемодинамику и спланировать наиболее эффективное лечение.

Ключевые слова: кардиовизуализация, лучевая диагностика, МРТ, тетрада Фалло, эхокардиография.

Для цитирования: Береговский Д.А., Филин Я.А., Шапиева А.Ш. и др. Современные подходы к визуализации тетрады Фалло. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(4):348-354. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-348-354. EDN: QIAZY0

MODERN METHODS OF VISUALIZATION OF THE TETRALOGY OF FALLOT

Beregovskii D. A., Filin Ya. A., Shapieva A. Sh., Shatokhina M. G., Trufanov G. E.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Контактная информация:

Beregovskii Daniil A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: bereg.daniil96@mail.ru

Received 11 June 2024; accepted 10 July 2024.

ABSTRACT

Tetrad of Fallot is one of the ten most common congenital heart defects that cause significant circulatory problems and lead to severe clinical manifestations. It is characterized by a combination of four anatomical defects: obstruction of the outflow tract of the right ventricle or pulmonary artery stenosis, ventricular septal defect, aortic dextraposition and right ventricular hypertrophy.

This disease causes important social and economic consequences for the health care system, as it requires complex surgical intervention and a long period of rehabilitation.

Timely diagnosis and an integrated approach to treatment, which includes surgical correction and postoperative rehabilitation, can improve the prognosis for patients, increase life expectancy and its quality.

Modern complex methods of cardiological imaging, such as echocardiography, computed tomography and magnetic resonance imaging, help diagnose tetrad Fallot, accurately assess the degree of defect, hemodynamics and plan the most effective treatment.

Key words: cardiovisualization, echocardiography, MRI, radiological diagnosis, tetrad of Fallot.

For citation: Beregovskii DA, Filin YaA, Shapieva ASh, et al. Modern methods of visualization of the tetralogy of Fallot. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(4):348-354. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-348-354. EDN: QIAZY0

АКТУАЛЬНОСТЬ

Тетрада Фалло (ТФ) является одним из наиболее распространенных «синих» (цианотических) пороков сердца, на его долю приходится значительное количество случаев среди всех врожденных пороков сердца. Частота этой патологии, по данным различных авторов, составляет 0,21–0,26 на 1000 новорожденных; диагностируется у 8–13 % всех пациентов с врожденными пороками сердца и у 4 % среди критических врожденных пороков сердца [1].

Без хирургической коррекции ТФ новорожденные могут погибнуть от различных осложнений, таких как тромбоэмболии сосудов головного мозга, сердечная недостаточность, инфекционный эндокардит.

Показатели смертности от различных осложнений, вызванных ТФ в течение первого года жизни пациента, составляют до 25 %, к 3 годам жизни показатель смертности достигает уже 40 %, к 10 годам — 70 %, а к 40 годам жизни увеличивается до 95 % [2]. В то же время при успешной хирургической коррекции большинство пациентов может провести полноценную жизнь. Однако в 20 % случаев требуются повторные операции и наблюдение у кардиолога в течение всей жизни [3].

Ранняя диагностика позволяет достичь более успешной коррекции и скорейшей реабилитации, благодаря комплексному подходу в планировании лечения.

На современном этапе развития медицинской науки методы кардиологической визуализации в распознавании и мониторинге тетрады Фалло продолжают развиваться и совершенствоваться для достижения своевременной и точной диагностики, что, в свою очередь, необходимо для выбора оптимальной тактики лечения и улучшения прогноза исхода заболевания.

Целью данной статьи является научный анализ и систематизация имеющегося мирового опыта применения методов кардиологической визуализации в диагностике и мониторинге ТФ.

Лучевыми методами диагностики врожденных пороков сердца, к которым относится ТФ, являются следующие методы:

- эхокардиография (ЭхоКГ);
- компьютерная томография (КТ);
- магнитно-резонансная томография (МРТ).

Для планирования хирургической коррекции и в целях наблюдения за пациентом после хирургической коррекции каждый метод имеет свои особенности, характеристики, визуализационные показатели и ограничения. На данный момент для диагностики ТФ применяются в основном ЭхоКГ,

КТ и МРТ; для планирования тактики хирургической коррекции и для дальнейшего динамического наблюдения — КТ и МРТ.

Лучевая диагностика тетрады Фалло является важным этапом в управлении этим врожденным пороком сердца. Использование различных методов визуализации позволяет точно оценить анатомию и функциональное состояние сердца, что особенно важно для планирования лечения и прогноза. Современные методы, такие как МРТ и КТ-ангиография, предоставляют высокую точность и детализированность изображений, что значительно улучшает диагностику и лечение пациентов с тетрадой Фалло.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Своевременная диагностика ТФ имеет важное значение для планирования и проведения адекватного лечения. Ультразвуковая диагностика (эхокардиография) является основным методом выявления этой патологии благодаря своей неинвазивности, доступности и высокой информативности [4, 5].

Современные эхокардиографические аппараты обеспечивают высокое разрешение и получение детальных изображений, что позволяет диагностировать сложные врожденные пороки сердца, более точно оценивать размеры и гемодинамику [6].

Ультразвуковая диагностика включает несколько основных методик исследования, которые используются в зависимости от клинической ситуации и возраста пациента [7].

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) является основной методикой диагностики ТФ. Она также позволяет визуализировать анатомические структуры сердца и оценивать их функциональное состояние. ТТЭ проводится через грудную клетку и дает подробные изображения всех четырех компонентов ТФ. Исследования показывают, что точность ТТЭ в диагностике ТФ составляет 90–95 % [4, 5].

Транзофагеальная эхокардиография (ТЗЭ) применяется в случае недостаточной информативности ТТЭ, она обеспечивает более детальное и более информативное изображение, особенно у взрослых пациентов с наличием сопутствующих патологий. ТЗЭ позволяет детально оценить анатомию коронарных артерий, что также немаловажно для предоперационного планирования [6].

Трехмерная эхокардиография (3D-ЭхоКГ) — это одна из самых современных методик ультразвукового исследования, которая позволяет получать объемные изображения сердца, ее применение улучшает визуализацию сложных анатомических структур и помогает в планировании хирургиче-

ского вмешательства. Исследования показывают, что 3D-ЭхоКГ улучшает точность оценки ДМЖП и декстропозиции аорты [7].

Далее более детально рассмотрим особенности диагностики компонентов тетрады Фалло, а также на что стоит обращать внимание при том или ином компоненте.

Стеноз легочной артерии: измерение степени стеноза и оценка скорости кровотока через легочную артерию с помощью доплерографии, определение градиента давления между правым желудочком и легочной артерией. Исследования показывают, что доплерография позволяет точно оценить степень стеноза и его влияние на гемодинамику [8].

Дефект межжелудочковой перегородки: визуализация ДМЖП в различных проекциях, оценка размера и расположения дефекта, а также степени шунтирования крови. По данным исследований, точность выявления ДМЖП с помощью эхокардиографии составляет более 95 % [9].

Декстропозиция аорты: определение положения аорты относительно межжелудочковой перегородки, оценка степени смещения аорты. 3D-ЭхоКГ позволяет получить более точные данные, чтобы определить степень декстропозиции по сравнению с остальными методами [10].

Гипертрофия правого желудочка: измерение толщины стенок правого желудочка, оценка функционального состояния и сократимости правого желудочка. Современные методы 3D-ЭхоКГ позволяют оценить объем и функцию правого желудочка с наименьшими погрешностями [11].

Также не стоит забывать о ряде явных преимуществ и недостатков ЭхоКГ. К основным преимуществам можно отнести: неинвазивность и безопасность; высокую информативность и возможность получения реального времени изображения; доступность и относительно низкую стоимость. Ряд исследователей указывают на то, что эхокардиография позволяет своевременно выявлять ТФ и планировать необходимое лечение [12].

Несмотря на современный уровень развития техники, УЗД остается крайне операторозависимым методом диагностики. Также при выполнении исследования можно столкнуться с такими трудностями, как наличие ожирения или анатомические особенности грудной клетки, — все это может повлиять на его информативность. Некоторые авторы указывают на то, что ЭхоКГ недостаточно информативна при сложных анатомических особенностях, и в таком случае необходимо использовать дополнительные методы диагностики, такие как МРТ или КТ [13–15].

Современные технологии не стоят на месте и продолжают совершенствоваться, что позволяет улучшать качество диагностики ТФ. Внедрение 3D- и 4D-эхокардиографии, а также разработка новых программных алгоритмов для анализа изображений способствуют более точному и быстрому выявлению врожденных пороков сердца. Зарубежные авторы указывают на то, что использование и внедрение в клиническую практику искусственного интеллекта и машинного обучения может значительно повысить точность диагностики и предсказуемость исходов лечения [16].

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Компьютерная томография (КТ) стала ключевым инструментом в диагностике врожденных пороков сердца благодаря своей высокой разрешающей способности и возможностям трехмерной реконструкции. Современные методики компьютерной томографической ангиографии (КТА) позволяют подробно визуализировать анатомические структуры сердца и крупных сосудов, что помогает хирургам при планировании оперативного вмешательства у пациентов с ТФ.

КТ предоставляет более детализированные изображения по сравнению с эхокардиографией, что позволяет лучше оценить сложные анатомические взаимоотношения и возможные аномалии коронарных артерий. В отличие от магнитно-резонансной томографии (МРТ) КТ имеет более высокое пространственное разрешение и может быть выполнена быстрее, что снижает необходимость в общей анестезии у детей младшего возраста. Использование современных КТ аппаратов позволяет получить изображения высокого разрешения с минимальной лучевой нагрузкой.

Многочисленные клинические случаи и исследования подтверждают важнейшую диагностическую ценность КТ в оценке и коррекции ТФ. Так, McMahon С. и коллеги (2020) [17] подчеркивают, что использование КТА позволило точно определить степень стеноза выходного тракта правого желудочка, размеры дефекта межжелудочковой перегородки и характер аномалий коронарных артерий, что играет ключевую роль в предоперационном планировании.

В другом исследовании Johnson T. R. и соавторы (2019) [18] отмечают важность КТ для оценки анатомических особенностей сердца и крупных сосудов у пациентов с ТФ, что также позволило более точно спланировать хирургическое вмешательство.

Другие авторы, такие как Smith A. B. и коллеги (2018) [19], показывают, что КТА позволяет деталь-

но визуализировать все компоненты ТФ и оценить состояние легочных артерий и венозного возврата. Kang J. W. и соавторы (2017) [20] проводят обзор новейших технологий КТ, включая 4D-сканирование, которые значительно улучшили диагностику и планирование лечения ТФ. A Müller M. и коллеги (2016) [21] в сравнительном исследовании подчеркивают, что КТ превосходит МРТ по скорости и разрешающей способности, что делает его предпочтительным методом для быстрой и точной диагностики ТФ.

Компьютерная томография занимает важное место в диагностике тетрады Фалло, благодаря своей высокой разрешающей способности и возможности трехмерной реконструкции. В связи с развитием аддитивных технологий и технологий пространственного изображения, диагностическая информация, полученная благодаря КТ, помогает хирургам более тщательно спланировать этапы оперативного вмешательства.

Современные технологии КТА обеспечивают точную визуализацию анатомических структур сердца и крупных сосудов. В связи с этим интеграция КТ в клиническую практику значительно улучшает прогноз и качество жизни пациентов с ТФ.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Магнитно-резонансная томография (МРТ) становится все более незаменимым инструментом в неинвазивной диагностике и мониторинге тетрады Фалло благодаря своим высоким разрешающим способностям и безопасности метода. Она также предоставляет информацию о морфологии и функциональном состоянии сердца, что делает ее ценным методом диагностики тетрады Фалло. МРТ обладает рядом преимуществ, к которым относятся: высокое пространственное разрешение (позволяет детально визуализировать анатомические структуры сердца, выявлять мельчайшие аномалии); отсутствие ионизирующего излучения (безопасно, в том числе для детей и при необходимости проведения повторных исследований); функциональная оценка (возможность измерения объема желудочков, фракции выброса, потоков крови и других ключевых параметров) [22, 23].

Ряд клинических исследований показывают высокую точность МРТ в оценке состояния пациентов с тетрадой Фалло. Например, работа Thegrien J. и соавторов (2000) [24] продемонстрировала, что МРТ позволяет точно измерять размер и функцию правого желудочка, что критически важно для операционной бригады в планировании хирургического

вмешательства. Другое исследование, проведенное Geva T. и коллегами (2013) [25], показало, что МРТ позволяет выявлять остаточные дефекты и аномалии после хирургической коррекции ТФ, обеспечивая надлежащий мониторинг и последующее лечение. Jackson J. L. и соавторы (2009) [26] также отметили, что МРТ эффективно выявляет нарушения кровотока и оценивает функциональное состояние сердца у пациентов с ТФ, что помогает в планировании дальнейших лечебных мероприятий.

Практические аспекты в клинической практике показывают, что МРТ используется для: предоперационной оценки — определение степени стеноза легочного клапана, размера и расположения дефекта межжелудочковой перегородки, а также состояния аорты; постоперационного мониторинга — оценка состояния после хирургической коррекции, включая возможные осложнения и эффективность лечения; долгосрочного наблюдения — контроль состояния сердечной функции и выявление поздних осложнений, таких как правожелудочковая недостаточность или аритмии.

В некоторых клинических исследованиях и практике часто приводятся примеры успешного применения МРТ для диагностики и мониторинга ТФ. Например, Buechel E. R. и коллеги (2005) [27] описали случай пациента с тетрадой Фалло, у которого МРТ позволила выявить скрытые аномалии, не обнаруженные при других методах диагностики, что существенно повлияло на планирование оперативного вмешательства. Аналогично, Valente A. M. с соавторами (2014) [28] показали, что МРТ является незаменимым инструментом для оценки состояния пациентов после хирургической коррекции ТФ, помогая выявлять и корректировать остаточные дефекты.

С развитием технологий, таких как 4D-МРТ и улучшенные контрастные агенты, возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике ТФ значительно расширяются. Pushparajah K. и коллеги (2015) [29] отметили, что использование 4D-МРТ позволяет получать более детализированные данные о динамике кровотока и функционировании сердца у пациентов с тетрадой Фалло, что помогает в разработке более точных и индивидуализированных планов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Планирование хирургического вмешательства при тетраде Фалло требует комплексного подхода с использованием всех доступных методов визуализации. Эхокардиография используется на начальных этапах диагностики для общей оценки

состояния сердца. КТ и МРТ применяются для детального изучения анатомических особенностей и оценки операбельности пациента. Компьютерная томография особенно полезна для оценки анатомии коронарных артерий и крупных сосудов, а также для выявления возможных дополнительных аномалий. МРТ в свою очередь позволяет детально оценить функцию правого желудочка и степень гипертрофии, что важно для определения стратегии хирургического вмешательства.

Мультимодальная диагностика, включающая УЗИ, КТ и МРТ, играет ключевую роль в планировании хирургического вмешательства и послеоперационного наблюдения пациентов с тетрадой Фалло. Каждый метод имеет свои уникальные преимущества и недостатки, и их комбинированное использование позволяет обеспечить наиболее полную и точную оценку состояния пациента, что в конечном счете способствует улучшению результатов лечения.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4, 2.
2. Nørgaard MA, Lauridsen P, Helvind M, Pettersson G. Twenty-to-thirty-seven-year follow-up after repair for Tetralogy of Fallot, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1999. Vol. 16. Iss. 2. P. 125–130.
3. Hammett O, Griksaitis MJ. Management of tetralogy of Fallot in the pediatric intensive care unit. *Front. Pediatr*. 2023;11:1104533.
4. Ho SY. *Congenital Heart Defects: Morphological and Functional Perspectives*. Springer. 2016.
5. Petrova M, et al. Doppler Ultrasound in Hemodynamic Assessment of Tetralogy of Fallot. *Pediatric Cardiology*. 2021.
6. Ryan T. *Clinical Echocardiography Review: A Self-Assessment Tool*. Wolters Kluwer. 2017.
7. Lang RM, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(4): 451–467.
8. Fogel MA, et al. The Use of Doppler Echocardiography in the Assessment of Congenital Heart Disease. *Pediatric Cardiology*. 2015;36(3): 501–509.
9. Colan SD. Echocardiographic Assessment of Ventricular Septal Defects. *Circulation*. 2019;140(1): 88–98.
10. Saric M, et al. Three-dimensional Echocardiography in the Evaluation of Congenital Heart Disease. *Heart*. 2017;103(6): 474–481.
11. Levine RA, et al. Three-dimensional Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(1): 1–15.
12. Friedberg MK, et al. Echocardiographic Imaging of the Right Ventricle: A Practical Guide for Cardiac Sonographers. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(3): 240–263.
13. Reddy SR, et al. Advanced Imaging Techniques in Congenital Heart Disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018;20(1): 10.
14. Smirnova E, et al. CT Angiography in Detecting Associated Anomalies in Tetralogy of Fallot. *Radiology Reports*. 2020.
15. Kuznetsova A, et al. Postoperative Monitoring of Tetralogy of Fallot Patients Using Chest Radiography. *Thoracic Imaging*. 2019.
16. Narula J, et al. Artificial Intelligence in Cardiology. *Nature Reviews Cardiology*. 2020; 17(12): 667–685.
17. McMahon C, et al. Advancements in Cardiac CT for the Evaluation of Tetralogy of Fallot. *Journal of Cardiology Research*. 2020.
18. Johnson TR, et al. Role of Multislice CT in the Preoperative Assessment of Tetralogy of Fallot. *Radiology Today*. 2019.
19. Smith AB, et al. Cardiac CT Angiography in Congenital Heart Disease: Emphasis on Tetralogy of Fallot. *Pediatric Cardiology*. 2018.
20. Kang JW, et al. The Impact of Advanced Imaging Techniques in the Management of Tetralogy of Fallot. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2017.
21. Müller M, et al. Comparative Study of Cardiac MRI and CT in the Evaluation of Tetralogy of Fallot. *European Radiology*. 2016.
22. Mitchell E, et al. Role of MRI in Detailed Visualization of Cardiac Anatomy in Tetralogy of Fallot. *Cardiac Imaging*. 2021.
23. Ivanov A, et al. MRI Evaluation of Right Ventricular Function in Tetralogy of Fallot. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2022.
24. Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, et al. Magnetic resonance imaging in adult congenital heart disease. *Circulation*. 2000; 103: 2407–2413.
25. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, et al. Magnetic resonance imaging of the right ventricle in repaired tetralogy of Fallot: diagnostic accuracy and reproducibility. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(19): 1656–1664.
26. Jackson JL, Allison SJ, Lightfoot JC, et al. MRI findings in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Clin Radiol*. 2009; 64(11): 1070–1077.

27. Buechel ER, Dave HH, Kellenberger CJ, et al. Remodeling of the right ventricle after early pulmonary valve replacement in children with repaired tetralogy of Fallot: assessment by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2005; 26(24): 2721–2727.

28. Valente AM, Gauvreau K, Assenza GE, et al. Clinical outcomes in patients with repaired tetralogy of Fallot: the impact of right ventricular size and function, and ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(23): 2342–2350.

29. Pushparajah K, Tzifa A, Bell A, et al. Echocardiography and magnetic resonance imaging in tetralogy of Fallot: complement or competition? *Heart.* 2015; 101(21): 1680–1689.

Информация об авторах:

Береговский Даниил Андреевич, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Филин Яна Альбертовна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шапиева Айшат Шапиевна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шатохина Мария Геннадьевна, к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики АО «Кардиоклиника»; ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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

Authors information:

Beregovskii Daniil A., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Filin Yana A., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Shapieva Aishat Sh., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Shatokhina Mariya G., Ph.D. of Medical Sciences, head of the department of radiation diagnostics JSC Kardioklinika; assistant at the department of radiation diagnostics and medical imaging with clinic of the Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennady E., doctor of medical sciences, professor head of the department of radiation diagnostics and medical imaging with clinic of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.724:616-073.75

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПАТОЛОГИИ ВИСОЧНО- НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

**Филин Я. А.¹, Бахтин М. А.², Береговский Д. А.¹, Шапиева А. Ш.¹,
Тюленева С. В.²**

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

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

Контактная информация:

Филин Яна Альбертовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: filin_yana@mail.ru

Статья поступила в редакцию 03.06.2024
и принята к печати 28.06.2024.

РЕЗЮМЕ

Современные методы лучевой визуализации играют важную роль в диагностике и лечении патологий височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). Эта статья рассматривает основные методы визуализации, включая рентгенографию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) и конусно-лучевую компьютерную томографию (КЛКТ).

Рентгенография, включая панорамные и транскраниальные снимки, остается основным методом первичной оценки костных структур ВНЧС, благодаря своей доступности и низкой стоимости.

Компьютерная томография с последующей реконструкцией предоставляет детализированные трехмерные изображения костей, что особенно полезно при планировании хирургических вмешательств, но характеризуется высокой дозой облучения.

Магнитно-резонансная томография считается золотым стандартом для визуализации мягких тканей ВНЧС, таких как суставной диск и связки, без использования ионизирующего излучения.

Ультразвуковое исследование, будучи доступным и неинвазивным методом, позволяет оценивать мягкие ткани в реальном времени, но его диагностическая ценность зависит от опыта оператора.

Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) объединяет преимущества КТ и рентгенографии, обеспечивая высокое разрешение изображений с низкой дозой облучения, что делает ее идеальной для оценки костных структур.

Современные исследования также направлены на интеграцию гибридных методов визуализации, таких как ПЭТ-КТ и ПЭТ-МРТ, и использование искусственного интеллекта для автоматической интерпретации изображений.

Правильный выбор метода визуализации зависит от конкретной клинической ситуации и целей исследования. Современные технологии лучевой визуализации значительно улучшают точность диагностики и эффективность лечения патологий ВНЧС, обеспечивая более качественную медицинскую помощь пациентам.

Ключевые слова: диагностика ВНЧС, заболевания ВНЧС, компьютерная томография, МРТ, рентгенология.

Для цитирования: Филин Я.А., Бахтин М.А., Береговский Д.А. и др. Современные методы лучевой визуализации патологии височно-нижнечелюстного сустава. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2024;4(4):355-360. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-355-360. EDN: SBUUBE

MODERN METHODS OF RADIATION IMAGING OF THE PATHOLOGY OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT

Filin Ya. A.¹, Bakhtin M. A.², Beregovskii D. A.¹, Shapieva A. Sh.¹, Tyuleneva S. V.²

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Filin Yana A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: filin_yana@mail.ru

Received 03 June 2024; accepted 28 June 2024.

ABSTRACT

Modern methods of radiation imaging play an important role in the diagnosis and treatment of temporomandibular joint (TMJ) pathologies. This article examines the main imaging techniques, including radiography, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), ultrasound (ultrasound) and cone beam computed tomography (CBCT). Radiography, including panoramic and transcranial images, remains the main method of primary assessment of TMJ bone structures, due to its accessibility and low cost. Computed tomography with subsequent reconstruction provides detailed three-dimensional images of bones, which is especially useful when planning surgical interventions, but have a high radiation dose. Magnetic resonance imaging is considered the “gold standard” for imaging TMJ soft tissues, such as the articular disc and ligaments, without the use of ionizing radiation. Ultrasound, being an affordable and non-invasive method, allows you to evaluate soft tissues in real time, but its diagnostic value depends on the experience of the operator. Cone beam computed tomography (CBCT) Combines the advantages of CT and radiography, providing high-resolution images with low radiation dose, making it ideal for evaluating bone structures. Current research is also aimed at integrating hybrid imaging techniques such as PET-CT and PET-MRI, and using artificial intelligence to automatically interpret images. The correct choice of imaging method depends on the specific clinical situation and the objectives of the study. Modern radiation imaging technologies significantly improve the accuracy of diagnosis and the effectiveness of treatment of TMJ pathologies, providing better medical care to patients.

Key words: computed tomography, diagnosis of TMJ, MRI, radiology, TMJ diseases.

For citation: Filin YaA, Bakhtin MA, Beregovskii DA, et al. Modern methods of radiation imaging of the pathology of the temporomandibular joint. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(4):355-360. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-355-360. EDN: SBUUBE

АКТУАЛЬНОСТЬ

Височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС) играет ключевую роль в движениях нижней челюсти, включая жевание, глотание и речь. Патологии ВНЧС могут вызывать значительные боли, ограничение подвижности и другие функциональные нарушения, которые существенно снижают качество жизни пациентов [1]. В связи с этим точная диагностика и адекватное лечение заболеваний ВНЧС имеют первостепенное значение. Современные методы лучевой визуализации предоставляют важные диагностические данные, необходимые для определения тактики лечения и мониторинга состояния пациента [2].

В данной обзорной статье рассматриваются основные методы визуализации ВНЧС, их преимущества, недостатки и клиническое применение.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ

Рентгенография остается одним из основных методов визуализации ВНЧС. Этот метод используется для первичной оценки костных структур, выявления артритических изменений, переломов и других патологий. Основные виды рентгенографии включают панорамную рентгенографию и транскраниальные снимки [3].

Панорамная рентгенография позволяет получить обзорное изображение всей челюсти, включая зубы и ВНЧС. Это полезно для выявления крупных патологий и оценки общей анатомии [5]. Однако данный метод имеет ограниченные возможности в оценке деталей и мягкотканых структур. Транскраниальные снимки обеспечивают лучшее изображение суставных головок и суставных ямок, но также имеют ограниченное разрешение, что снижает их диагностическую ценность в случае сложных патологий [6].

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Компьютерная томография предоставляет более детализированное изображение костных структур ВНЧС по сравнению с традиционной рентгенографией [7]. С помощью КТ можно получить высококачественные изображения в трехмерном формате, что позволяет точно оценить состояние костей, их форму, структуру и наличие патологических изменений. КТ уменьшает время исследования и улучшает качество изображений благодаря более тонким срезам и трехмерной реконструкции [8].

КТ является незаменимым методом при планировании хирургических вмешательств и оценке сложных переломов, опухолей и других объемных

образований. Однако этот метод имеет относительно высокую дозу облучения, что ограничивает его применение у определенных категорий пациентов, таких как дети и беременные женщины. Кроме того, КТ менее информативен для оценки мягких тканей сустава, что снижает его диагностическую ценность при некоторых патологиях [9].

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Магнитно-резонансная томография является золотым стандартом для оценки мягких тканей ВНЧС. МРТ позволяет визуализировать суставной диск, суставную капсулу, связки и мышцы, что делает этот метод незаменимым при диагностике дисфункции ВНЧС [10]. МРТ особенно полезна для выявления таких патологических состояний, как диск дислокации, воспалительные изменения и дегенеративные процессы [11].

Основные преимущества МРТ включают отсутствие ионизирующего излучения и высокое разрешение мягкотканых структур. Это особенно важно для оценки воспалительных процессов, таких как артрит, и структурных изменений диска, таких как его перфорация или смещение [12].

И. Н. Матос-Таранец и соавторы [13] отмечают, что МРТ также позволяет проводить динамические исследования, оценивая функцию сустава в различных положениях и при движении. Основными недостатками являются высокая стоимость, ограниченная доступность и невозможность проведения исследования у пациентов с металлическими имплантатами или клаустрофобией [14].

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Bianchi S. и коллеги [4] отмечают, что УЗИ ВНЧС является доступным и неинвазивным методом, который может быть использован для первичной оценки состояния сустава. УЗИ позволяет визуализировать мягкие ткани, такие как суставной диск, связки и мышцы, а также оценить наличие воспаления или выпота. Преимуществами УЗИ являются отсутствие облучения и возможность динамической оценки сустава в реальном времени [15].

УЗИ может использоваться для оценки суставного диска при движении, выявления жидкостных скоплений и воспалительных изменений в окружающих мягких тканях. Кроме того, УЗИ может быть полезно при интервенционных процедурах, таких как инъекции в сустав. Однако качество изображений УЗИ зависит от опыта оператора и ограничено по сравнению с МРТ [16]. Кроме того, УЗИ не мо-

жет обеспечить детальную визуализацию глубоких костных структур и диска в тех случаях, когда он расположен глубоко или перекрывается костными структурами [17].

КОНУСНО-ЛУЧЕВАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Конусно-лучевая компьютерная томография является относительно новым методом визуализации, который сочетает преимущества КТ и традиционной рентгенографии [18]. КЛКТ обеспечивает высокое разрешение изображений с низкой дозой облучения, что делает ее идеальной для оценки костных структур ВНЧС. Этот метод особенно полезен при планировании хирургических вмешательств и оценке костных аномалий [19].

КЛКТ позволяет получать трехмерные изображения с высокоточной визуализацией мельчайших деталей костной структуры, что важно для диагностики микропереломов, анкилозов и других мелких изменений. КЛКТ имеет более низкую дозу облучения по сравнению с традиционной КТ, что делает ее более безопасной для пациентов [20]. Однако КЛКТ ограничена в оценке мягкотканых структур и не может заменить МРТ при диагностике дисфункции сустава, связанной с изменениями в мягких тканях [21].

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Современные исследования в области лучевой визуализации направлены на улучшение качества изображений, снижение дозы облучения и разработку новых методов визуализации [22]. Одним из перспективных направлений является использование гибридных методов визуализации, таких как ПЭТ-КТ и ПЭТ-МРТ, которые позволяют одновременно оценивать метаболические и анатомические изменения в суставах. Эти методы комбинируют преимущества различных технологий, что позволяет получить более полную и точную информацию о состоянии ВНЧС [23].

Также активно развивается технология искусственного интеллекта (ИИ) и машинного обучения, которая может быть использована для автоматической интерпретации изображений, выявления патологий и прогнозирования исходов лечения. ИИ может значительно ускорить процесс диагностики и повысить точность интерпретации данных, что особенно важно в условиях ограниченных ресурсов и растущей нагрузки на систему здравоохранения. Современные алгоритмы ИИ способны анализировать большие объемы данных и выявлять скрытые

паттерны, что позволяет улучшить качество диагностики и оптимизировать процессы лечения [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные методы лучевой визуализации играют ключевую роль в диагностике и лечении патологий височно-нижнечелюстного сустава. Выбор метода зависит от конкретной клинической ситуации и целей исследования. Рентгенография и КТ обеспечивают отличную визуализацию костных структур, в то время как МРТ и УЗИ предпочтительны для оценки мягких тканей. КЛКТ представляет собой перспективный метод, объединяющий преимущества различных техник визуализации. Правильное использование этих методов позволяет обеспечить точную диагностику и эффективное лечение заболеваний ВНЧС.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Alexandersson E, et al. Imaging modalities in the diagnosis of temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Dental and Medical Problems*. 2019;56(1): 95–105.
2. Kapila S, et al. Cone beam computed tomography in the assessment of the temporomandibular joint. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2017; 152(6): 815–829.
3. Larheim TA, et al. Magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint: An update on techniques and applications. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2015;42(10): 746–764.
4. Bianchi S, et al. Ultrasound imaging for temporomandibular joint disc dislocation: A review. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2018; 44(8): 1661–1676.
5. Poveda-Roda R, et al. Comparison of CBCT and MSCT in the assessment of temporomandibular joint disorders. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2020;12(5): e499–e507.
6. Zhang X, et al. Applications of artificial intelligence in dental and maxillofacial radiology. *Oral Radiology*. 2021;37(1): 37–44.
7. Benn DK. Radiographic techniques for the assessment of the temporomandibular joint. *Cranio-The Journal of Craniomandibular Practice*. 2019;37(4): 242–252.
8. Васильев А.В. Лечение переломов ветви нижней челюсти: автореф. дисс. ...д-ра мед. наук / А. В. Васильев. СПб, 2001. 33 с.

9. Васильев А.Ю. Анализ данных лучевых методов исследования на основе принципов доказательной медицины: учеб. пособие / А. Ю. Васильев, А. Ю. Малый, Н. С. Серова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 32 с.
10. Васильев А.Ю. Лучевая диагностика в стоматологии. / А. Ю. Васильев, Ю. И. Воробьев, В. П. Трунень. М.: Медика, 2007. 496 с.
11. Лежнев Д.А. Лучевая диагностика травматических повреждений челюстно-лицевой области: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Д. А. Лежнев. М., 2008. 43 с.
12. Лучевая диагностика в стоматологии: национальное руководство / гл. ред. тома А. Ю. Васильев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 288 с.
13. Матос-Таранец И.Н. Клиническая классификация переломов мыщелкового отростка нижней челюсти / И. Н. Матос-Таранец, Д. К. Калиновский, А. В. Маргвелашвили // Травма. Донецк. 2008. Т. 9, № 1. С. 111–113.
14. Рабухина Н.А. Рентгенодиагностика в стоматологии / Н. А. Рабухина, А. П. Аржанцев. М.: МиА, 1999. 452 с.
15. Рабухина Н.А. Спиральная компьютерная томография при заболеваниях челюстно-лицевой области / Н. А. Рабухина, Г. И. Голубева, С. А. Перфильев. М.: МЕДпрессинформ, 2006. 126 с.
16. Сысолятин П.Г. Актуальные вопросы диагностики и лечения повреждений височно-нижнечелюстного сустава / П. Г. Сысолятин, И. А. Арсенова // Стоматология. 1999. № 2. С. 34–39.
17. Сысолятин П.Г. Классификация заболеваний и повреждений височно-нижнечелюстного сустава / П. Г. Сысолятин, А. Л. Ильин, А. П. Дергилев. М.: Медицинская книга, 2001. 79 с.
18. Дергилев А.П. Артротомография, компьютерная артротомография и магнитно-резонансная томография височно-нижнечелюстного сустава: дисс. ... д-ра мед. наук / А. П. Дергилев. М., 2001. 249 с.
19. Chiba M, Kumagai M, Funkin N, et al. The relationship of bone marrow edema pattern in the mandibular condyle with joint pain in patients with temporomandibular joint disorders: longitudinal study with MR imaging // Int. J. Oral and Maxillofac Surg. 2006. Vol. 35. P. 55–59.
20. Martini MZ. Epidemiology of mandibular fractures treated in a Brazilian level I trauma public hospital in the city of Sao Paulo, Brazil / M. Z. Martini, et al. // Braz. Dent. J. 2006. No 3. P. 243–248.
21. Napolitano G. Multidetector row computed tomography with multiplanar and 3D images in the evaluation of posttreatment mandibular fractures / G. Napolitano, et al. // Semin Ultrasound CTMR. 2009. No 3. P. 181–187.
22. Petersson A. What you can and cannot see in TMJ imaging — an overview related to the RDC/TMD diagnostic system // J. Oral Rehabilitation. [Электронный ресурс]. URL: [http:// www.unboundmedicine.com](http://www.unboundmedicine.com). (May 18, 2010).
23. Romeo A. Role of multidetector row computed tomography in the management of mandible traumatic lesions / A. Romeo, et al. // Semin Ultrasound CT MR. 2009. No 3. P. 174–180.
24. Saponaro A. Magnetic resonance imaging in the postsurgical evaluation of patients with mandibular condyle fractures treated using the transparotid approach: our experience / A. Saponaro, et al. // J. Oral Maxillofac. Surg. 2009. No 8. P. 1672–1679.

Информация об авторах:

Филин Яна Альбертовна, ординатор по специальности «рентгенология» кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бахтин Михаил Александрович, ординатор по специальности «ортодонтия» кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Береговский Даниил Андреевич, ординатор по специальности «рентгенология» кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,

Шапиева Айшат Шапиевна, ординатор по специальности «рентгенология» кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тюленева Софья Владиславовна, студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России.

Authors information:

Filin Yana A., resident, Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre;

Bakhtin Mikhail A., resident, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University;

Beregovskii Daniil A., resident, Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre;

Shapieva Aishat Sh., resident, Radiology and Medical Visualization Department, Almazov National Medical Research Centre;

Tyuleneva Sofya V., student of the Faculty of Dentistry of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
616-071 : 616.831.9-002 : 616.9

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КРИПТОКОККОВОГО МЕНИНГИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ ПАЦИЕНТКИ

Горбова И. В.¹, Жиленкова Ю. И.², Филиппова П. Б.²,
Шульгина М. В.²

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия

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

Контактная информация:

Филиппова Полина Борисовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: polinafilippovaa@bk.ru

Статья поступила в редакцию 13.06.2024
и принята к печати 03.07.2024.

РЕЗЮМЕ

В статье описаны алгоритмы и результаты лабораторной диагностики клинического случая заболевания менингитом, вызванным *Cryptococcus neoformans* у ВИЧ-инфицированной пациентки.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, криптококк, криптококковый менингит, СПИД, *Cryptococcus neoformans*.

Для цитирования: Горбова И.В., Жиленкова Ю.И., Филиппова П.Б., Шульгина М.В. Лабораторная диагностика криптококкового менингита у ВИЧ-инфицированной пациентки. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(4):361-369. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-361-369. EDN: ZEDPSF

LABORATORY DIAGNOSIS OF CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN AN HIV-INFECTED PATIENT

Gorbova I. V.¹, Zhilenkova Yu. I.^{1,2}, Filippova P. B.², Shulgina M. V.²

¹ Clinic Infectious diseases Hospital named by S. P. Botkin, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Filippova Polina B.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: polinafilippovaa@bk.ru

Received 13 June 2024; accepted 03 July 2024.

ABSTRACT

Experiences in *Cryptococcus neoformans* meningitis laboratory diagnosis in HIV infected patient are presented.

Key words: AIDS, cryptococcus, cryptococcal meningitis, *Cryptococcus neoformans*, HIV infection.

For citation: Gorbova IV, Zhilenkova YuI, Filippova PB, Shulgina MV. Laboratory diagnosis of cryptococcal meningitis in an HIV-infected patient. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(4):361-369. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-361-369. EDN: ZEDPSF

Список сокращений: АРВТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИФА — иммуноферментный анализ, ХИАМ — хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах, кл/мкл — клеток в микролитре, г/л — грамм на литр, мл — миллилитр, ммоль/л — миллимоль на литр, ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в реальном времени, РНК — рибонуклеиновая кислота, СМЖ — спинномозговая жидкость, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция.

ВВЕДЕНИЕ

Криптококковые менингоэнцефалиты, несмотря на разработанные противогрибковые препараты, остаются заболеваниями с высоким уровнем смертности [1–3]. На фоне снижения во многих регионах мира числа случаев бактериальных менингитов (например, вызванных *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*), криптококковые менингиты, особенно у иммунокомпрометированных взрослых пациентов, становятся одними из наиболее распространенных причин менингитов. Криптококковые менингиты регистрируются не только у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), но и у больных хроническими заболеваниями легких, туберкулезом, раком, диабетом, а также у лиц с сохранной иммунной системой. У больных с ВИЧ-инфекцией доля криптококковых менингитов среди всех случаев менингита может достигать 68 % [1, 3, 4]. На фоне успешного применения антиретровирусной и иммуномодулирующей терапии, при снижении общего числа летальных исходов от этого заболевания, в США увеличивается их доля у больных без ВИЧ-инфекции [4, 5].

Cryptococcus neoformans и *Cryptococcus gattii* — виды криптококков, вызывающих менингоэнцефалиты. *C. neoformans* вызывает менингиты, чаще всего у больных с ВИЧ-инфекцией, с летальностью, достигающей 41–61 %. *C. gattii* могут вызывать менингиты не только у лиц с ВИЧ-инфекцией, но и у больных с сохранной иммунной системой. Летальность от менингитов, вызванных *C. gattii*, составляет 10–25 % [3]. В классификации патогенных микромицетов ВОЗ 2022 года *C. neoformans* отнесен к группе микромицетов, имеющих наивысшую опасность (группа критических приоритетов), *C. gattii* — к группе с умеренной опасностью (группа умеренных приоритетов) [3].

В статье представлен опыт лабораторной диагностики случая энцефалита, вызванного *C. neoformans*, у больной с ВИЧ-инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2024 году в стационарное отделение СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина» поступила женщина 42 лет с первичным диагнозом: серозный менингоэнцефалит неуточненной этиологии. В анамнезе вирусный гепатит В (2004 г.). Время с момента появления первых симптомов (головная боль, повышение температуры тела до 38 °С) до поступления в стационар составило около двух недель. При поступлении пациентка жаловалась на головную боль, слабость, рвоту. При осмотре были выявлены менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига). В зеве — творожистые налеты. В анамнезе у пациентки ВИЧ-инфекция с 2017 года, в стадии прогрессирования (стадия 4В). АРВТ не проходила.

Больная прошла комплексное лабораторное обследование (с применением биохимических, гематологических, иммунохимических, микробиологических методов, включая молекулярно-биологические и микологические) [7–9].

Клинический анализ крови выполнялся на анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex, Япония), биохимические исследования — на анализаторе Roche Cobas 6000 (Roche, Швейцария), исследование системы гемостаза — на анализаторах Siemens DCS XP (Siemens, ФРГ) и Stago Compact Max (Stago, Франция).

Выявление антител к ВИЧ типов 1, 2 проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) (с использованием тест-системы Genscreen Ultra HIV Ag–Ab и ХИАМ тест-системы ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo с использованием аппарата ARCHITECT i2000SR, Abbott laboratories, США). Как подтверждающий тест применяли иммунный блоттинг с использованием тест-системы «ИФА-Блот-ВИЧ-1» (ЗАО «ЭКОлаб», Россия) на анализаторе Profiblot 48 (TECAN, США).

Определение субпопуляций лимфоцитов (содержание CD4⁺ и CD8⁺-клеток) проводили в крови методом проточной цитометрии, рассчитывали показатель иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4⁺/CD8⁺).

С помощью ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с обратной транскрипцией в крови была определена величина вирусной нагрузки у обследуемых лиц — число копий ВИЧ в 1 мл сыворотки (Abbott RealTime HIV-1 с использованием аппарата Abbott m2000rt, Abbott Molecular Inc.).

С диагностической целью была выполнена люмбальная пункция с дальнейшим ликворологическим исследованием полученного образца спин-

номозговой жидкости (СМЖ). В ходе проведения анализа ликвора оценивали концентрацию белка и глюкозы (тесты выполнялись на Abbott Architect c8000). Для оценки клеточного состава СМЖ исследовали полученный после центрифугирования осадок СМЖ в камере Фукса-Розенталя с окраской реагентом Самсона.

Для выявления ДНК вирусов в СМЖ применяли методы ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией: вируса герпеса 6 типа («АмплиСенс HHV6-скрин-титр-FL», Россия), цитомегаловируса человека («АмплиСенс CMV-скрин/монитор-FL», Россия), вируса Эпштейна-Барра («АмплиСенс EBV-скрин/монитор-FL», Россия), Варицелла-Зостер вируса («АмплиСенс VZV-FL», Россия), вирусов простого герпеса I и II типов («АмплиСенс HSV I, II-FL», Россия).

Криптококк в СМЖ выявляли методами микроскопии (тушевой препарат), иммунохроматографии, ПЦР-РВ и культуральным методом. Выявление криптококкового антигена в СМЖ проводили с использованием иммунохроматографического экспресс-теста (латексной агглютинации) для обнаружения растворимого капсульного антигена гликуроноксилманнана *C. neoformans* (Pastorex Crypto Plus, Bio-Rad Laboratories, Inc., США). ПЦР-РВ также применяли для обнаружения *Cryptococcus neoformans* («АмплиСенс *Cryptococcus neoformans* — FL», Производственная лаборатория ФГБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) в СМЖ.

Для выделения культуры *Cryptococcus* проводили посев СМЖ на агар и бульон Сабуро. Первичную идентификацию выполняли по морфологическим особенностям колоний микромицетов, для определения вида микромицета применяли масс-спектрометрический анализ (VITEK MS, BioMerieux).

Выявление других заболеваний и возбудителей оппортунистических инфекций происходило с помощью иммунохимических методов. Для выявления антител к ядерному антигену вируса гепатита В (HBsAg) (Anti-HBc II ARCHITECT, Германия) и к поверхностному антигену HBsAg (Anti-HBs II ARCHITECT, Ирландия) в сыворотке крови использовали метод иммунохемилюминесценции. Для определения иммуноглобулинов IgG и IgM к белкам вируса гепатита С в сыворотке крови проводили исследование методом твердофазного ИФА («Бест анти-ВГС-спектр», АО «Вектор Бест», Россия), а также иммуноглобулинов IgM к цитомегаловирусу («Вектор-ЦМВ- IgM», АО «Вектор Бест», Россия), к капсидному антигену VCA вируса Эпштейна-Барра («ВектоВЭБ-VCA-IgM» АО Вектор Бест, Россия), иммуноглобулинов IgG к вирусу

ПГ-1 (ЗАО «ЭКОлаб» ИФА, Россия), иммуноглобулинов IgG к вирусу ПГ-2 (ЗАО «ЭКОлаб» ИФА, Россия) и иммуноглобулинов IgG к вирусу ПГ-3 (ЗАО «ЭКОлаб» ИФА, Россия). Для выявления наличия РНК коронавируса (SARS coronavirus) методом амплификации использовали тест-систему «Коронавирус РНК COVID19» (ООО «НекстБио», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с ВИЧ-инфекцией в анамнезе пациентки были проведены исследования образцов сыворотки крови методами ИФА, ХИАМ для выявления антител к ВИЧ 1/2 типов и антител типа p24. В пробах крови были обнаружены антитела к ВИЧ и антиген типа p24. Результаты ИФА по выявлению антигена ВИЧ были подтверждены методом иммунного блоттинга [8]. Вирусная нагрузка, определенная методом ПЦР-РВ с обратной транскрипцией на этапе диагностики, составила 1 202 264 копий РНК ВИЧ типа 1 в 1 мл в сыворотке крови и 353 038 копий РНК ВИЧ типа 1 в 1 мл в СМЖ.

Для оценки иммунного статуса пациентки были исследованы образцы крови методом проточной цитометрии. Было выявлено значительное снижение числа CD4⁺ лимфоцитов в крови — 28,93 кл/мкл (6,29 %) и снижение числа CD8⁺ — 329,24 кл/мкл (74,08 %), показатель иммунорегуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺) = 0,08, что свидетельствует о значительном снижении иммунитета.

Клинические проявления и вышеупомянутые показатели позволяют классифицировать ВИЧ-инфекцию у пациентки как СПИД, инфекцию 4В стадии (стадии вторичных заболеваний), согласно действующей в России классификации ВИЧ-инфекции [9].

При клиническом исследовании крови (табл. 1) была обнаружена нормохромная нормоцитарная анемия, выявляемая на всем протяжении пребывания в стационаре. Также были выявлены лейкопения, абсолютная лимфопения, тромбоцитопения. Ферритин сыворотки значительно повышен. Подтвержден хронический вирусный гепатит В в стадии ремиссии. В сыворотке крови обнаружен вирус Эпштейна-Барра.

При биохимических исследованиях СМЖ была выявлена характерная для криптококкового менингита гиперпротеинария в СМЖ, концентрация белка составляла 0,7 г/л. Также наблюдалась характерная для данного состояния гипогликемия, значение концентрации глюкозы было 1,19 ммоль/л. При цитологическом исследовании СМЖ с реактивом Самсона в камере Фукса-Розенталя

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований пациентки

Table 1. The results of the patient's laboratory tests

Наименование анализа	Референтные значения	Единицы измерения	Результат
Лейкоциты (WBC)	4,23–9,07	10 ⁹ /л	1,92
Эритроциты (RBC)	4,54–6	10 ¹² /л	3,23
Гемоглобин (HGB)	126–166	г/л	91,00
Гематокрит (HCT)	39–49	%	26,70
Средний объем эритроцита (MCV)	80–100	фл	82,70
Среднее содержание гемоглобина (MCH)	26–35	пг	28,20
Средняя концентрация гемоглобина (MCHC)	300–370	г/л	341,00
Тромбоциты (PLT)	180–400	10 ⁹ /л	99,00
Ширина распределения эритроцитов (CV)	11,5–14,8	%	13,90
Тромбоцит (PCT)	0,15–0,4	фл	0,11
Нейтрофилы, абс. (NEUT,#)	1,82–7,42	10 ⁹ /л	1,34
Лимфоциты, абс. (LYMPH)	0,85–3,18	10 ⁹ /л	0,41
Моноциты, абс. (MONO,#)	0,19–0,77	10 ⁹ /л	0,12
Эозинофилы, # (EO,#)	0,03–0,44	10 ⁹ /л	0,04
Базофилы (BASO) #	0,01–0,05	10 ⁹ /л	0,01
Нейтрофилы, % (NEUT,%)	47–72	%	69,70
Лимфоциты % (LYMPH%)	19–40	%	21,40
Моноциты, % (MONO,%)	3–12	%	6,30
Эозинофилы, % (EO,%)	1–5	%	2,10
Базофилы % (BASO%)	0–1	%	0,50
Ядросодержащие эритроциты (NRBC#)	0–0.1	%	0
Незрелые гранулоциты (IG#)	0–0.09	%	0,01
Незрелые гранулоциты % (IG%)	0–0.6	%	0,50
ЛДГ	125–220	Ед/л	201,00
Креатинкиназа (КК)	20–200	Ед/л	34,00
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	0–41	Ед/л	16,00
Амилаза	28–100	Ед/л	57,00
Мочевина	2,14–7,14	ммоль/л	2,50
Креатинин	71–115	мкмоль/л	71,00
Глюкоза	4,11–5,89	ммоль/л	5,00
СРБ	0–5	мг/л	0,60
Ферритин	15–150	мг/л	458,70
Общий белок	66–87	г/л	83,40
Протромбин по Квику	70–130	%	131,3
АПТВ	25,9–36,6	с	30,7
МНО	0,8–1,2		0,8
D-dimer	0–250	мкг/мл	602,4

был выявлен плеоцитоз (22 клетки в 3 мкл, референтное значение 0–15 клеток в 3 мл), характерный для менингоэнцефалитов. Также были выявлены клетки, морфологически сходные с *Candida albicans* (рис. 1). Цитологическим методом при окрашивании СМЖ тушевым препаратом были выявлены структуры, морфологически сходные с криптококками, в количестве 2–4 в поле зрения (рис. 2). Данный образец СМЖ также был окрашен по Романовскому (рис. 3).

Криптококковая этиология менингита была подтверждена при выявлении растворимого капсульного антигена гликуроноксиломаннана *C. neoformans* иммунохроматографическим методом и выявлении ДНК фрагментов, специфичных для *C. neoformans* методом ПЦР-РВ. *C. neoformans* отнесен к группе критических приоритетов и является наиболее частой причиной криптококкозов, в том числе криптококковых менингитов у ВИЧ-инфицированных больных.

Применение быстрых методов для установления этиологии менингита имеет высокую эффективность и широко распространено в мире [11, 12]. Экспресс-тест для выявления полисахаридного антигена одного из видов криптококков *C. neoformans* позволяет выявить антигены криптококка за 15 минут, не требует сложного оборудования и, по некоторым данным, более чувствителен, чем метод посева [11, 12]. Применяемые методы позволяют быстро и с высокой достоверностью получить результат исследования (15 мин. для иммунохроматографического метода, в пределах 24 ч. для ПЦР-РВ и до 72 ч. для культурального метода), что жизненно важно для постановки диагноза и начала этиологически обоснованного лечения. Однако выявление антигенов и ДНК микромицетов не свидетельствует об обнаружении их живых клеток. Для подтверждения диагноза было проведено культуральное исследование СМЖ. Посев СМЖ для выявления криптококков выявил культуру микро-

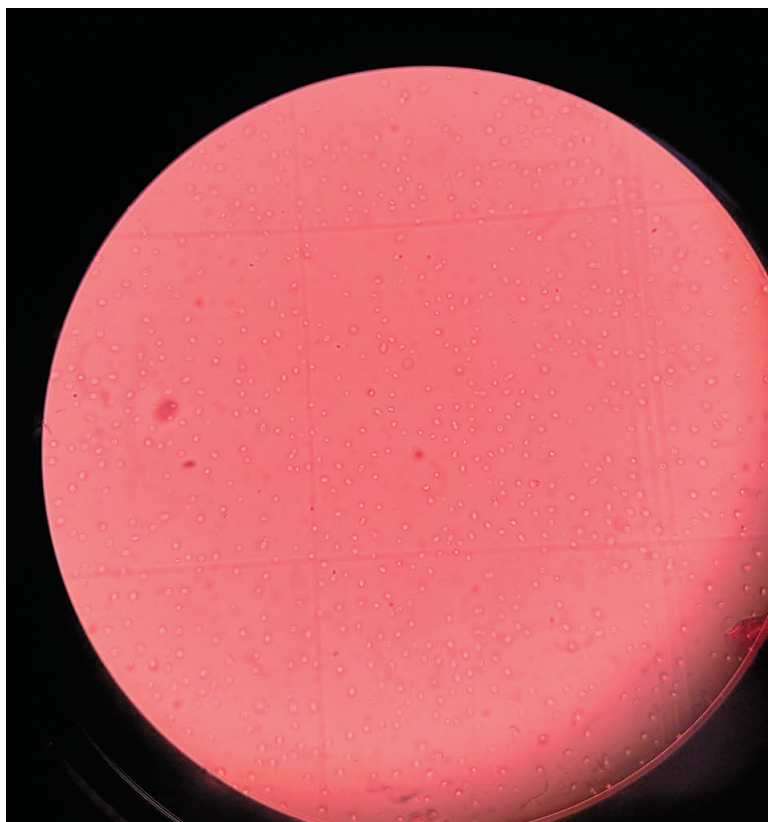


Рис. 1. Образец СМЖ с реактивом Самсона в камере Фукса-Розенталя

На фоне большого количества овальных клеток, морфологически сходных с *C. albicans*, видны розовые округлые клетки криптококков с гладкой, толстой капсулой. Увеличение x400.

Figure 1. CSF sample with Samson reagent in Fuchs-Rosenthal chamber

Against the background of a large number of oval cells morphologically similar to *C. albicans*, pinkish rounded cryptococcal cells with a smooth, thick capsule are visible. The magnification is x400.

мицета, исследование которой методом масс-спектрометрии позволило отнести ее к *C. neoformans*.

В бактериологическом посеве из зева была обнаружена *Candida albicans*.

Тяжесть состояния пациентки была обусловлена течением менингита на фоне глубокого иммунодефицита. В связи с ухудшением состояния, обусловленного отеком головного мозга, больная была переведена в ОРИТ, где, несмотря на проводимое многокомпонентное лечение и реанимационные мероприятия, скончалась.

В исследованиях коллег за разные периоды [6, 13, 14] были получены схожие данные по клиническому течению внелегочной криптококковой инфекции, в том числе криптококкового менингита, входящих в группу оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции. У пациентов при длительно текущей ВИЧ-инфекции и отсутствии приверженности АРВТ диагностика маркерных заболеваний, таких как криптококковый менингит, является основополагающей, поскольку

клиническая симптоматика на поздних стадиях ВИЧ-инфекции относительно не специфична. В этих условиях лабораторная диагностика играет решающую роль для установления диагноза [13]. Характерной симптоматикой криптококкового менингита в работах коллег, так же как в описанном клиническом случае, являлись головная боль, лихорадка, рвота; классические менингеальные симптомы наблюдались у части пациентов. Количество CD4 лимфоцитов было ниже 100 Кл/мкл. С диагностической целью больным выполнялась люмбальная пункция с последующим цитологическим исследованием ликвора. У всех пациентов наблюдались плеоцитоз, гиперпротеинария и гипогликоархия. Для подтверждения диагноза СМЖ исследовали микологическим методом, ПЦР, выявляли криптококковый антиген, а также проводили микроскопию осадка СМЖ. Преимуществом рассматриваемого нами клинического случая является подтверждение наличия криптококка в СМЖ всеми вышеупомянутыми

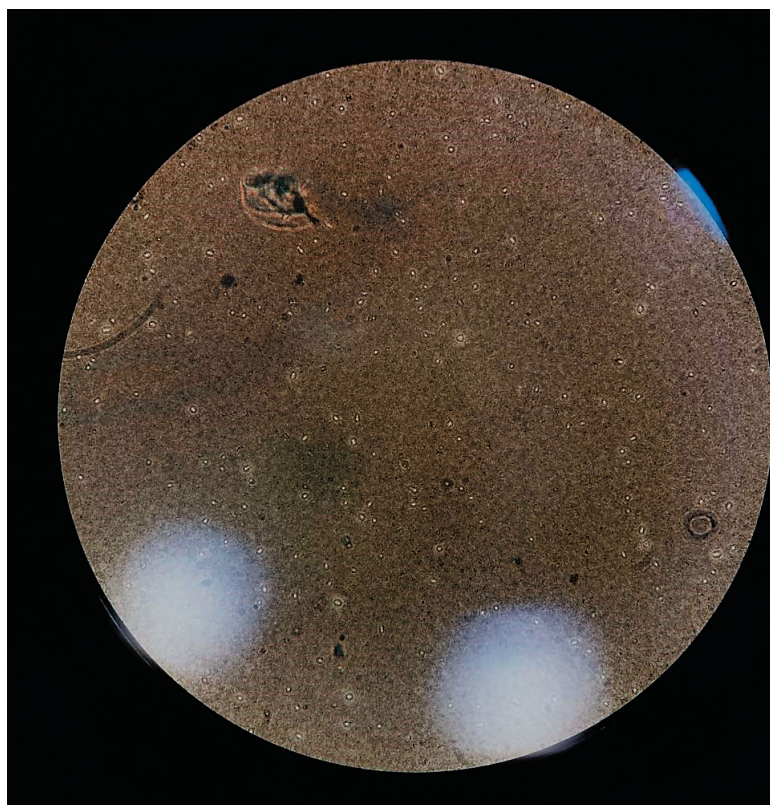


Рис. 2. Фрагмент образца СМЖ в тушевом препарате

На фоне большого количества овальных клеток, морфологически сходных с *C. albicans*, видны округлые светящиеся ободки криптококков. Увеличение x400.

Figure 2. Fragment of a CSF sample in a carcass preparation

Against the background of a large number of oval cells morphologically similar to *C. albicans*, rounded luminous rims of cryptococcus are visible. The magnification is x400.

методами. Практически во всех случаях, по данным литературы, криптококковая инфекция сочеталась с другими клиническими проявлениями, связанными с ВИЧ-инфекцией: кандидозом (что соответствует описанному нами клиническому случаю), туберкулезом, ЦМВИ и т. д. У пациентов, которым выполнена МРТ головного мозга, были обнаружены гидроцефалия, арахноидальные изменения ликворно-кистозного пространства, а также отек головного мозга, как и в описанном нами случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применяемый алгоритм лабораторного обследования для диагностики тяжелого заболевания — менингоэнцефалита, позволил установить этиологию заболевания в кратчайшие сроки, подтвердить наличие основной инфекции — ВИЧ-инфекции, оценить состояние иммунного статуса пациентки и выявить нормохромную нормоцитарную ане-

мию и лейкопению. Биохимические и цитологические исследования позволили дополнительно подтвердить этиологию менингеального синдрома — криптококковую инфекцию. Предварительный диагноз также подтверждался выявлением сходных с криптококками образований. Криптококковые менингоэнцефалиты характеризуются высокой летальностью, при недостаточно эффективной диагностике и несвоевременно начатом лечении. Применение методов, направленных на выявление антигенов и ДНК, позволило в кратчайшие сроки установить этиологический агент менингита — *C. neoformans*. Дополнительные культуральные и масс-спектрометрические исследования подтвердили результаты быстрых методов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. / The authors declare no conflict of interest.

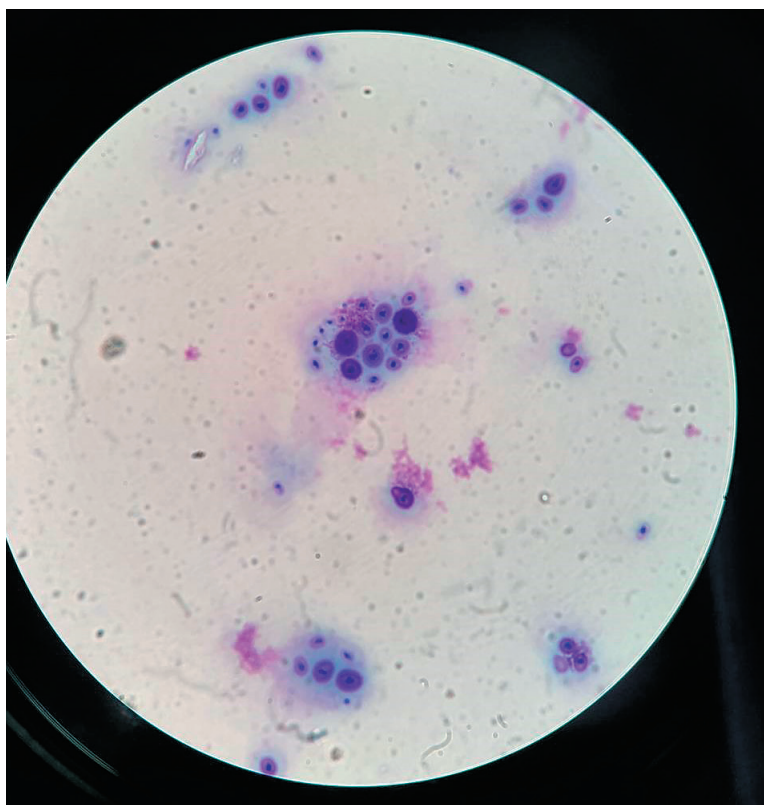


Рис. 3. Образец СМЖ, окрашенный по Романовскому

Присутствуют овальные клетки, морфологически сходные с *C. albicans*, округлые криптококки. Увеличение $\times 1000$.

Figure 3. A sample of CSF stained according to Romanovsky

There are oval cells morphologically similar to *C. albicans*, rounded cryptococcus. The magnification is $\times 1000$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rajasingham R, Govender NP, Jordan A, et al. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2022 Dec;22(12):1748–1755. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00499-6.
2. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with cryptococcosis according to immune status. *PLoS One* 2013;8(3):e60431–e60431. DOI:10.1371/journal.pone.0060431.
3. World Health Organization. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. <https://www.who.int/publications/item/9789240060241> (October 25, 2022).
4. Castelblanco RL, Lee M, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:813–819.
5. Pyrgos V, Seitz AE, Steiner CA, et al. Epidemiology of cryptococcal meningitis in the US: 1997–2009. *PLoS One* 2013;8(2):e56269–e56269.
6. Chashurina IP, Zotova NV. Clinical and morphological characteristics of cryptococcosis in HIV infection. *Journal of Infectology.* 2012. Vol. 4, 65–70. In Russian [Чашурина И.П., Зотова Н.В. Клинико-морфологическая характеристика криптококкоза при ВИЧ-инфекции. *Журнал инфектологии.* 2012. Т. 4, 65–70].
7. Rahmanova AG, Yakovlev AA, Volkova GV, et al. Organization of therapeutic and diagnostic activities for patients with severe forms of HIV infection accompanied by secondary and opportunistic diseases // *Infectious Diseases* 2007. *Альманах.* 2007. P. 192–198. In Russian [Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Волкова Г.В. и др. Организация лечебно-диагностических мероприятий у больных тяжелой формой ВИЧ-инфекции с сопутствующими вторичными и оппортунистическими заболеваниями // *Инфекционные болезни.* 2007. Альманах. 2007. С. 192–198].
8. SanPiN 3.3686–21 “Sanitary and Epidemiological Requirements for the Prevention of Infectious Diseases” VI. Prevention of HIV Infection. In Russian [СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» VI. Профилактика ВИЧ-инфекции].
9. Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. HIV Infection in Adults, 2020. Clinical Guidelines Index. In Russian [Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. ВИЧ-инфекция у взрослых, 2020. Рубрикатор клинических рекомендаций]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1
10. Chen Y, et al. *Cryptococcus neoformans* Infection in the Central Nervous System: The Battle between Host and Pathogen. *J Fungi (Basel).* 2022 12;8(10):1069.
11. Meza DB, Williamson PR. Cryptococcal Disease in Diverse Hosts. *N Engl J Med.* 2024;390(17):1597–1610.
12. Musatov VB, Yakovlev AA, Andreeva SG, Stavitskaya TV. Clinical and laboratory characteristic of cases of primary HIV infection with the central nervous system impairment. *Journal Infectology.* 2012;4(2):40–45. In Russian [Мусатов В.Б., Яковлев А.А., Андреева С.Г., Ставицкая Т.В. Клинико-лабораторная характеристика случаев острой ВИЧ-инфекции с поражением центральной нервной системы. *Журнал инфектологии.* 2012;4(2):40–45].
13. Leonova ON, Stepanova EV, Shelomov AS. Cryptococcal infection in HIV-infected patients. *Bulletin of Hematology.* Vol. XVI, No. 3, 2020. In Russian [Леонова О.Н., Степанова Е.В., Шеломов А.С. Криптококковая инфекция у больных ВИЧ-инфекцией. *Вестник гематологии.* Т. XVI, № 3, 2020].

Информация об авторах:

Горбова Инна Валентиновна, заведующий лабораторией клинико-экспертной и экспресс-диагностики СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина»;

Жиленкова Юлия Исмаиловна, доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Филиппова Полина Борисовна, ординатор кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шульгина Марина Владимировна, профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Gorbova Inna V., Head of the Laboratory for Clinical Expert and Express Diagnostics at Clinic Infectious diseases Hospital named by S. P. Botkin;

Zhilenkova Yulia I., Associate Professor of the Department of Laboratory Medicine with Clinic at Almazov National Medical Research Centre;

Filippova Polina B., Resident of the Department of Laboratory Medicine with Clinic at Almazov National Medical Research Centre;

Shulgina Marina V., Professor of the Department of Laboratory Medicine with Clinic at Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-071

ВЛИЯНИЕ МАКРОФОРМ НА ОЦЕНКУ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ходалева К. А.¹, Клименкова О. А.^{1, 2}, Омарова П. Ш.²,
Пашкова В. П.²

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

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Клименкова Ольга Анатольевна,
СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический
центр для детей»,
ул. Олеко Дундича, д. 36, корп. 2, Санкт-
Петербург, Россия, 192289.
E-mail: o.a.klimenkova@mail.ru

Статья поступила в редакцию 11.06.2024
и принята к печати 01.07.2024.

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена описанию клинических случаев с подозрением на наличие макроформ исследуемых аналитов в сыворотке крови пациентов, встретившихся в централизованной клиничко-диагностической лаборатории. Обсуждаются вопросы клинической важности и возможности лабораторной диагностики при их выявлении.

Ключевые слова: заместительная гормональная терапия, интерференция, креатинкиназа-МВ, макроформы, полиэтиленгликоль-преципитация, тиреотропный гормон, углеводный антиген СА 19–9.

Для цитирования: Ходалева К.А., Клименкова О.А., Омарова П.Ш., Пашкова В.П. Влияние макроформ на оценку результатов лабораторных исследований. Российский журнал персонализированной медицины. 2024; 4(4): 370-376. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-370-376. EDN: MPPSJE

INFLUENCE OF MACRO FORMS ON THE ASSESSMENT OF LABORATORY RESEARCH RESULTS

**Khodaleva K. A.¹, Klimenkova O. A.^{1,2}, Omarova P. Sh.²,
Pashkova V. P.²**

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Consultative and Diagnostic Center for Children, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Klimenkova Olga A.,
Consultative and Diagnostic Center for
Children,
Oleko Dundicha str., 36, building 2, Saint
Petersburg, Russia, 192289.
E-mail: o.a.klimenkova@mail.ru

Received 11 June 2024; accepted 01 July
2024.

ABSTRACT

The article is devoted to the description of clinical cases with suspected presence of macroforms of the analytes under study in the blood serum of patients who met in a centralized clinical diagnostic laboratory. The issues of clinical importance and the possibility of laboratory diagnostics in their detection are discussed.

Key words: CK-MB, hormone replacement therapy, interference, macroforms, PEG precipitation, thyroid-stimulating hormone, tumor marker CA 19–9.

For citation: Khodaleva KA, Klimenkova OA, Omarova PSh, Pashkova VP. Influence of macro forms on the assessment of laboratory research results. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(4): 370-376. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-370-376. EDN: MPJSJE

ВВЕДЕНИЕ

Макроформы — это высокомолекулярные соединения, представляющие собой комплексы исследуемого анализита с иммуноглобулинами классов G и A. Связывание белка с гормонами, онкомаркерами приводит к образованию макроформ, в результате чего биологическая активность определяемого вещества снижается. Это усложняет диагностику заболеваний по причине того, что полученные результаты лабораторных исследований не соответствуют клинической картине состояния пациента [1]. Данный лабораторный феномен связан с тем, что почечный клиренс макроформ замедлен относительно аутентичного анализита, что приводит к их накоплению в кровотоке и ложному увеличению концентрации определяемого вещества в сыворотке крови в соответствии с референтными интервалами [2].

В настоящее время в рутинной практике наиболее часто встречаются макроформы следующих анализитов: тиреотропного гормона (ТТГ), пролактин, креатинфосфокиназы (изофермент МВ — КФК-МВ) и редкие случаи углеводного антигена 19–9 (СА 19–9) [1,7].

Креатинфосфокиназа (КК) является важнейшим ферментом, который участвует в накоплении энергии в тканях, главным образом в сердечной, скелетных мышцах и в головном мозге, катализирует перенос фосфата между креатином и фосфокреатином, а также между АДФ и креатином и АТФ. КК представлен тремя изоферментами: КК1 (ВВ), КК2 (МВ) и КК3 (ММ). Существует еще одна структурно отличная форма, присутствующая в митохондриях (КК-митохондрии), которая редко высвобождается в кровоток. Эти изоферменты обладают способностью образовывать макроферменты, называемые макрокреатинкиназами [3].

Макрокреатинкиназы (макро-КК) представляют собой комплексы изоферментов креатинкиназ с высокой молекулярной массой (до 250 кДа) и другой электрофоретической подвижностью, чем изоферменты КК. В настоящее время описаны две формы, называемые макро-КК типа I и II, состоящие соответственно из комбинации КК-ВВ или КК-ММ, связанной с иммуноглобулинами [3] и КК-митохондриальными олигомерами [4]. Их наличие, особенно типа II, было связано с основными патологиями различной природы, такими как заболевания печени или неоплазии. Наличие в крови макро-КК связано с аутоиммунными реакциями организма человека, но не с повреждением сердца и мышечной ткани. Таким образом, выявление макро-КК является важной клинической и диагностической задачей для правильной диагностики

и исключения повреждения мышечной ткани у пациентов с повышенной активностью креатинкиназы сыворотки крови.

Углеводный антиген 19–9 — высокомолекулярный гликированный протеин, который вырабатывается в организме эмбриона и взрослого человека эпителием внутренних органов: желудка, печени, почек, желчных путей, простаты, бронхов, слюнных желез, поджелудочной железы, матки и т. д. Также СА 19–9 можно обнаружить в составе биологических жидкостей (желчь, эякулят, плазма крови, секрет поджелудочной железы). Диагностическое значение онкомаркера связано с выявлением, контролем лечения рака поджелудочной железы (повышается в 75 % случаев), ранним обнаружением его метастазов. Предположить наличие рака поджелудочной железы позволяет монотонный рост уровня СА 19–9 при исследовании в динамике при отсутствии или неизменности признаков воспаления или холестаза. Дело в том, что экскреция СА 19–9 происходит вместе с желчью, именно этот физиологический процесс влияет на значительное увеличение концентрации онкомаркера в плазме крови при нарушениях секреции или оттока желчи. Следовательно, для определения причины повышения концентрации СА 19–9 и для постановки диагноза необходимо параллельно определять концентрации биохимических показателей: щелочную фосфатазу и гамма-глутамилтрансферазу (для исключения патологии желчевыводящих путей). Относительно низкая специфичность СА 19–9 связана с тем, что значения могут повышаться при определенных доброкачественных заболеваниях, таких как холецистит, жировая дистрофия печени, хронический гепатит В, поверхностный гастрит, цирроз печени, эндометриоз, миома матки, а также при муковисцидозе и панкреатите (как правило, не превышая значения 100–120 МЕ/мл). Одновременно достаточно высокая чувствительность при злокачественных новообразованиях пищеварительной системы обеспечивает его успешное применение для мониторинга с целью раннего выявления рецидивов заболевания после терапии. Исследование его в динамике дает прогностическую информацию. Повышение СА 19–9 в крови в 75–80 % случаев указывает на карциному этого органа, однако в 25–20 % случаев его нормальный уровень также не исключает рак. Это связано с тем, что около 5–7 % больных являются негативными по антигену Льюиса (в организме не вырабатывается указанный гликопротеин). Отмечено, что подобное явление чаще наблюдается у пациентов европеоидной расы. В этом случае для уточнения результатов назначается тест на СА 50.

Тиреотропный гормон (ТТГ) является одним из главных регуляторов функции щитовидной железы. Он синтезируется в гипофизе и контролирует выработку и высвобождение тиреоидных гормонов — тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Тиреотропный гормон влияет на метаболические процессы, рост и развитие организма, а также на функции многих органов и систем. ТТГ и FT4 являются параметрами первой линии при рутинной оценке функции щитовидной железы. Молекула макро-ТТГ представляет собой комплекс ТТГ с иммуноглобулином G (IgG) большого молекулярного размера [5]. По данным гель-фильтрационной хроматографии молекулярная масса макро-ТТГ более 150 кДа, в то время как мономерного — 28 кДа, вследствие чего клиренс данной молекулы почками затруднен, это приводит к накоплению в системе кровообращения и ложнозавышенному уровню ТТГ [6]. При субклиническом гипотиреозе концентрация ТТГ в сыворотке крови повышается, тогда как уровень гормонов щитовидной железы остается в норме. Одной из причин этого является феномен макротиротропинемии, при котором в крови присутствуют макроформы ТТГ (комплекс тиреотропного гормона с иммуноглобулином). Феномен следует заподозрить при изолированном повышении ТТГ без клинических симптомов дисфункции щитовидной железы и клинических проявлений. Исходя из международных и отечественных рекомендаций, ТТГ важен как в диагностике, так и в лечении гипотиреоза, поэтому недостоверно низкий или высокий результат лабораторного исследования может привести к неадекватному лечению пациентов или осложнениям, вследствие назначенной терапии. Чрезвычайно высокие результаты ТТГ могут быть вызваны иммунологическими причинами, а именно наличием антител к ТТГ, так как важнейшим пусковым фактором развития гипотиреоза является группа аутоиммунных тиреоидитов [7]. Возможность влияния на функциональные тесты щитовидной железы обычно выявляется с помощью дополнительных лабораторных тестов, таких как сравнение методов анализа, процедур разведения, осаждающие тесты с помощью полиэтиленгликоля (ПЭГ) и гель-фильтрационной хроматографии. Tze Ping Loh и соавторами был предложен алгоритм для руководства лабораторным исследованием случаев с подозрением на лабораторное вмешательство, включая макро-ТТГ [8]. Первый этап: измерение концентрации аналита в исходной сыворотке. Для этого необходимо выполнить разведение образца и повторное измерение аналита. Если разведение линейное — вмешательство маловероятно, если разведение не-

сит нелинейный характер, необходимо повторить измерение на альтернативной платформе. Если полученные результаты расходятся с исходными, также возможно вмешательство в иммунный анализ гетерофильных антител. Второй этап: измерить концентрацию ревматоидного фактора в исследуемой сыворотке. Если уровень РФ повышен — можно предположить вмешательство гетерофильных АТ. Если снижен, то следующий этап — инкубация сыворотки пациента с установленным гипотиреозом, и в случае снижения восстановления ТТГ после инкубации можно заподозрить наличие макро-ТТГ. Третий этап — это подтверждающий тест гель-фильтрационная хроматография. Наибольшее распространение в качестве повседневного метода скрининга для выявления макроформ получила преципитация с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Kavanagh L. и коллеги (2006), сравнивая целый ряд методов определения макропролактина, обнаружили, что именно преципитация с ПЭГ демонстрировала наибольшую корреляцию полученных результатов с гель-фильтрационной хроматографией [9]. Для этого равные объемы сыворотки крови исследуемых образцов (200 мкл) смешивают с 12,5 % ПЭГ 6000, инкубируют 30 минут при комнатной температуре с дальнейшим центрифугированием при 3000g в течение 10 минут. После осаждения сыворотку повторно измеряют на той же тест-системе. Величина так называемого восстановления рассчитывалась следующим образом:

Восстановление (%) = $\frac{\text{ТТГ мЕ/л после осаждения}}{\text{ТТГ до осаждения мЕ/л}} \times 100 \%$. Коэффициент восстановления < 20 % позволяет предположить, а < 10 % подтвердить наличие макро-ТТГ [9].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

Описание случая выявления макро-ТТГ. Пациентка А., 46 лет. Наблюдается продолжительное время у эндокринолога по месту жительства в поликлинике. Из анамнеза известно: аутоиммунный тиреоидит (АИТ), гипотиреоз, ожирение I степени, аутоиммунный псориаз. Находится на заместительной гормонотерапии (ЗГТ) левотироксином натрия (эутироксом) 75 мкг. 09.11.2023 выполнялись скрининговые тесты для оценки функции щитовидной железы методом иммуноанализа на аналитической системе Architect i2000SR (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, США). ТТГ 16,47 мМЕд/мл (0,35–4,94), FT4 1,11 нг/дл (0,7–1,48). Лечащий врач не был согласен с полученными результатами и утверждал, что жалобы и объективные данные пациентки не соответству-

ют анализу крови от 09.11.2023. Повторное лабораторное исследование ТТГ проведено 17.11.2023; результат: 13,66 мкМЕд/мл; АТ ТПО 302,96 мкМЕ/мл (0–30). На момент повторного исследования пациентка продолжала находиться на ЗГТ. После полученного второго результата, не соответствующего референтному интервалу, было заподозрено наличие макроформ ТТГ у данной пациентки. Разведение проб носило нелинейный характер. После осаждения ПЭГ данной сыворотки были получены следующие результаты: ТТГ 2,56 мкМЕд/мл, коэффициент восстановления составил 18,7 %, что позволяет предположить наличие макро-ТТГ. Позже, 18.01.2024, пациентка повторно сдала тиреоидный профиль: ТТГ 35,98 мкМЕд/мл, FT4 0,92 нг/дл. Также было проведено осаждение сыворотки с помощью ПЭГ, результат ТТГ составил 5,5 мкМЕд/мл, коэффициент восстановления 15,3 %, что позволяет предположить наличие макро-ТТГ [10]. Золотым стандартом подтверждения макроформ является гель-фильтрационная хроматография. К сожалению, данный вид исследования недоступен в нашей централизованной лаборатории, но, учитывая отсутствие клинической картины дисфункции щитовидной железы, лабораторные признаки АИТ, FT4 в пределах референтного значения, можно предположить наличие у пациентки макро-ТТГ.

Клинический случай 2

Описание случая на подозрение макроформы СА 19–9. Пациент Б., мужчина 43 года. По своему желанию пациент сдал кровь на определение онкомаркеров (РЭА — раковый эмбриональный антиген, СА 19–9, АФП — альфафетопротеин) и биохимические показатели (АЛТ, АСТ, общий билирубин, гаммаглутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа). Выявлено повышение концентрации СА 19–9 до 301,2 Ед/мл при референтном интервале 0–37 Ед/мл. Остальные онкомаркеры и все биохимические исследования в пределах референтных значений. Лабораторные исследования выполнены на аналитических системах Architect i2000SR и Alinity C (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, США). По результатам лабораторного исследования на СА 19–9 необходимо исключить злокачественное новообразование. Для этого пациент прошел компьютерную томографию (КТ) брюшной полости с контрастным веществом. На спиральной КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с последующим внутривенным введением контрастного вещества (Омнипак 350–100 мл) КТ-данных за объемные патологические образования брюшной по-

лости не получено. КТ-признаки периваскулярного инфильтрата чревной области. Микролит левой почки. Выделительная функция почек сохранена.

Одна из рекомендаций при получении результатов лабораторных исследований, не соответствующих клинической картине заболевания, заключается в проведении измерения на разных аналитических платформах, что и было сделано в данном клиническом случае. Пациенту выполнено исследование СА 19–9 на аналитической системе Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Швейцария). В отличие от первого исследования, результат второго находился в пределах референтного интервала и составил 6,82 Ед/мл (0–27 Ед/мл). Это является подтверждением того, что у пациента нельзя исключить наличие макроформ или гетерофильных антител.

Также мы провели осаждение пробы полиэтиленгликолем (ПЭГ). Для этого использовали 12,5 % реагент ПЭГ 6000 для осаждения потенциально мешающих белков в сыворотке крови. Приготовили разведение 1:1 (200 мкл сыворотки пациента и 200 мкл раствора ПЭГ). Далее инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. После этого центрифугировали при 3000g в течение 10 минут для разделения супернатанта, содержащего истинный аналит СА19–9, и осадка, который может содержать мешающие антитела. Анализ СА 19–9 проводили на Architect i2000SR в надосадочной жидкости и осадке одновременно. Скорость восстановления СА 19–9 рассчитывали как:

$$[\text{концентрация супернатанта} / \text{исходная концентрация}] \times 100 \, \%.$$

Результаты показали, что концентрация СА 19–9 в сыворотке этого пациента снизилась со 301,2 Ед/мл до 8,6 Ед/мл после осаждения ПЭГ. Вышеуказанные данные показали, что эндогенные мешающие вещества в сыворотке пациента, скорее всего, были в составе иммуноглобулинов, но для этого необходим дальнейший подтверждающий анализ, чтобы определить, были ли они гетерофильными антителами. Тест-системы в централизованной лаборатории для обнаружения гетерофильных антител недоступны.

Клинический случай 3

Описание случая макроформ КФК-МВ. Пациент В., подросток 17 лет. Обратился к неврологу с жалобами: боли в области поясницы, головные боли, повышение артериального давления (145/80), аннотация в темном помещении. Из анамнеза жизни: занимается в тренажерном зале ежедневно (упражнения на спину). Лечащим врачом были назначены инструментальные и лабораторные исследования. На магнитно-резонансной томографии пояснично-

го отдела позвоночника дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, протрузия диска L4-5, секвестрирующая грыжа диска L5-S1; сколиоз левосторонний. УЗИ органов брюшной полости: ультразвуковые признаки реактивных изменений паренхимы печени, увеличение передне-заднего размера печени. ЭхоКГ: без патологии.

При исследовании биохимических показателей были получены следующие результаты: АЛТ 188 Ед/л (< 41); АСТ 1057 Ед/л (< 33); ЛДГ 2216 Ед/л (120–130); КФК 807 Ед/л (1–270); КФК-МВ 1069 Ед/л (1–25); миоглобин 997 мкг/л (16–76). Взят анализ на СМА и другие виды нейромышечных заболеваний. В норме результат изоформы КФК-МВ не может превышать значения КФК общей. Заподозрить образование макрокомплексов КФК-МВ следует в случаях, когда показатель КФК-МВ становится более 0,5 от КФК общей или превышает ее [10]. В данном случае отношение КФК-МВ/КФК общая = 1,32, что позволяет заподозрить у данного пациента макроформы КФК-МВ, скорее всего связанные с неустановленной миопатией.

Наши исследования подтверждают теорию наличия макроформ разных аналитов. Но для установления точного диагноза необходимо исследовать пациентов по утвержденному золотому стандарту — методом гель-фильтрационной хроматографии.

ВЫВОДЫ

Макроформы являются редким явлением и представляют собой клиническую проблему. Следовательно, когда наблюдается значительное повышение уровня аналита, необъяснимое с клинической точки зрения, следует провести дальнейшее исследование. Крайне важно исключить различные источники помех.

Выявление пациентов с макроформами позволит избежать необоснованного лечения и инвазивных вмешательств. Мультидисциплинарный подход важен для предотвращения ненужных и, возможно, дорогих процедур, а также ошибочных и неэффективных подходов к лечению.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mills F, Jeffery J, Mackenzie P, et al. An immunoglobulin G complexed form of thyroid-stimulating hormone (macro thyroid-stimulating hormone) is a

cause of elevated serum thyroid-stimulating hormone concentration. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2013; 50(5): 416–420.

2. Yamada A, Hattori N, Matsuda T, et al. Clearance of macro-TSH from the circulation is slower than TSH. *Clin Chem Lab Med*. 2022; 60(6): e132–e135.

3. Ruiz Ginés MA, Calafell Mas MF, Ruiz Ginés JA, et al. Macro-creatininasa: marcador de enfermedad. *Guía práctica para su manejo. Anales de medicina interna*. 0212–7199. 2006; 23(6):272–275.

4. Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: Biochemical Characterization, Clinical Significance, and laboratory Detection. *Clin Chem*. 1989; 35: 2261–70.

5. Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2015. Vol. 83. No. 6. P. 923–930.

6. Ким Е.И., Димитрова Д.А., Катамадзе Н.Н. и др. Влияние эндогенных и экзогенных факторов на иммунологические тесты оценки функции щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2020. Т. 16. № 3.

7. Balázs Cs, †Rácz K. Diagnostic and therapeutical significance of macro-TSH in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Orv Hetil*. 2017; 158(34): 1346–1350.

8. Tze Ping Loh, Shih Ling Kao, David J. Halsall, et al. Macro-Thyrotropin: A Case Report and Review of Literature. *J Clin Endocrinol Metab*. June 2012, 97(6):1823–1828.

9. Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, et al. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2015. Vol. 83. No. 6. P. 923–930.

10. Руженцова Т.А., Милейкова Е.И., Моженкова А.В. и др. Значение повышения МВ-креатинкиназы при различной экстракардиальной патологии. *Лечащий врач*. 2018. № 10.

11. D'Arcy R, Hunter S, Spence K, et al. A Case of macro-TSH masquerading as subclinical hypothyroidism. *BMJ Case Rep* 2021.

12. Zhao W, Duan L, Fang L, et al. Persistent increase of carbohydrate antigen 19-9 with an unknown reason: A seven-year follow-up case. *Wiley/Analytical Science, case report*. 2022.

13. Liang Y, Yang Z, Ye W, et al. Falsely elevated carbohydrate antigen 19-9 level due to heterophilic antibody interference but not rheumatoid factor: a case report. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(1):116–117.

14. Yili Ping, Haiyan Wang, Minghui Li, et al. A case study of suspected heterophilic interference in serum CA19-9 in immunoassay: Recommended method. *Medical Reports*. 2024;3: 100042.

15. Еремина Е.Ю. Использование сывороточных онкомаркеров в диагностике злокачественных опухолей органов пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 07.

16. Мельниченко Г.А., Гончаров Н.П., Дзеранова Л.К. и др. Клинические и лабораторные аспекты исследования изоформ пролактина методами ПЭГ-преципитации и ультрафильтрации. Проблемы эндокринологии. 2010. № 1:19–25.

17. Биктагирова Э.М., Вагапова Г.Р., Семаков Г.П. и др. Определение феномена макротиротропинемии у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом. Медицинская иммунология. 2019. Т. 21. № 6. С. 1063–1072.

18. Croce L, Chytiris S, Coperchini F, et al. Unexplained Hyperthyrotropinemia: A Biochemical and Clinical Challenge. Journal of Clinical Medicine. 2023; 12: 2934.

Информация об авторах:

Ходалева Кира Андреевна, ординатор кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Клименкова Ольга Анатольевна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей»;

Омарова Патимат Шапигаджиевна, врач клинической лабораторной диагностики, СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей»;

Пашкова Виктория Павловна, заместитель главного врача по лабораторной службе, СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей».

Authors information:

Khodaleva Kira A., resident of the Department of Laboratory Medicine with the clinic of the Almazov National Medical Research Centre;

Klimenkova Olga A., Candidate of Medical Sciences, doctor of clinical laboratory diagnostics, Consultative and Diagnostic Center for Children;

Omarova Patimat Sh., doctor of clinical laboratory diagnostics, Consultative and Diagnostic Center for Children;

Pashkova Victoria P., Deputy Chief Physician for Laboratory Service, Consultative and Diagnostic Center for Children.

