

ISSN 0869-6047 (Print)
ISSN 2414-3545 (Online)

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



4

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.
Индексируется в базах данных Scopus, Embase, EBSCO,
РИНЦ (Russian Science Citation Index на платформе Web of Science).

Учредители:

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РИНЦ:

- Impact Factor (5 лет) — 0,985
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 4

SCOPUS:

- CiteScore 2021 — 0,6 (Q3)
- SJR 2021 — 0,12 (Q4)

Главный редактор: В.И. Стародубов

Заместитель главного редактора: В.В. Береговых

Научные редакторы: А.А. Кубанов, И.В. Маев, Л.С. Коков

Ответственный секретарь: И.А. Скляник

Редакционная коллегия:

В.Г. Акимкин, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.З. Голухова, О.М. Драпкина, А.М. Дыгай, В.В. Зверев, К.А. Зыков, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, О.П. Ковтун, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, С.И. Купев, А.В. Лисица, А.Д. Макацария, Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, М.А. Пирадов, Н.В. Пятигорская, И.В. Решетов, В.И. Сергиенко, Д.А. Сычев, В.А. Тутельян, В.П. Чехонин, М.В. Шестакова

Редакционный совет:

А.И. Арчаков, А.А. Баранов, Ю.В. Белов, Е.К. Гинтер, П.В. Глыбочко, А.М. Егоров, А.В. Караулов, А.А. Кубатиев, С.А. Лукьянов, А.И. Мартынов, Е.Л. Насонов, Г.Т. Сухих, О.О. Янушевич

Зарубежные члены редакционной коллегии:

Р. Валента, Д. Видера, В-Д. Гримм, М. Мюллер, Д. Риццо, Н.С. Сердюченко, В.Л. Фейгин, А. Хаверих, К. Шен, И. Шенфельд

Выпускающий редактор: Н.И. Ткачёва; **Верстка:** Ф.А. Игнащенко; **Корректор:** Т.Г. Паркани

2023/том 78/№4

Печатное периодическое издание «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16 сентября 1992 г. (Свидетельство о регистрации № 01574), перерегистрировано 27 марта 2020 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-78060).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписной индекс: в агентстве ООО «Урал-Пресс Округ» — 71488. Свободная цена.

Знаком информационной продукции не маркируется.

Адрес редакции: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

Издательство «ПедиатрЪ»: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помеш. № XLIX, офис 2–8,

Тел.: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly since 1946.

The journal is indexed in Scopus, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index (Web of Science).

Founders:

- Russian Academy of Sciences
- Federal Research Institute for Health Organization and Informatics
of Ministry of Health of the Russian Federation

SCOPUS:

- CiteScore 2021 — 0,6 (Q3)
- SJR 2021 — 0,12 (Q4)

Editor-in-chief: V.I. Starodubov

Deputy editor-in-chief: V.V. Beregovykh

Scientific editors: A.A. Kubanov, I.V. Maev, L.S. Kokov

Editorial secretary: I.A. Sklyanik

Editorial board:

V.G. Akimkin, S.A. Boytsov, N.I. Briko, O.M. Drapkina, A.M. Dygai, V.L. Feigin, E.Z. Golukhova, W-D. Grimm, A. Haverih, A.A. Kamalov, A.D. Kaprin, S.I. Kolesnikov, O.P. Kovtun, R.S. Kozlov, S.I. Kutsev, A.V. Lisitsa, A.D. Makatsariy, G.A. Melnichenko, M. Müller, L.S. Namazova-Baranova, M.A. Piradov, N.V. Pyatigorskaya, I.V. Reshetov, G. Rizzo, N.S. Serdyuchenko, V.I. Sergienko, K. Shen, Y. Shoenfeld, D.A. Sychev, V.A. Tutelyan, V.P. Chekhonin, M.V. Shestakova, R. Valenta, D. Widera, V.V. Zverev, K.A. Zykov

Editorial council:

A.I. Archakov, A.A. Baranov, Yu.V. Belov, E.K. Ginther, P.V. Glybochko, A.M. Egorov, A.V. Karaulov, A.A. Kubatiev, S.A. Lukyanov, A.I. Martynov, E.L. Nasonov, G.T. Sukhikh, O.O. Yanushevich

Publishing editor: Tkacheva N.I.; **Designer:** Ignashchenko F.A.; **Proof-reader:** Parkani T.G.

2023 / 78 (4)

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИ № ФС77-78060. Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference to the journal «Annals of The Russian Academy of Medical Sciences»

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Ural-Press Okrug — 71488. Free price. Not marked with content sign.

Editorial Office: 11, Dobrolubov str., Moscow, 127254

Publisher «Paediatrician»: Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1 Vavilova Str., 2nd floor, 117335, Moscow, Russian Federation,

Phone: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Printed at LLC United Printing Complex

7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow, tel.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ**

- Е.Д. Кириллова, В.В. Муравьева, Е.Л. Исаева,
А.В. Скоробогатый, К.Н. Жигалова, А.А. Козлова,
Т.В. Припутневич, Г.Е. Чернуха*
Особенности микробиоты кишечника у пациенток
с синдромом поликистозных яичников **269**

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ**

- А.Э. Карамова, А.А. Воронцова, О.А. Образцова,
Е.Р. Никонорова, А.А. Никоноров, Д.Г. Дерябин,
А.А. Кубанов*
Цитокины крови при псориазе: связь
с клиническими индексами тяжести заболевания
и наличием псориатического артрита **281**
- Н.Н. Потехаев*
Атопический дерматит vs. экзема.
История терминологии **289**

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ**

- А.М. Чернявский, А.Г. Едемский, О.Я. Васильцева,
Е.Н. Кливер, Д.С. Гранкин, Д.А. Сибота, А.Б. Романов*
Хроническая тромбоэмболическая легочная
гипертензия: эпидемиология, диагностика,
лечение — современное состояние проблемы **297**
- Г.В. Марданыян, Ш.Г. Чаргазия, К.А. Кур-ипа,
Р.С. Поляков, М.В. Пурецкий, А.А. Пиркова, Г.С. Власко,
С.О. Попов, С.А. Абугов*
Оптимальная проекция имплантации
самораскрывающихся транскатетерных
аортальных клапанов **305**

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕДИАТРИИ**

- Г.Ш. Туфатулин, Ю.К. Янов, С.А. Артюшкин,
В.В. Дворянчиков*
Протокол педиатрического слухопротезирования,
основанный на индивидуализации параметров
настройки слуховых аппаратов **314**

**OBSTETRICS AND GYNECOLOGY:
CURRENT ISSUES**

- E.D. Kirillova, V.V. Muravieva, E.L. Isaeva,
A.V. Skorobogatiy, K.N. Zhigalova, A.A. Kozlova,
T.V. Priputnevich, G.E. Chernukha*
Features of the Gut Microbiota in Patients with
Polycystic Ovary Syndrome

**DERMATOVENEROLOGY:
CURRENT ISSUES**

- A.E. Karamova, A.A. Vorontsova, O.A. Obratsova,
E.R. Nikonorova, A.A. Nikonorov, D.G. Deryabin,
A.A. Kubanov*
Blood Cytokines in Psoriasis:
Association with Clinical Scores of the Disease Severity
and Psoriatic Arthritis **267**
- N.N. Potekaev*
Atopic Dermatitis vs. Eczema.
History of Terminology **289**

**CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR
SURGERY: CURRENT ISSUES**

- A.M. Chernyavskiy, A.G. Edemskiy, O.Y. Vasil'tseva,
E.N. Kliver, D.S. Grankin, D.A. Sirota, A.B. Romanov*
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension:
epidemiology, diagnosis, treatment — current state of
the problem **297**
- G.V. Mardanyan, S.G. Chargaziia, K.A. Kur-ipa,
R.S. Polyakov, M.V. Pureskiy, A.A. Pirkova, G.S. Vlasko,
S.O. Popov, S.A. Abugov*
Optimal Angiographic View
for Implantation of Self-Expanding Transcatheter
Aortic Valves **305**

**PEDIATRICS:
CURRENT ISSUES**

- G.Sh. Tufatulin, Yu.K. Yanov, S.A. Artyushkin,
V.V. Dvoryanchikov*
Paediatric amplification protocol,
based on individualization of the hearing aids' fitting
parameters **314**

*Г.А. Каркашадзе, Т.Ю. Гогберашвили,
Т.А. Константириди, Е.В. Кайтукова, Е.А. Вишнева,
М.А. Солошенко, Н.С. Сергеева, К.Е. Эфендиева,
Н.В. Устинова, А.В. Пашков, Е.В. Комарова,
О.М. Драккина, Р.Н. Шепель, К.С. Межидов,
Л.С. Намазова-Баранова*

Одномоментное популяционное исследование
распространенности легких когнитивных
нарушений у детей среднего школьного возраста

329

*G.A. Karkashadze, T.Yu. Gogberashvili,
T.A. Konstantinidi, E.V. Kaytukova, E.A. Vishneva,
M.A. Soloshenko, N.E. Sergeeva, K.E. Efendieva,
N.V. Ustinova, A.V. Pashkov, E.V. Komarova,
O.M. Drapkina, R.N. Shepel, K.S. Mezhidov,
L.S. Namazova-Baranova*

A Single-Stage Population-Based Study
of the Prevalence of Mild Cognitive Impairment
in Children of Secondary School Age

*А.Н. Сурков, А.А. Баранов, А.Л. Аракелян, Е.Е. Бессонов,
Н.В. Журкова, Д.А. Лабаш, М.И. Ивардава*

Нутритивная поддержка при болезнях накопления
гликогена: эволюция лечения и нерешенные
противоречия

348

*A.N. Surkov, A.A. Baranov, A.L. Arakelyan,
E.E. Bessonov, N.V. Zhurkova, D.A. Labash, M.I. Ivardava*

Nutritional Support in Glycogen
Storage Diseases: Evolution of Treatment
and Unresolved Contradictions

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИИ

SURGERY: CURRENT ISSUES

268

*Е.В. Фролова, Э.Х. Самсомян, С.И. Емельянов,
Д.Ю. Богданов, Р.А. Баширов*

Гастростомия: эволюция оперативной техники

356

*E.V. Frolova, E.Kh. Samsonyan, S.I. Emelianov,
D.Yu. Bogdanov, R.A. Bashirov*

Gastrostomy: Evolution of Surgical Techniques

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

EPIDEMIOLOGY: CURRENT ISSUES

*В.Г. Акимкин, К.Ф. Хафизов, Д.В. Дубоделов,
Е.М. Воронин, А.С. Черкашина, С.В. Углева,
Д.В. Стратулат, А.А. Самсонов*

Молекулярно-генетический мониторинг
и технологии цифровой трансформации
в современной эпидемиологии

363

*V.G. Akimkin, K.F. Khafizov, D.V. Dubodelov,
E.M. Voronin, A.S. Cherkashina, S.V. Ugleva,
D.V. Stratulat, A.A. Samsonov*

Molecular Genetic Monitoring
and Digital Transformation Technologies
in Modern Epidemiology

ЮБИЛЕИ

ANNIVERSARIES

И.В. Решетов, Н.В. Сергеева

К 85-летию академика
Ларисы Константиновны Мошетовой

370

I.V. Reshetov, N.V. Sergeeva

To the 85th Anniversary of Academician
Larisa Konstantinovna Moshetova

К 70-летию академика РАН
Николая Ивановича Брико

373

To the 70th Anniversary of Academician of the Russian
Academy of Sciences Nikolay Ivanovich Briko

Е.Д. Кириллова, В.В. Муравьева, Е.Л. Исаева,
А.В. Скоробогатый, К.Н. Жигалова,
А.А. Козлова, Т.В. Припутневич, Г.Е. Чернуха

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

Особенности микробиоты кишечника у пациенток с синдромом поликистозных яичников

Обоснование. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее распространенная эндокринопатия, ассоциированная с бесплодием и метаболическими нарушениями. Этиология и патогенез СПКЯ до конца не изучены. Имеются разноречивые данные о роли нарушений кишечной микробиоты (КМ) в генезе инсулинорезистентности и развитии СПКЯ. **Цель исследования** — провести сравнительный анализ состава КМ пациенток с СПКЯ и здоровых женщин, оценить связь различных групп микроорганизмов с маркерами хронического воспаления. **Методы.** Проведено одноцентровое одномоментное исследование с участием 148 женщин: 118 с СПКЯ и 30 соматически здоровых женщин в возрасте от 18 до 40 лет. Выполнены комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, оценка состава КМ методом культивации. **Результаты.** При СПКЯ выявлено снижение индекса видового богатства (Маргалефа) по сравнению со здоровыми женщинами. Отмечено статистически значимое снижение уровня колонизации *Bacteroides* (*B. vulgatus*, *B. eggerthii*, *B. caccae*), *Lactobacillus gasseri*, *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *Escherichia coli* (*E. coli*) и, напротив, увеличение популяции гамма-протеобактерий семейства *Enterobacteriaceae* и бета-протеобактерий порядка *Burkholderiales*, а также *Erysipelatoclostridium ramosum* по сравнению со здоровыми женщинами. Корреляционный анализ выявил отрицательную корреляцию бактерий родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* с IL-6, а также вида *E. coli* с IL-6 и C-реактивным белком у пациенток с СПКЯ. Положительная корреляция наблюдалась между уровнем IL-6 и титром бактерий вида *E. ramosum*. **Заключение.** Кишечная микробиота пациенток с СПКЯ характеризуется снижением видового богатства, усугубляющимся нарушением баланса микробных сообществ, ассоциированным с повышенными уровнями провоспалительных маркеров, по сравнению со здоровыми женщинами.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, микробиота кишечника, желудочно-кишечный тракт, хроническое субклиническое воспаление, СРБ, IL-6

Для цитирования: Кириллова Е.Д., Муравьева В.В., Исаева Е.Л., Скоробогатый А.В., Жигалова К.Н., Козлова А.А., Припутневич Т.В., Чернуха Г.Е. Особенности микробиоты кишечника у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Вестник РАМН.* 2023;78(4):269–280. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn6442>

269

E.D. Kirillova, V.V. Muravieva, E.L. Isaeva, A.V. Skorobogatiy, K.N. Zhigalova,
A.A. Kozlova, T.V. Pripitnevich, G.E. Chernukha

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Moscow, Russian Federation

Features of the Gut Microbiota in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Background. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy associated with infertility and metabolic disorders. The etiology and pathogenesis of PCOS are not fully understood. The role of gut microbiota (GM) disorders in the genesis of insulin resistance and in the development of PCOS is ambiguous. **Aims** — to compare the GM of patients with PCOS and healthy women, to evaluate the relationship of various groups of microorganisms with markers of chronic inflammation. **Methods.** A single-center cross-sectional study was conducted involving 148 women: 118 with PCOS and 30 somatically healthy women aged 18–40 years. A comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination was performed, as well as an assessment of the composition of the GM using the cultural analysis method. **Results.** In PCOS, a decrease in the GM diversity Margalef index was revealed compared to healthy women. A statistically significant decrease in the level of colonization of *Bacteroides* (*B. vulgatus*, *B. eggerthii*, *B. caccae*), *Lactobacillus gasseri*, *Lacticaseibacillus rhamnosus*, *Escherichia coli* (*E. coli*) and, on the contrary, an increase in the population of gamma-proteobacteria of the family *Enterobacteriaceae* and beta-proteobacteria of the order *Burkholderiales*, as well as *Erysipelatoclostridium ramosum* (*E. ramosum*), compared with healthy women. Correlation analysis revealed a negative correlation of bacteria of the genera *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* with IL-6, as well as *E. coli* with IL-6 and C-reactive protein in patients with PCOS. A positive correlation was observed between the level of IL-6 and the abundance of bacteria of the species *E. ramosum*. **Conclusions.** The GM of PCOS patients is characterized by a decrease in Margalef diversity index, aggravated by the imbalance in microbial communities, accompanied by an increase in the levels of pro-inflammatory markers, compared with healthy women.

Keywords: polycystic ovary syndrome, BMI, gut microbiota, gastrointestinal tract, chronic low-grade inflammation, CRP, IL-6

For citation: Kirillova ED, Muravieva VV, Isaeva EL, Skorobogatiy AV, Zhigalova KN, Kozlova AA, Pripitnevich TV, Chernukha GE. Features of the Gut Microbiota in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(4):269–280. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn6442>

Обоснование

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее распространенная эндокринопатия, частота которой может достигать 20% [1]. Согласно Роттердамским критериям, СПКЯ диагностируется при наличии хотя бы двух из трех классических признаков: гиперандрогении, олиго-/ановуляции и поликистозных яичников по УЗИ. СПКЯ ассоциирован не только с нарушениями менструального цикла, гирсутизмом и бесплодием, но и с метаболическими нарушениями, в основе которых лежит инсулинорезистентность, а также хроническим субклиническим воспалением [2]. В последнее время в центре внимания исследователей находится вопрос о роли нарушений кишечной микробиоты (КМ) в генезе инсулинорезистентности и развитии СПКЯ. Первые исследования в этой области свидетельствовали о связи КМ с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и метаболическим синдромом [3–5]. Наиболее изучена связь КМ с ожирением, СД2 и метаболическим синдромом. Обнаружено снижение количества *Firmicutes* и *Clostridium* у больных метаболическим синдромом по сравнению со здоровыми людьми, а также увеличение количества жировой ткани у стерильных мышей после пересадки КМ от мышей с ожирением [6].

В 2012 г. К. Tremellen и К. Pearce предложили теорию, согласно которой дисбиоз КМ, возникший вследствие погрешностей в диете, может приводить к дисфункции кишечного барьера и эндотоксемии с последующим развитием хронического субклинического воспаления, инсулинорезистентности и гиперандрогении, характерной для СПКЯ [7]. В дальнейшем подтверждение этой теории получено как на мышиных моделях, так и у людей [8–11]. Однако результаты исследований немногочисленны и противоречивы.

Дискуссионным является вопрос о возможности коррекции эндокринно-метаболических нарушений при СПКЯ путем влияния на состав КМ. В литературе обсуждается по-

тенциальная роль метформина, пробиотиков и трансплантации КМ от здоровых доноров в терапии СПКЯ [12].

Все это определяет целесообразность поиска новых звеньев патогенеза и совершенствования подходов к терапии СПКЯ.

Цель исследования — провести сравнительный анализ состава КМ пациенток с СПКЯ и здоровых женщин, оценить связь различных групп микроорганизмов с маркерами хронического воспаления.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное исследование. В исследование включено 118 женщин с СПКЯ (основная группа) и 30 здоровых женщин (группа сравнения), сопоставимых по возрасту и индексу массы тела (ИМТ) (рис. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения в основную группу:

- возраст от 18 до 40 лет;
- СПКЯ, диагностированный по Роттердамским критериям 2003 г.;
- наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения в основную группу:

- тяжелые соматические заболевания;
- системные аутоиммунные заболевания;
- прием гормональной и антибактериальной терапии менее чем за 3 мес до включения в исследование.

Критерии включения в группу сравнения:

- возраст от 18 до 40 лет;
- отсутствие признаков СПКЯ;
- наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения в группу сравнения:

- наличие минимум одного из трех Роттердамских критериев СПКЯ 2003 г.;

270

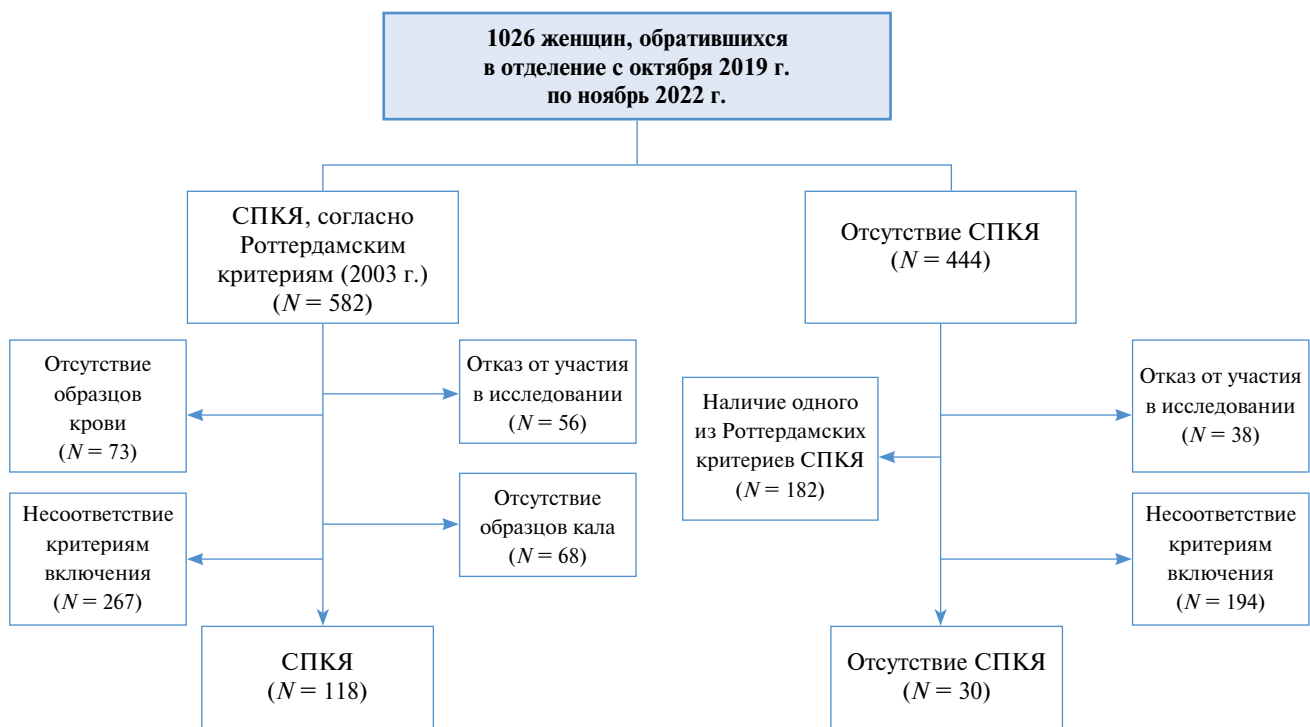


Рис. 1. Блок-схема отбора участников исследования

- тяжелые соматические заболевания;
- системные аутоиммунные заболевания;
- прием гормональной и антибактериальной терапии менее чем за 3 мес до включения в исследование.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование продолжалось с 2019 по 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем участницам проведено общее клинико-анамнестическое обследование с расчетом ИМТ (вес/рост²). С целью постановки диагноза, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, проводилось исследование гормонального профиля на 2–3-й день менструального цикла и УЗИ органов малого таза на 5–7-й день менструального цикла [13]. Всем участницам проводились определение содержания С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей (TNF-α) в сыворотке крови и оценка состава КМ.

Анализ в подгруппах

Сравнение состава КМ проводилось между основной группой — пациентки с СПКЯ и группой сравнения — здоровые женщины, сопоставимые по возрасту и ИМТ.

Методы регистрации исходов

Определение содержания IL-1β, IL-6 и TNF-α в образцах сыворотки периферической крови выполнялся методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Россия) и планшетного спектрофотометра Infinity F50 TECAN. Исследование СРБ проводили турбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе ВА-400 (Biosystems, Испания).

Оценка состава КМ проводилась культуральным методом с использованием элементов культуromики, позволяющей выделять максимально возможное количество микроорганизмов, и их последующей идентификацией методом матрично-активированной лазерной десорбционно/ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS).

При проведении исследования участники не принимали препараты, способные повлиять на микробиоту: противодиарейные, потивогельминтные, антибиотки (в течение последних 3 мес), слабительные, нестероидные противовоспалительные препараты, лечебные и очищающие клизмы. Отбиралась проба кала после естественной дефекации, исключая попадание мочи в биоматериал. Критерием включения в исследование были женщины с оформленным или кашицеобразным характером кала, без признаков диареи. Кал собирали в предварительно подготовленную сухую чистую емкость на стерильный лист бумаги, откуда отбирался образец кала в стерильный пластиковый контейнер в количестве 8–10 см³ (~2 чайные ложки) при помощи специальной «ложки» встроенной в крышку контейнера. Учитывая присутствие строгих анаэробов в биообразце, контейнер с неплотно закрытой крышкой помещался в пластиковый пакет с газогенерирующим составом для создания анаэробноза (AnaeroGen, Termo Scientific) в соответствии с инструкцией. Биоматериал

доставлялся в лабораторию в короткие сроки (не позднее 2 ч после сбора фекалий).

В основе культурального исследования использован метод изучения микробиоты просвета толстой кишки, разработанный В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед [14]. Сущность метода заключается в мерном посеве 10-кратных разведений кала в физиологическом растворе на универсальные, селективные и дифференциально-диагностические среды, позволяющие выделить чистые культуры микроорганизмов и определить количество каждого вида в 1 г биологического материала. Из образцов кала отщипывали 1 г на аналитических весах, добавляли 9 мл физиологического раствора, получая исходное разведение материала (10⁻¹), гомогенизировали в течение 5–10 мин с помощью вихревого смесителя, затем готовили ряд 10-кратных разведений в стерильном физиологическом растворе от 10⁻² до 10⁻⁹. Из полученных разведений производили посев 0,1 мл суспензии в чашки Петри с агаризованными питательными средами и растирали стерильным шпателем от большего разведения к меньшему.

Для работы с облигатными анаэробами сразу после доставки в лабораторию биоматериал помещали в анаэробный бокс, из середины образца отбирали его часть, взвешивали, готовили серию 10-кратных разведений в прередуцированном физиологическом растворе и проводили посев в условиях анаэробного бокса.

Для выделения факультативно-анаэробных и аэробных бактерий использовали колумбийский кровяной агар, хромогенную среду Brilliance, сальмонелла-шигелла-агар, декстрозный агар, среду для выявления и дифференциации *Streptococcus agalactiae* (CHROMagar, Франция), маннит-солевой агар (Himedia, Индия), энтерококковый агар, агар Эндо (ФГУН «ГНЦ ПМБ», Россия) и для грибов — агар Сабуро (Oxoid, Великобритания). Лактобациллы культивировали на лактобакагаре (ФГУН «ГНЦ ПМБ», Россия). Облигатные анаэробы выделяли на прередуцированном агаре Шедлера с необходимыми добавками, основном агаре для анаэробов, железосульфитном агаре, перфрингенс агаре, селективном агаре для *Clostridium difficile* (Oxoid, Великобритания). Бифидобактерии культивировали на агаре для бифидобактерий (Himedia, Индия).

Для культивирования микроаэрофилов использовали CO₂-инкубатор (Joan, Франция) (концентрация CO₂ — 5%). Строгие анаэробы выращивали в анаэробном боксе (Whitley DG 250 Anaerobic Workstation, Великобритания) в атмосфере трехкомпонентной газовой смеси (N₂ — 80%; CO₂ — 10%; H₂ — 10%). Грибы инкубировали в термостате при 30 °С в течение 5 дней. Идентифицировали микроорганизмы методом MALDI-TOF MS с помощью масс-спектрометра AutoFlex III с программным обеспечением Maldi BioTyper (Bruker Daltonics, Германия), версия 4.0. Микроорганизм считали идентифицированным до вида с высокой степенью вероятности при значениях SCORE ≥ 2,0. У трудноидентифицируемых культур (значение SCORE < 2,0) проводили секвенирование участка гена 16S рРНК. ДНК культур выделяли с использованием набора реагентов для выделения ДНК «Проба-ЦиТо» («ДНК-технология», Россия). После культивирования проводили подсчет количества каждого вида микроорганизма (с учетом видовой идентификации) в 1 г биоматериала по числу колоний, выросших на питательных средах, с пересчетом на количество посевного материала и степени его разведения по формуле

$$M = P \times 10^{n+1},$$

где M — число микроорганизмов в 1 г биологического материала пациента; P — число колоний; n — разведение.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол заседания № 8 от 31 октября 2019 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS (IBM Statistical Package for the Social Sciences, версия 21). Для количественных показателей рассчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), медиана (Me), интерквартильный размах ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$). Для качественных и порядковых показателей — частоты (%). Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M (SD)$, параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, — в формате $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$. Для нахождения различий между группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали критерий ANOVA (для нескольких групп) и затем применяли попарное сравнение групп с помощью t -критерия Стьюдента для двух независимых выборок. В случае неподтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрические методы Краскела–Уоллиса (для нескольких групп) и затем осуществляли попарное сравнение групп с помощью метода U -критерия Манна–Уитни для несвязанных совокупностей.

Для оценки видового богатства рассчитывался индекс Маргалефа по формуле

$$D_Mg = (S - 1) / \ln N,$$

где S — число выявленных видов; N — общее число особей всех S видов.

Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними использовали метод Хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность.

Корреляционный анализ проводился с помощью метода Пирсона (для нормально распределенных параметров). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Клиническая характеристика участниц исследования представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

Результаты изучения КМ обследуемых женщин показали, что большинство микроорганизмов среди царства прокариот относилось к четырем типам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. У пациенток с СПКЯ (см. рис. 1) среди *Firmicutes* встречались микроорганизмы 23 родов, при этом наиболее часто — *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Clostridium* и *Veillonella*. В составе *Actinobacteria* были микроорганизмы 15 родов с доминированием по частоте выделения *Bifidobacterium* и *Corynebacterium*. Тип *Proteobacteria* включал 22 рода, среди которых чаще обнаруживали бактерии родов *Escherichia*, *Klebsiella* и *Citrobacter*. Среди *Bacteroidetes* встречались микроорганизмы 6 родов с преобладанием по частоте выделения 3 родов: *Bacteroides*, *Parabacteroides* и *Prevotella*. Реже встречались микроорганизмы двух типов, принадлежащие к царству *Fungi*: *Ascomycota* (11 родов), в том числе грибы рода *Candida*, и *Basidiomycota* (3 рода).

У здоровых женщин КМ представлена микроорганизмами тех же четырех типов. Среди *Firmicutes* встречались микроорганизмы 11 родов, наиболее часто — *Enterococcus*, *Lactobacillus* и *Clostridium*, среди *Actinobacteria* — 6 родов с доминированием по частоте выделения *Bifidobacterium* и *Corynebacterium*. Тип *Proteobacteria* включал 7 родов, среди которых чаще обнаруживали *Escherichia* и *Klebsiella*, тип *Bacteroidetes* — 5 родов с преобладанием *Bacteroides* и *Prevotella*.

Суммарно выделены микроорганизмы 51 семейства, 80 родов и 320 видов. На рис. 2 представлен состав основных флотипов КМ у пациенток с СПКЯ, на рис. 3 — у здоровых женщин.

По результатам культурального исследования проведено сравнение видового богатства в группах СПКЯ и сравнение с помощью индекса Маргалефа. Выявлено статистически значимо более высокое видовое богатство в группе сравнения (4,3 (3,5; 5,6)) в отличие от пациенток с СПКЯ (3,0 (2,4; 3,9)) (рис. 4).

Сравнительный анализ наиболее часто встречаемых групп микроорганизмов в составе КМ у пациенток с СПКЯ и в группе сравнения представлен на рис. 5.

Установлено, что в отличие от группы сравнения при СПКЯ частота встречаемости энтеробактерий, кроме

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациенток с синдромом поликистозных яичников и группы сравнения

Показатель	Значение показателя в группах		
	СПКЯ (n = 118)	Группа сравнения (n = 30)	p-значение
Возраст, лет	25,2 (5,6)*	27,1 (6,4)*	>0,05
ИМТ, кг/м ²	24,2 (5,1)*	24,5 (5,0)*	>0,05
Избыточная масса тела, абс. (%)	19 (16,1)	5 (16,7)	>0,05
Ожирение, абс. (%)	19 (16,1)	6 (20,0)	>0,05
Аменорея, абс. (%)	22 (18,6)	0	0,005
Олигоменорея, абс. (%)	96 (81,4)	0	<0,001
Биохимическая гиперандрогения, абс. (%)	90 (76,3)	0	<0,001

Примечание. * — $M (SD)$. СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ИМТ — индекс массы тела.

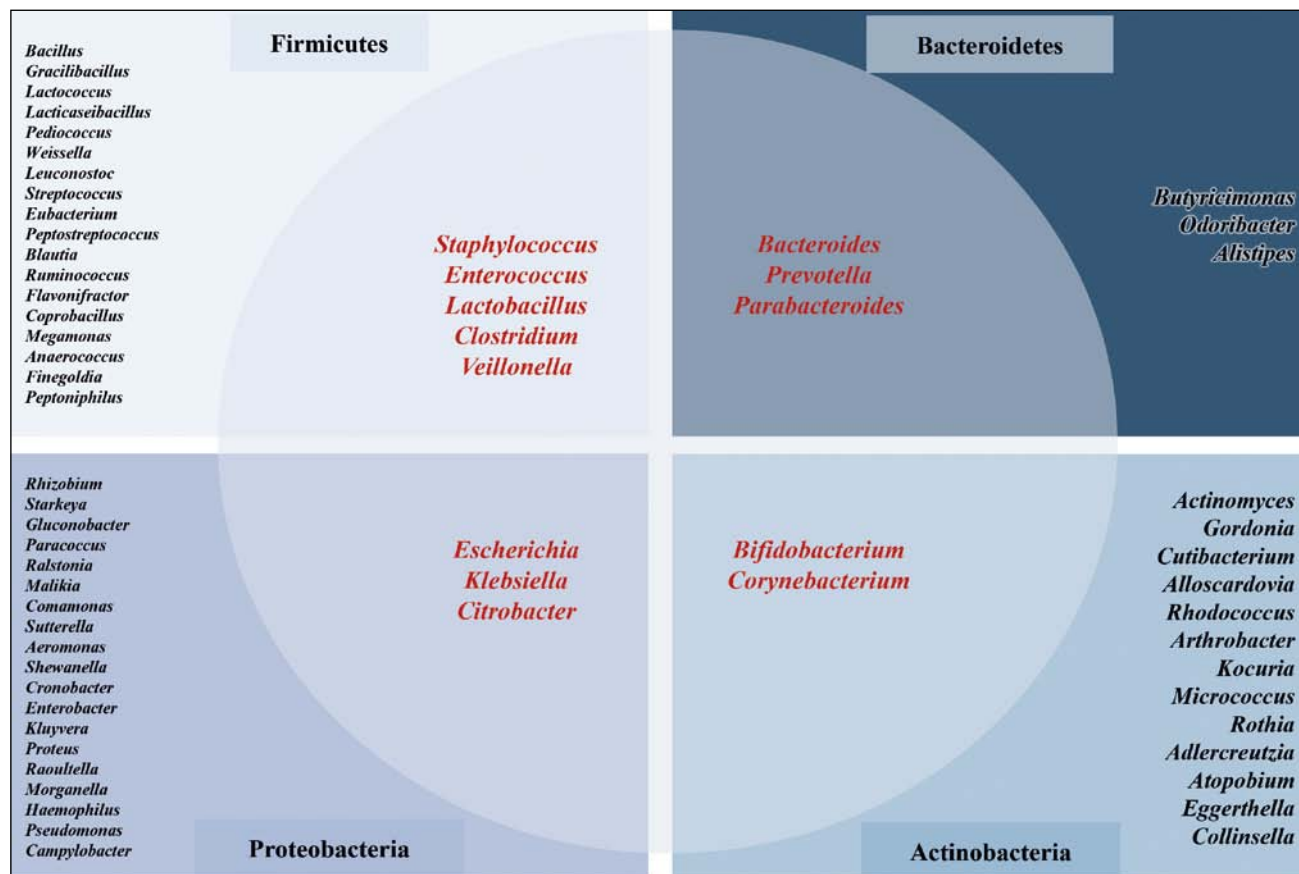


Рис. 2. Состав микробиоты кишечника у женщин с синдромом поликистозных яичников

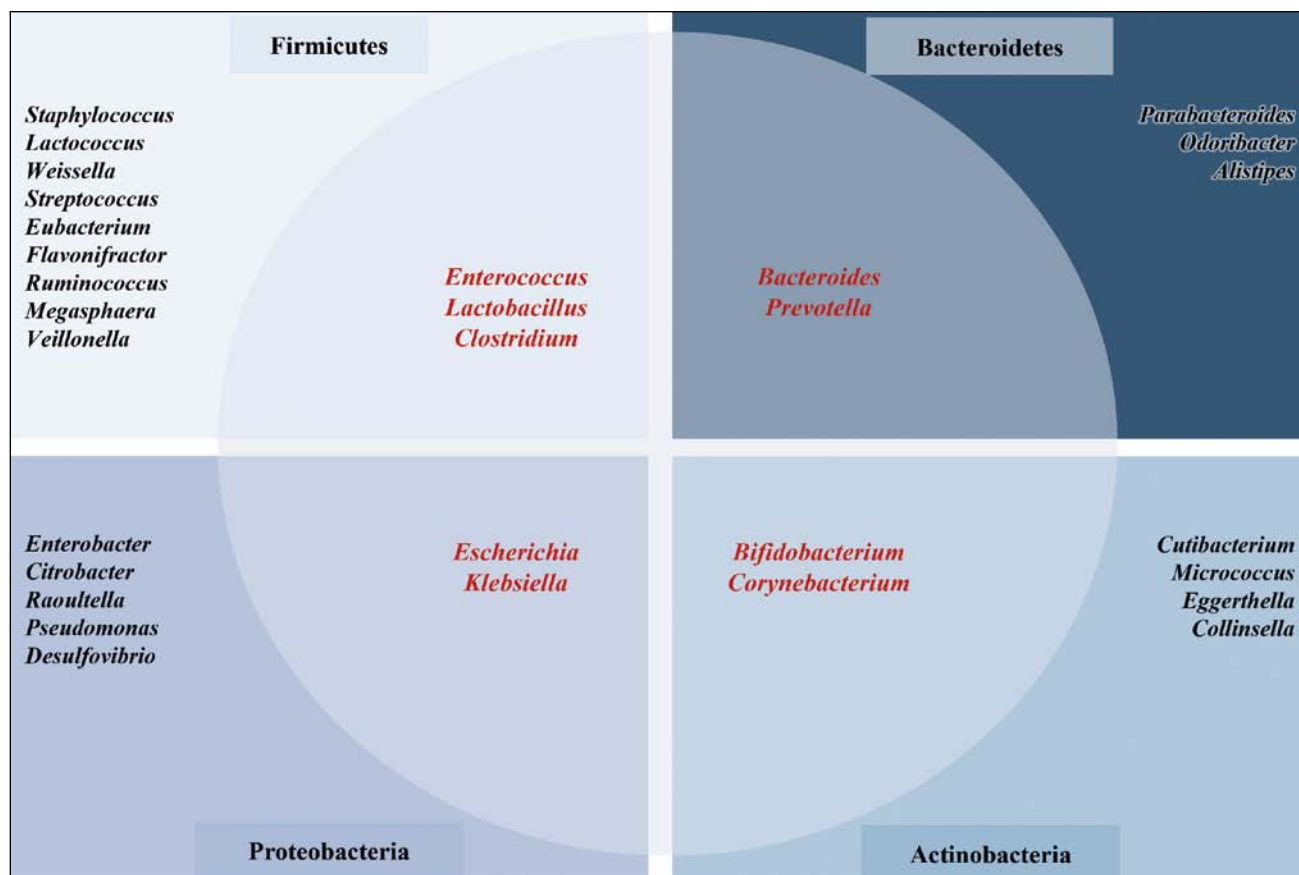
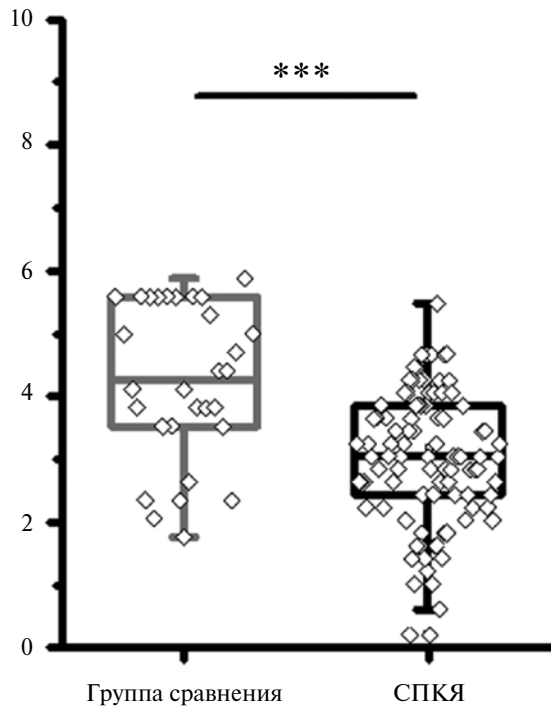


Рис. 3. Состав микробиоты кишечника у здоровых женщин



274

Рис. 4. Видовое богатство кишечной микробиоты у пациенток с синдромом поликистозных яичников и в группе сравнения (индекс Маргалефа)

Примечание. *** p -value < 0,001, тест Манна–Уитни.

Escherichia coli (*E. coli*) (гамма-*Proteobacteria*), стрептококков, энтерококков, стафилококков (*Staphylococcus aureus* и коагулазоотрицательных), кластридий (тип *Firmicutes*), а также микроскопических грибов была выше. Напро-

тив, у здоровых женщин наблюдалась большая частота выделения бифидобактерий (тип *Actinobacteria*), лактобацилл (тип *Firmicutes*), кишечной палочки (тип гамма-*Proteobacteria*), бактероидов (тип *Bacteroidetes*) и прочих облигатных анаэробов. Однако статистически значимые отличия касались прочих энтеробактерий (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*) ($p = 0,012$), *Enterococcus* ($p = 0,02$) и грибов ($p = 0,02$), которые в 1,5–2,0 раза чаще встречались при СПКЯ, а также вида *E. coli* ($p = 0,002$) и рода *Lactobacillus* ($p = 0,005$), частота встречаемости которых была в 1,5 раза выше в группе сравнения.

Результаты оценки качественного и количественного состава КМ обобщены на тепловой карте (рис. 6).

Из тепловой карты следует, что в составе КМ у пациенток с СПКЯ в отличие от группы сравнения выявлено статистически значимое повышение частоты встречаемости условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), относящихся к порядку *Burkholderiales* ($p = 0,033$) (преимущественно *Sutterella* и *Comamonas*), энтеробактерий, за исключением *E. coli* (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*) ($p = 0,012$) и *Enterococcus* ($p = 0,02$). Более низкая частота встречаемости была отмечена у представителей рода *Parabacteroides* ($p = 0,01$), *Veillonella* ($p = 0,01$), *Escherichia* ($p = 0,002$) и *Lactobacillus* ($p = 0,005$) при СПКЯ в отличие от группы сравнения. У пациенток с СПКЯ также обнаружено повышение численности представителей семейства *Enterobacteriaceae*, отличных от *E. coli*, (6 (6,0; 6,8) и 4,5 (3,7; 5,3), $p = 0,043$). Кроме того, при СПКЯ статистически значимо более высокая степень обсемененности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечена для рода *Erysipelatoclostridium* ($p = 0,004$). В группе сравнения отмечены более высокие титры бактерий из группы комменсалов — родов *Bacteroides*, *Lactobacillus* и *Escherichia* по сравнению с пациентками с СПКЯ (табл. 2).

Более детальный количественный анализ состава КМ показал статистически значимые отличия в уровнях

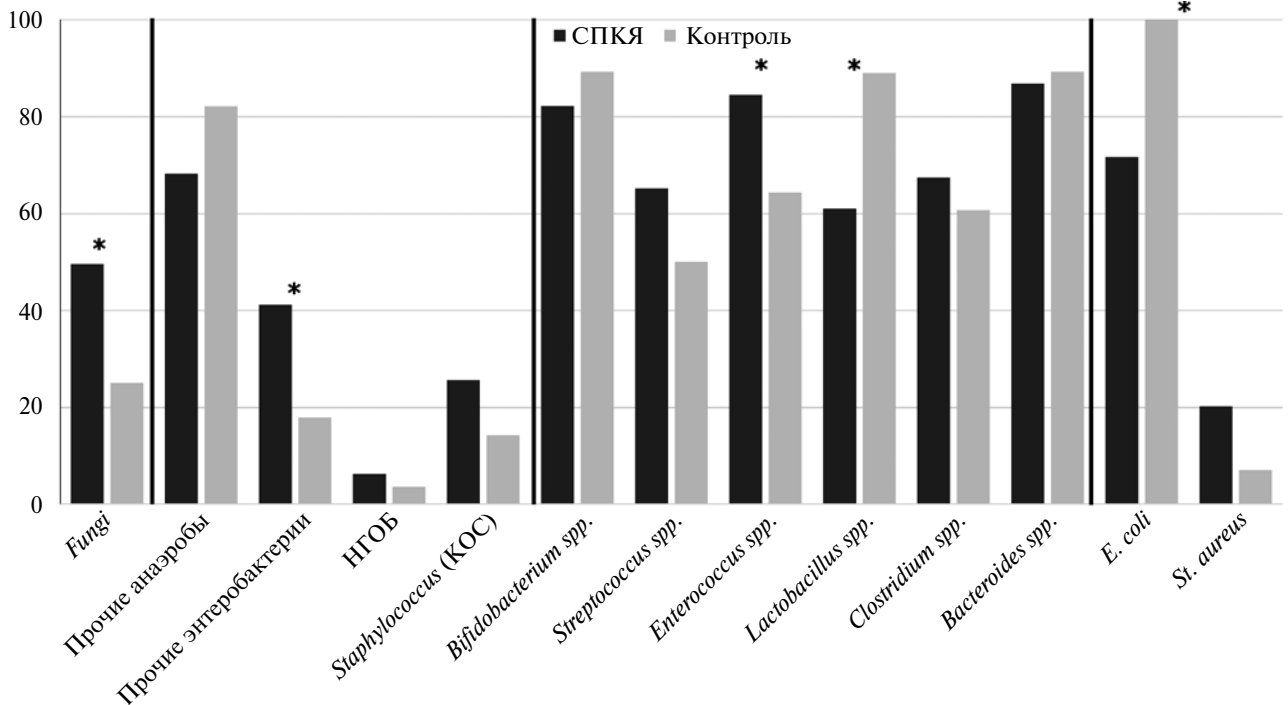


Рис. 5. Частота встречаемости основных групп микроорганизмов у пациенток с синдромом поликистозных яичников и в группе сравнения

Примечание. * p < 0,05, Хи-квадрат; СПКЯ — синдром поликистозных яичников; НГОБ — неферментирующие грамотрицательные бактерии; КОС — коагулазоотрицательные стафилококки.

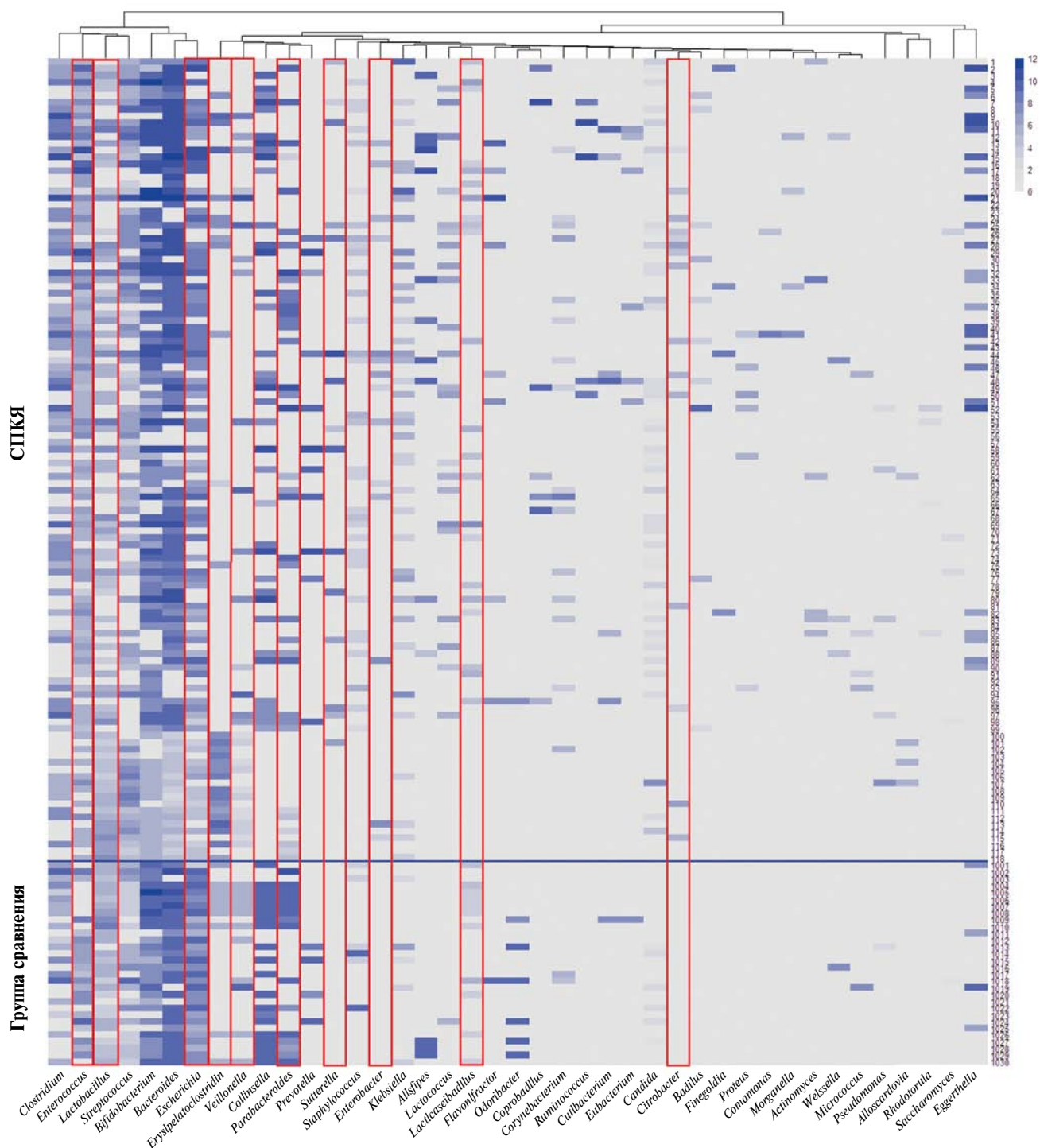


Рис. 6. Тепловая карта состава кишечной микробиоты пациенток с синдромом поликистозных яичников и здоровых женщин

Примечание. СПКЯ — синдром поликистозных яичников; КМ — кишечная микробиота. Представлено графическое изображение количественного и качественного состава КМ пациенток с СПКЯ и здоровых женщин. Каждая тонкая горизонтальная линия представляет собой состав КМ у одной женщины (титр микроорганизмов в lg КОЕ/г обозначен цветом).

колонизации ЖКТ для некоторых видов функционально значимых микроорганизмов — продуцентов ферментов и короткоцепочечных жирных кислот (см. табл. 2). При СПКЯ это проявлялось в снижении колонизационных показателей бактерий, представляющих часть КМ, в том числе микроорганизмов, играющих важную роль в поддержании клеточного гомеостаза макроорганизма или в реализации механизмов воспаления.

При сравнении уровня колонизации ЖКТ облигатными анаэробами обнаружено, что среди 15 видов

семейства *Bacteroidaceae* в группе пациенток с СПКЯ отмечено статистически значимое снижение количественных показателей для таких видов, как *Bacteroides vulgatus* ($p = 0,029$), *Bacteroides eggerthii* ($p = 0,001$), *Bacteroides caccae* ($p = 0,006$). Выявлено снижение количества *E. coli* ($p < 0,001$) в отличие от группы сравнения. Кроме того, на фоне общего снижения количества бактерий семейства *Lactobacillaceae* отмечалось значительное снижение титров двух видов — *L. gasseri* ($p = 0,01$) и *L. rhamnosus* ($p = 0,043$). Напротив, статистически значимо бо-

Таблица 2. Статистически значимые отличия количественных показателей бактерий у пациенток с синдромом поликистозных яичников и здоровых женщин

Микроорганизм	Количество бактерий (медиана (ИКР), lg КОЕ/г)		p-value
	Пациентки с СПКЯ	Группа сравнения	
<i>Erysipelatoclostridium ramosum</i>	8 (7,0; 8,3)	6 (6,0; 6,0)	0,004
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (6,0; 8,0)	5 (4,5; 6,0)	0,034
<i>Escherichia coli</i>	7 (7,0; 9,0)	8 (7,3; 9,8)	<0,001
<i>Bacteroides caccae</i>	9 (8,0; 10,0)	10 (9,3; 10,0)	0,006
<i>Bacteroides eggerthii</i>	9 (9,0; 10,5)	10 (10,0; 10,0)	<0,001
<i>Bacteroides vulgatus</i>	9 (8,0; 10,5)	10 (8,5; 11,0)	0,03
<i>Lactobacillus gasseri</i>	5 (5,0; 6,0)	6 (5,5; 6,0)	0,01
<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i>	4 (4,0; 4,8)	5 (4,25; 6,0)	0,043

Примечание. СПКЯ — синдром поликистозных яичников.

лее высокая степень обсемененности ЖКТ отмечена для *Erysipelatoclostridium ramosum* (*E. ramosum*) ($p = 0,004$) и *Staphylococcus aureus* ($p = 0,034$).

В рамках данного исследования проведена оценка показателей провоспалительных маркеров в сыворотке крови. Уровни IL-6, TNF-α и СРБ у пациенток с СПКЯ (соответственно 1,2 (0,8; 2,0); 0,7 (0,2; 1,2); 4,8 (3,2; 5,8)) были значительно выше, чем в группе сравнения (соответственно 0,5 (0,2; 0,8); 0,2 (0,1; 0,6); 3,7 (3,1; 4,1)),

$p < 0,05$. Уровни IL-1 при СПКЯ (0,6 (0,6; 0,8)) не отличались от группы сравнения (0,6 (0,6; 0,7)), $p > 0,05$.

По результатам корреляционного анализа выявлена отрицательная корреляция бактерий родов *Lactobacillus* ($r = -0,3$; $p = 0,026$), *Bifidobacterium* ($r = -0,4$; $p = 0,001$), *Bacteroides* ($r = -0,3$; $p = 0,006$) с IL-6; вида *E. coli* — с IL-6 ($r = -0,3$; $p = 0,013$) и СРБ ($r = -0,3$; $p = 0,045$). Положительная корреляция наблюдалась между уровнем IL-6 и титром бактерий вида *E. ramosum* ($r = 0,3$; $p = 0,023$) (рис. 7).

276

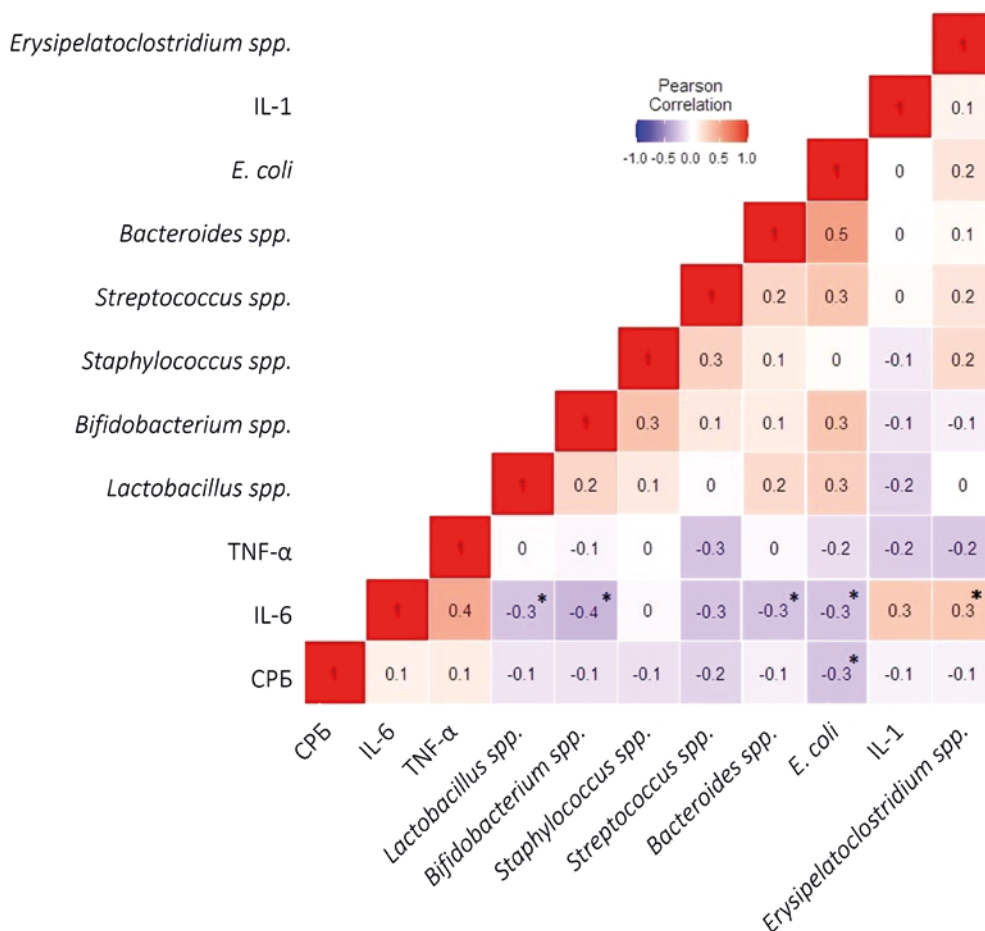


Рис. 7. Результаты корреляционного анализа количественного состава кишечной микробиоты и маркеров хронического воспаления

Примечание. Указан коэффициент корреляции, * $p < 0,05$.

Обсуждение

Кишечная микробиота является одним из важнейших регуляторов гомеостаза как кишечника, так и всего организма человека. Изменение состава КМ наблюдается и при воспалительных заболеваниях кишечника (язвенный колит, синдром раздраженного кишечника), и при метаболических нарушениях (ожирение и СД2). Синдром поликистозных яичников относится к числу заболеваний, которые проявляются метаболической дисфункцией, ассоциированной с повышенными рисками сердечно-сосудистых заболеваний и СД2. Литературные данные, касающиеся состава КМ при СПКЯ, немногочисленны и противоречивы. Наиболее часто можно встретить данные о снижении альфа-разнообразия КМ при ожирении и СПКЯ [15]. Полученные нами результаты, указывающие на статистически значимое снижение индекса Маргалефа при СПКЯ, свидетельствуют о снижении видового богатства КМ. Уменьшение оценочного индекса видового богатства микробного сообщества может быть связано с различными заболеваниями и свидетельствует о нарушении динамического равновесия в КМ, ассоциированного не только с сокращением численности видов, но и увеличением плотности популяции одного или нескольких видов микроорганизмов в ущерб другим видам.

Известно, что качественные и количественные изменения состава КМ могут приводить к метаболическим нарушениям — ожирению и инсулинорезистентности, предположительно за счет регуляции всасывания жиров и углеводов в толстом кишечнике [16]. Роль конкретных микроорганизмов в этих процессах широко дискутируется [17]. Так, некоторые данные свидетельствуют об увеличении соотношения бактерий типов *Firmicutes/Bacteroidetes* у мышей с ожирением по сравнению с худыми мышами, однако эти результаты не нашли однозначного подтверждения в исследованиях на людях [18].

В исследовании на мышинной модели СПКЯ, индуцированного летрозолом, обнаружено снижение численности родов *Bacteroides* [10], *Lactobacillus* и *Christensenella* [19] и более высокая — большинства видов порядка *Firmicutes*, включая семейства *Lachnospiraceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Ruminococcaceae* [10], *B. vulgatus* [20] и *Coprobacillus* spp. [19].

В нашей работе установлено, что в отличие от группы сравнения при СПКЯ частота встречаемости гамма-*Proteobacteria* (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*), стрептококков, энтерококков, стафилококков, клостридий (тип *Firmicutes*), а также микроскопических грибов была выше. Напротив, у здоровых женщин наблюдалась большая частота выделения бифидобактерий (тип *Actinobacteria*), лактобацилл (тип *Firmicutes*), кишечной палочки (гамма-*Proteobacteria*), бактероидов (тип *Bacteroidetes*) и прочих облигатных анаэробов. Аналогичные данные получены М.В. Яковлевой и соавторами, которые показали, что наличие метаболического синдрома усугубляет развитие дисбиотических нарушений КМ, в том числе связанных с увеличением частоты встречаемости факультативно-анаэробных УПМ, таких как *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Bacillus* spp., *Streptococcus* spp., *S. aureus*, *Neisseria* spp., на фоне снижения частоты встречаемости *Lactobacillus* spp., *Bacteroides* spp. и отсутствия *Bifidobacterium* spp. [21].

Известно, что представители рода *Bacteroides* составляют значительную часть КМ с доминированием в тол-

стом отделе ЖКТ [22]. Виды *Bacteroides* играют ключевую роль в поддержании цепочки пищевых взаимодействий микроорганизмов [23] и являются основными продуцентами короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике человека, в основном ацетата, пропионата и бутирата, обеспечивающих стабильность иммунной системы и гомеостаз кишечника [24].

В нашем исследовании показано, что у пациенток с СПКЯ на фоне тенденции к снижению частоты выделения представителей семейства *Bacteroidaceae* отмечено статистически значимое снижение количественных показателей в КМ для таких видов, как *B. vulgatus*, *B. eggerthii*, *B. caccae*, по сравнению с КМ здоровых женщин. Учитывая, что одной из основных функций бактероидов является поддержание пищевых взаимодействий микроорганизмов, можно полагать, что снижение их популяции может влиять на уровень колонизации ЖКТ другими функционально значимыми микроорганизмами, продуцентами короткоцепочечных жирных кислот, из группы труднокультивируемых микроорганизмов (*Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* и др.), которых мы не выделили в ходе нашего исследования. Нуун Юу You et al. показали, что численность этих микроорганизмов, ассоциирующихся со здоровым кишечником, можно увеличивать путем использования потенциальных возможностей *B. vulgatus* в качестве эндогенного модулятора в кишечнике. *B. vulgatus* SNUG 40005 снижал прибавку в весе и проницаемость кишечника у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров. Авторы считают, что *B. vulgatus* может быть многообещающим терапевтическим кандидатом в пробиотики при метаболических заболеваниях [25].

Выявленное в нашем исследовании снижение уровня колонизации ЖКТ *E. coli* у пациенток с СПКЯ свидетельствует о снижении продукции полезных ферментов и витаминов. В то же время выявленная большая частота обнаружения условно-патогенных гамма-протеобактерий семейства *Enterobacteriaceae* и бета-протеобактерий, относящихся к порядку *Burkholderiales*, а также большая их популяция в сочетании с нарушением проницаемости клеточной стенки ЖКТ могут приводить к повышенной продукции эндотоксина — липополисахарида (ЛПС). Принято считать, что у людей со здоровым кишечным эпителием ЛПС не проходит через кишечный барьер и максимальная концентрация ЛПС наблюдается в просвете кишечника, практически не проникая в кровоток [26]. Однако так называемая метаболическая эндотоксемия коррелирует с повышенной проницаемостью кишечника, на которую влияет нарушение состава КМ [27]. Липополисахарид, попадая в кровоток, взаимодействует с ЛПС-связывающим белком и мембраносвязанным рецептором CD14. Их комплекс взаимодействует с TLR4, влияя как на воспалительные сигнальные пути, так и на инсулиновые сигнальные пути [28, 29], что, в свою очередь, индуцирует NF-κB-опосредованное воспаление, связанное с развитием инсулинорезистентности.

В исследовании R.L. Young et al. показано, что ожирение характеризуется повышенной продукцией серотонина (5-гидрокситриптамиин, 5-НТ), синтезируемого в кишечнике энтерохромаффинными клетками из проксимального отдела тонкой кишки, что ассоциировано с метаболической дисфункцией [30]. Выделенный из кишечника 5-НТ, вероятно, является важным фактором патогенеза ожирения и инсулинорезистентности.

У пациенток с СПКЯ, по нашим данным, статистически значимо выше, чем у здоровых женщин, оказался уровень колонизации ЖКТ *E. ramosum* (*Clostridium ramosum*). A.D. Mandić et al. в экспериментах на мышях установили, что *E. ramosum* увеличивает синтез 5-НТ в кишечнике. Повышенный уровень 5-НТ регулирует экспрессию основных белков, участвующих в абсорбции жирных кислот в кишечнике *in vitro*, что позволяет предположить, что присутствие *E. ramosum* может способствовать абсорбции липидов в кишечнике и развитию ожирения [31].

В нашем наблюдении у пациенток с СПКЯ на фоне общего снижения численности бактерий семейства *Lactobacillaceae* отмечено статистически значимое уменьшение количественных показателей для двух видов — *L. gasseri* и *L. rhamnosus*. Одним из ключевых факторов развития инсулинорезистентности при СД2 является активация серинового фосфорилирования инсулинового рецептора под действием избытка жирных кислот, что приводит к нарушению функционирования специфических белков — переносчиков глюкозы в клетку (GLUT-4). В литературе имеются сообщения, что *L. gasseri* увеличивает экспрессию GLUT-4, а *Bifidobacterium lactis* улучшает транслокацию GLUT-4 в клетках и стимулирует инсулинопосредованное поглощение глюкозы тканями. Более того, *Bacteroides acidifaciens*, *L. gasseri*, *L. casei*, *A. muciniphila* увеличивают окисление жирных кислот, что приводит, с одной стороны, к снижению фосфорилирования инсулинового рецептора и увеличению его активности, а с другой — к снижению риска ожирения. Однако авторы отмечают, что количество данных бактерий у пациентов с СД2 по мере прогрессирования заболевания значительно снижается [32].

В исследованиях ряда авторов показано, что введение лактобацилл вида *L. rhamnosus* мышам с ожирением способствовало снижению массы тела, уровня глюкозы в крови, уменьшению признаков воспаления и выраженности эндотоксемии [33, 34].

Таким образом, полученные нами данные, касающиеся снижения уровня колонизации ЖКТ лактобациллами и возможного участия отдельных видов при метаболических нарушениях, ассоциированных с СПКЯ, согласуются с исследованиями других авторов.

В настоящее время ведется поиск альтернативных подходов к терапии ожирения, СД2, СПКЯ, в том числе с использованием пробиотических препаратов. В многочисленных клинических исследованиях достоверно показано, что *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus thermophilus* снижают уровень холестерина, глюкозы крови, артериального давления [35, 36]. Постоянно проводится поиск симбиотических видов микроорганизмов, перспективных для создания лекарственных средств на основе композиций штаммов — кандидатов в пробиотические препараты с целью профилактики и лечения этих заболеваний.

Известно, что хроническое субклиническое воспаление, связанное с ожирением, ухудшает чувствительность к инсулину за счет активации N-концевой киназы с-Jun и сигнальных путей ядерного фактора каппа В, что впоследствии увеличивает высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа и IL-6 [37]. Косвенным доказательством взаимосвязи полученных в нашем исследовании нарушений состава КМ с СПКЯ являются результаты корреляционного анализа между уровнем колонизации ЖКТ группами микроор-

ганизмов, по которым получена статистически значимая разница в сравнении с здоровыми женщинами, и маркерами хронического воспаления, наблюдаемого при СПКЯ.

Однако СПКЯ является полигенным эндокринным расстройством, что подтверждается распространенностью метаболических нарушений при данной патологии. Наличие хронического субклинического воспаления у пациенток с СПКЯ может быть связано не только с нарушением липидного обмена, но также с уровнем циркулирующих андрогенов (гиперандрогения), с инсулинрезистентностью и некоторыми другими факторами. Это, безусловно, осложняет возможность оценки взаимосвязи КМ с хроническим субклиническим воспалением при СПКЯ. В нашем исследовании мы не ставили целью получить дифференцированный ответ о роли каждого фенотипического признака СПКЯ в развитии хронического субклинического воспаления и связи с КМ, также целью настоящего исследования не было выявление изменений и корреляций, специфичных для данной патологии. Наша работа предполагала получение данных о составе КМ и его связи с маркерами хронического воспаления в общей когорте женщин с верифицированным диагнозом СПКЯ и здоровых женщин, что поможет выявить различия в группах сравнения, которые могут быть более детально изучены в последующих исследованиях с другим дизайном и использованием дополнительной группы сравнения — без СПКЯ, но с очагом потенциального хронического воспаления.

Ограничения исследования

В представленном нами материале не проводилось деление пациентов на подгруппы в зависимости от фенотипов СПКЯ, имеющих тесную связь с гормональным фоном, что не позволило нам проследить специфические линейные корреляции между КМ и уровнем сывороточных гормонов. Данное исследование было направлено на изучение изменений КМ в общей когорте женщин с верифицированным диагнозом СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами, наличия у них хронического субклинического воспаления и корреляции маркеров воспаления с КМ. Однако, учитывая, что СПКЯ — полигенное эндокринное расстройство, ввиду особенностей дизайна исследования не представляется возможным оценить специфичность выявленных изменений, что дает основание для проведения дальнейших исследований в данной области.

Заключение

Таким образом, КМ пациенток с СПКЯ характеризуется снижением видового богатства, о чем свидетельствует снижение индекса Маргалефа. В видовом составе КМ при СПКЯ отмечается нарушение баланса микробных сообществ, выражающееся в снижении колонизационных показателей комменсальной составляющей просветной КМ, играющей важную роль в поддержании клеточного гомеостаза макроорганизма, и повышении частоты обнаружения и генерации УПМ, ассоциированном с хроническим субклиническим воспалением.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Разработка ком-

плексного подхода к диагностике гормонально-ассоциированных заболеваний и нарушений функционального состояния эндометрия на основе изучения микробиоты», 122020900123-4.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Е.Д. Кириллова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; В.В. Мура-

вьева — сбор и обработка материала, написание текста; Е.Л. Исаева — сбор и обработка материала; А.В. Скоробогатый — сбор и обработка материала; К.Н. Жигалова — сбор и обработка материала; А.А. Козлова — сбор и обработка материала, написание текста; Т.В. Припутневич — концепция и дизайн исследования, редактирование; Г.Е. Чернуха — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Deswal R, Narwal V, Dang A, et al. The Prevalence of polycystic ovary syndrome: a brief systematic review. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(4):261–271. doi: https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_95_18
- Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2453–2455. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7580>
- Flint HJ. Obesity and the gut microbiota. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45 Suppl:S128–S132. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31821f44c4>
- Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota co-evolve with insulin resistance? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(5):483–490. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328348c06d>
- Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489(7415):242–249. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11552>
- Zhao X, Jiang Y, Xi H, et al. Exploration of the relationship between gut microbiota and polycystic ovary syndrome (PCOS): a Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(2):161–171. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1081-2036>
- Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)—a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome. *Med Hypotheses.* 2012;79(1):104–112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.04.016>
- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One.* 2010;5(2):e9085. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
- Guo Y, Qi Y, Yang X, et al. Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153196. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153196>
- Kelley ST, Skarra DV, Rivera AJ, et al. The gut microbiome is altered in a letrozole-induced mouse model of polycystic ovary syndrome. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146509. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146509>
- Kauffman AS, Thackray VG, Ryan GE, et al. A novel letrozole model recapitulates both the reproductive and metabolic phenotypes of polycystic ovary syndrome in female mice. *Biol Reprod.* 2015;93(3):69. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.131631>
- Mukherjee AG, Wanjari UR, Kannampuzha S, et al. The implication of mechanistic approaches and the role of the microbiome in polycystic ovary syndrome (PCOS): A review. *Metabolites.* 2023;13(1):129. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo13010129>
- Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Абсарова Ю.С., и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников» // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — № 2. — С. 112–127. [Adamyanyan LV, Andreeva EN, Absatarova YuS, et al. Klinicheskie rekomendacii “Sindrom polikistoznyh yaichnikov” // *Problemy endokrinologii.* 2022;68(2):112–127 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12874>
- Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника. Методические рекомендации. — М., 2007. [Bondarenko VM, Lichoded VG. Mikrobiologicheskaya diagnostika disbakterioza kishechnika. Metodicheskiye rekomendatsii. Moscow; 2007 (In Russ.)].
- Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1502–1511. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02153>
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005;307(5717):1915–1920. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1104816>
- Копчак Д.В., Оришак Е.А., Закревский В.В., и др. Возможности использования индивидуально подобранных пробиотиков в лечении пациентов с метаболическим синдромом и дисбактериозом кишечника. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2016. — Т. 12. — № 136. — С. 55–59. [Kopchak DV, Orichak EA, Zakrevskii VV, et al. The possibility of using individually selected probiotics in the treatment of patients with metabolic syndrome and intestinal dysbiosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;(12):55–59. (In Russ.)]
- Walsh CJ, Guinane CM, O’Toole PW, et al. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Lett.* 2014;588(22):4120–4130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.03.035>
- Torres PJ, Ho BS, Arroyo P, et al. Exposure to a healthy gut microbiome protects against reproductive and metabolic dysregulation in a PCOS mouse model. *Endocrinology.* 2019;160(5):1193–1204. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2019-00050>
- Qi X, Yun C, Sun L, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med.* 2019;25(8):1225–1233. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0509-0>
- Яковлева М.В., Червинец В.М., Червинец Ю.В., и др. Микробиота кишечника и полости рта у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* — 2020. — Т. 64. — № 4. — С. 101–105. [Yakovleva M, Chervinets V, Chervinets Y, et al. Gut and oral microbiota in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy).* 2020;64(4):101–105. (In Russ.)]
- Kim S, Covington A, EG P. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev.* 2017;279(1):90–105. doi: <https://doi.org/10.1111/immr.12563>
- Wexler HM. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):593–621. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00008-07>
- Shimizu J, Kubota T, Takada E, et al. Propionate-producing bacteria in the intestine may associate with skewed responses of IL10-producing regulatory T cells in patients with relapsing polychondritis. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203657. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203657>

25. You HJ, Si J, Kim J, et al. Bacteroides vulgatus SNUG 40005 restores akkermansia depletion by metabolite modulation. *Gastroenterology*. 2023;164(1):103–116. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.09.040>
26. Guo S, Nighot M, Al-Sadi R, et al. Lipopolysaccharide regulation of intestinal tight junction permeability is mediated by TLR4 signal transduction pathway activation of FAK and MyD88. *J Immunol*. 2015;195(10):4999–5010. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402598>
27. Garibotto G, Carta A, Picciotto D, et al. Toll-like receptor-4 signaling mediates inflammation and tissue injury in diabetic nephropathy. *J Nephrol*. 2017;30(6):719–727. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0432-8>
28. Cox AJ, Zhang P, Bowden DW, et al. Increased intestinal permeability as a risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017;43(2):163–166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.09.004>
29. Laugerette F, Alligier M, Bastard JP, et al. Overfeeding increases postprandial endotoxemia in men: Inflammatory outcome may depend on LPS transporters LBP and sCD₁₄. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(7):1513–1518. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400044>
30. Young RL, Lumsden AL, Martin AM, et al. Augmented capacity for peripheral serotonin release in human obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(11):1880–1889. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0047-8>
31. Mandić AD, Woting A, Jaenicke T et al. Clostridium ramosum regulates enterochromaffin cell development and serotonin release. *Sci Rep*. 2019;9(1):1177. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38018-z>
32. Gurung M, Li Zh, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMed*. 2020;51:102590. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
33. Lee HY, Park JH, Seok SH et al. Human originated bacteria, Lactobacillus rhamnosus PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1761(7):736–744. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-2730200900020000>
34. Lee SJ, Bose S, Seo JG, et al. The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: A randomized double-blind controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2014;33(6):973–981. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.12.000>
35. Cho YA, Kim J. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):1714. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001714>
36. Mahboobi S, Iraj B, Maghsoudi Z, et al. The effects of probiotic supplementation on markers of blood lipids, and blood pressure in patients with prediabetes: a randomized clinical trial. *Int J Prev Med*. 2014;5(10):1239–1246.
37. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793–1801. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI29069>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кириллова Екатерина Дмитриевна, младший научный сотрудник [*Ekaterina D. Kirillova*, Junior Research Assistant]; адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4 [4 Oparina str., 117997, Moscow, Russian Federation]; e-mail: emiroshina.md@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3723-5052>

Муравьева Вера Васильевна, к.б.н., старший научный сотрудник [*Vera V. Muravieva*, PhD in Biology, Senior Researcher]; e-mail: ammur14@mail.ru, SPIN-код: 5831-3030, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0383-0731>

Исаева Елена Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник [*Elena L. Isaeva*, MD, PhD, Senior Researcher]; e-mail: e_isaeva@oparina4.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6224-8202>

Скоробогатый Алексей Викторович, младший научный сотрудник [*Aleksey V. Skorobogatiy*, Junior Research Assistant]; e-mail: a_skorobogatiy@oparina4.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2137-6421>

Жигалова Ксения Николаевна, младший научный сотрудник [*Ksenya N. Zhigalova*, Junior Research Assistant]; e-mail: k_zhigalova@oparina4.ru, SPIN-код: 3899-2245, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6949-5759>

Козлова Анастасия Анатольевна, аспирант [*Anastasia A. Kozlova*, PhD, Student]; e-mail: aakozlova.box@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9911-5929>

Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н., член-корреспондент РАН [*Tatiana V. Priputnevich*, MD, PhD, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: priput1@gmail.com, SPIN-код: 8383-7023, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4126-9730>

Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор [*Galina E. Chernukha*, MD, PhD, Professor]; e-mail: c-galina1@yandex.ru, SPIN-код: 5514-3483, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>

А.Э. Карамова¹, А.А. Воронцова¹, О.А. Образцова¹,
Е.Р. Никонорова², А.А. Никоноров¹,
Д.Г. Дерябин¹, А.А. Кубанов¹

¹Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

²Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), Москва, Российская Федерация

Цитокины крови при псориазе: связь с клиническими индексами тяжести заболевания и наличием псориатического артрита

Обоснование. Патогенез псориаза связан с дисрегуляцией иммунной системы и воспалением, что проявляется существенными сдвигами цитокинового профиля пациентов. Данный факт может быть использован для мониторинга течения заболевания и его лечения, однако результаты настоящих исследований недостаточны, иногда противоречивы и требуют более углубленного анализа.

Цель исследования — выявление клиничко-лабораторных соответствий между цитокиновыми профилями, клиническими индексами тяжести псориаза и наличием псориатического артрита (ПсА). **Методы.** Для оценки степени тяжести псориаза использовали стандартизированные клинические индексы — PASI, BSA, sPGA. Степень тяжести псориаза оценивали как среднюю при $10 \leq \text{PASI} < 20$, sPGA — 2–3, как тяжелую — при $\text{PASI} \geq 20$, sPGA — 4–5. Определение уровня цитокинов в плазме крови больных проводилось методом мультиплексного иммунологического анализа с использованием технологии xMAP. Статистический анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием RStudio for MacOS и языка программирования R. **Результаты.** В исследование включено 113 больных обыкновенным псориазом средней и тяжелой степени тяжести. В соответствии со значениями PASI среднетяжелая степень псориаза констатирована у 55 (48,7%) пациентов и тяжелая — у 58 (51,3%) пациентов. ПсА был диагностирован у 41 (36,3%) пациента. При оценке уровней цитокинов плазмы крови в зависимости от степени тяжести заболевания выявлены различия в уровнях ИЛ-12, ИЛ-20 и ИЛ-22. Показаны статистически значимые различия в уровне ИЛ-6 между группами пациентов с и без ПсА. Выявлены две независимые цитокиновые сети, представленные кластером цитокинов ИЛ1 β –ФНО α –ИЛ-17А, ИЛ-22 и ИЛ-20, связанным с клиническими индексами тяжести псориаза, и кластером ИЛ-21, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-17F, ИЛ-31, ИЛ-33, ИЛ-4 и ИЛ-10, не связанным со степенью тяжести псориаза. **Заключение.** Результаты проведенного исследования впервые описывают структуру цитокиновых сетей, связанных с формированием системного воспаления при псориазе, а также характеризуют основные эффекторные цитокины, определяющие выраженность воспалительной реакции в коже и развитие ПсА.

Ключевые слова: псориаз, цитокины крови, цитокиновая сеть, псориатический артрит

Для цитирования: Карамова А.Э., Воронцова А.А., Образцова О.А., Никонорова Е.Р., Никоноров А.А., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Цитокины крови при псориазе: связь с клиническими индексами тяжести заболевания и наличием псориатического артрита. Вестник РАМН. 2023;78(4):281–288. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8808>

Обоснование

Согласно современным представлениям псориаз — иммуноопосредованное заболевание, в возникновение и развитие которого вовлечены кератиноциты, нейтрофилы, Т-лимфоциты, дендритные и тучные клетки, взаимодействующие друг с другом посредством широкого спектра цитокиновых сигналов [1]. Существует четкое понимание механизма, вплоть до молекулярного уровня, относительно того, какие цитокины участвуют в патогенезе псориаза [2]. Подтверждена роль ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-22, TRF β 1-, Th17- и Th22-клеток в патогенезе псориаза [3]. Более того, сформулирована концепция псориаза как заболевания, управляемого ИЛ-17А [4]. При этом показано, что семейство ИЛ-17 само по себе вызывает только умеренные клеточные ответы, но в то же время проявляет высокую способность к синергизму с другими воспалительными стимулами [5]. Возникающие межцитокиновые взаимодействия формируют специфические цитокиновые пути, реализующие иммунологические механизмы аутовоспаления при псориазе. Современная модель псориаза подчеркивает роль aberrантных ответов Th1 и Th17, регулируемых сложной сетью различных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-17 и ИЛ-23 [6]. При этом

межцитокиновые взаимосвязи в иммунопатогенезе псориаза сложны и требуют дальнейшего изучения [7]. Считается, что сывороточные цитокины могут представлять собой полезные биомаркеры для мониторинга течения заболевания и оптимизации терапевтического подхода у пациентов с псориазом [8], однако литературные данные по этому вопросу весьма неоднозначны. Так, исследование А.М. Ibrahim et al. показало, что сывороточные уровни ИЛ-23 и ИЛ-17 были значительно выше в группе больных псориазом по сравнению со здоровым контролем, однако корреляции ИЛ-23 и ИЛ-17 с тяжестью заболевания, определяемой по PASI, обнаружено не было [9]. S. Siebert et al. показали, что базовые уровни сывороточного ИЛ-23/ИЛ-17 коррелировали с PASI, вместе с тем значимой корреляции между уровнями этих цитокинов и исходной активностью псориатического артрита (ПсА) выявлено не было [10]. А в работе А. Michalak-Stoma et al. была показана достоверная положительная корреляция между сывороточной концентрацией ИЛ-17 и тяжестью псориаза [11]. При этом ряд авторов указывает на недостаточность информации о том, насколько профили цитокинов могут использоваться в качестве лабораторных биомаркеров тяжести псориаза [12], а PASI и другие клинические индексы — в качестве автономных параметров

для определения степени системного воспаления [13]. В связи с этим возникает необходимость дальнейшей оценки взаимосвязи цитокинового протеома крови с клиническими индексами тяжести заболевания.

Цель исследования — выявление клинико-лабораторных соответствий между цитокиновыми профилями, клиническими индексами тяжести псориаза и наличием псориатического артрита (ПсА).

Методы

Дизайн исследования

Проведено открытое, проспективное клиническое исследование взаимосвязи уровня цитокинов крови с клиническими индексами оценки тяжести псориаза и наличием ПсА (рис. 1).

Критерии соответствия

В исследование были включены пациенты с обычным псориазом (L40.0 по МКБ-10) среднетяжелой и тяжелой степени тяжести с продолжительностью заболевания к моменту исследования не менее 6 мес. Для оценки степени тяжести псориаза использовали стандартизированные клинические индексы: PASI (Psoriasis Area and Severity Index — индекс распространенности и тяжести псориаза), BSA (Body Surface Area — площадь поверхности тела, пораженной псориазом), sPGA (static Physician Global Assessment — общая оценка тяжести псориаза врачом). Тяжелая степень тяжести псориаза соответствовала значениям PASI \geq 20; sPGA — 4–5; среднетяжелая степень тяжести — $10 \leq$ PASI < 20; sPGA — 2–3.

Условия проведения

Клиническое обследование больных среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также получение образцов

биологического материала выполнены сотрудниками отделения дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России. Анализ цитокинового профиля крови пациентов проведен на базе отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов того же медицинского учреждения.

Описание медицинского вмешательства

Вместе с проведением клинического обследования от пациентов по стандартной процедуре были получены образцы биологического материала — кровь. Полученная из крови плазма замораживалась и хранилась при -70 °С до проведения мультиплексного иммунологического анализа (см. далее).

Исходы исследования

Мультиплексный иммунологический анализ концентрации цитокинов в плазме крови больных среднетяжелым и тяжелым псориазом проводился на приборе BioPlex 200 (Bio-Rad, США) с использованием технологии xMAP, основанной на регистрации взаимодействия «антиген–антитело» на поверхности магнитных микросфер. Исследование выполнено с использованием наборов Procartaimmunjsay KIT HumanMag 9 plex, One PL (№ PC1009M), ICAM-1 HumanCytokineSet (171B6009M), BioPlexProHuman Th17 CytokinePanel 15-Plex (Bio-Rad, США). Для калибровки прибора использовался набор Calibrationkit (Bio-Rad, США). Все этапы исследования проведены согласно инструкции производителя, в одинаковых условиях для всех образцов, в дублях, с использованием одного и того же вспомогательного оборудования. Результаты измерения для плазмы крови выражены в пикограммах на миллилитр и считались достоверными при нахождении в пределах рабочего диапазона концентраций (зоны значений с линейной зависимостью между сигналом флуоресценции и концентрацией цитокина).

282

A.E. Karamova¹, A.A. Vorontsova¹, O.A. Obratsova¹, E.R. Nikonorova², A.A. Nikonorov¹,
D.G. Deryabin¹, A.A. Kubanov¹

¹State Research Centre of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

²All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow, Russian Federation

Blood Cytokines in Psoriasis: Association with Clinical Scores of the Disease Severity and Psoriatic Arthritis

Introduction. Dysregulation of the immune system and inflammation associated with the pathogenesis of psoriasis and manifested as significant changes in cytokine profile. This fact can be used to monitor the course of the disease and its treatment. However, the results of these studies are insufficient, sometimes contradictory and require a more in-depth analysis. **Aim** — to identify matches between cytokine profile, clinical scores of psoriasis severity and the presence of psoriatic arthritis (PsA). **Methods.** Standardized clinical scores (PASI, BSA, and sPGA) were used to assess the severity of psoriasis. It was defined as moderate if $10 \leq$ PASI < 20 and sPGA was 2–3, and as severe if PASI \geq 20 and sPGA was 4–5. Determination of the cytokine levels in plasma was carried out by the multiplex immunological analysis using xMAP technology. Statistical analysis and visualization of the obtained data was carried out using RStudio for MacOS and the R programming language. **Results.** The total 113 patients with psoriasis vulgaris of moderate and severe severity were enrolled in the present study. On the basis of PASI score, moderate psoriasis was diagnosed in 55 (48.7%) patients and severe in 58 (51.3%) patients. PsA was diagnosed in 41 (36.3%) patients. Depends on disease severity the differences in the levels of IL-12, IL-20 and IL-22 were revealed. Significant difference in IL-6 level between patients with PsA and without it were shown. We have identified two independent cytokine networks, represented by a cluster of cytokines associated with psoriasis severity scores (IL1 β –TNF α –IL-17A, IL-22, and IL-20), and a cluster which was not associated with severity (IL-21, IL-23, IL-25, IL-17F, IL-31, IL-33, IL-4, and IL-10). **Conclusion.** The results of the study for the first time describe the cytokine networks associated with the systemic inflammation in psoriasis; characterize the main effector cytokines determined the severity of the inflammatory response in skin and the development of PsA.

Keywords: psoriasis, blood cytokines, cytokine network, psoriatic arthritis

For citation: Karamova AE, Vorontsova AA, Obratsova OA, Nikonorova ER, Nikonorov AA, Deryabin DG, Kubanov AA. Blood Cytokines in Psoriasis: Association with Clinical Scores of the Disease Severity and Psoriatic Arthritis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(4):281–288. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8808>



Рис. 1. Дизайн исследования, направленного на поиск соответствий между цитокиновыми профилями, клиническими индексами тяжести псориаза и наличием псориатического артрита

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол № 6 от 29 июня 2018 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины. Все включенные в исследование пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в его проведении.

Статистический анализ

Анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием RStudio for MacOS (версия 4.2.2) и языка программирования R (версия 1.3.1056). Оценка распределения данных проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилкса. Данные представлены в виде средних значений \pm стандартные отклонения для данных с нормальным распределением и медианы (25–75-й перцентили) для данных с негауссовым распределением. Первичная оценка взаимосвязей между изучаемыми параметрами проводилась при помощи методов описательной статистики и корреляционного анализа по Спирмену. Для изучения вклада исследуемых показателей в развитие у пациентов ПсА были использованы алгоритмы машинного обучения. Сравнение групп данных проводилось при помощи критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 113 больных псориазом в возрасте от 19 до 80 лет (средний возраст — $46,2 \pm 13,8$ года), в том числе 78 (69%) мужчин и 35 (31%) женщин. Длительность заболевания у пациентов исследуемой выборки варьировала от 3,0 до 55,0 года (медиана — 17,0 (11,0–26,0) года). Зафиксированные при первичном обследовании значения клинического индекса PASI варьировали в диапазоне от 10,1 до 64,2 балла, в среднем составляя $22,8 \pm 11,9$ балла; индекс BSA — от 10,0 до 97,0 (в среднем — $31,8 \pm 20,9$); sPGA — от 2,0 до 5,0 (в среднем — $2,8 \pm 0,85$). Среднетяжелая степень псориаза констатирована у 58 (51,3%) и тяжелая у 55 (48,7%) пациентов. Псориатический артрит был диагностирован у 41 (36,3%) пациента. Клинические данные пациентов при разделении их по степени тяжести заболевания представлены в табл. 1.

Проведение корреляционного анализа взаимосвязи клинических индексов тяжести псориаза с наличием/отсутствием ПсА позволило выявить прямую корреляцию слабой и средней силы индексов PASI ($r = 0,202$; $p = 0,031$) и BSA ($r = 0,31$; $p = 0,001$) с наличием ПсА. Следует также отметить, что доля встречаемости ПсА находилась в прямо пропорциональной зависимости от показателей sPGA (рис. 2).

Таблица 1. Показатели клинического обследования больных среднетяжелым и тяжелым псориазом

Показатель	Среднетяжелая степень тяжести псориаза (n = 58)	Тяжелая степень тяжести псориаза (n = 55)
Пол (м/ж)	34/24	44/11
Возраст, лет	$49,30 \pm 13,28$	$43,09 \pm 13,88$
PASI	$14,18 \pm 2,92$	$31,92 \pm 10,98$
BSA	$19,37 \pm 6,51$	$44,54 \pm 23,12$
sPGA, баллы	$2,14 \pm 0,35$	$3,42 \pm 0,71$
Псориатический артрит, %	17 (31)	24 (41)

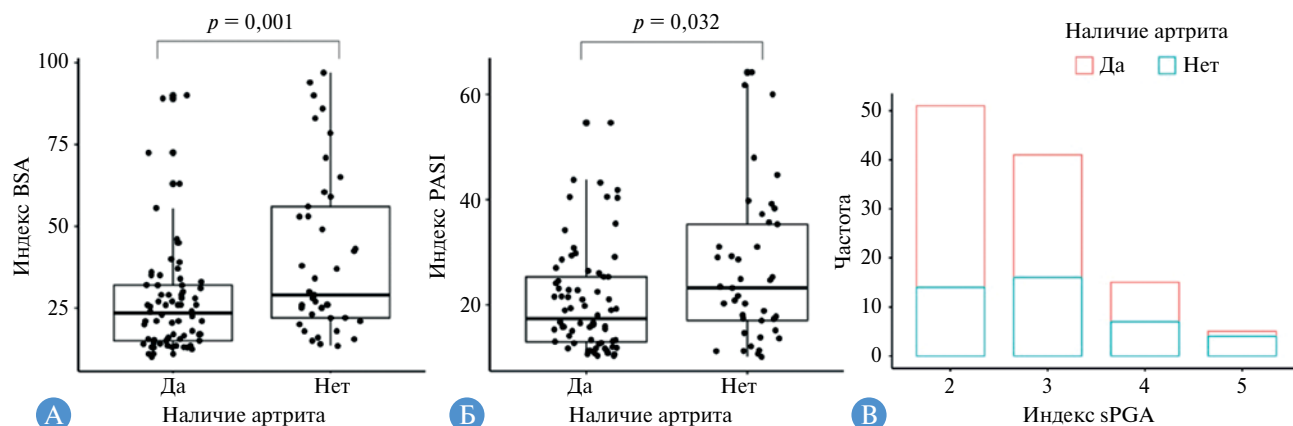


Рис. 2. Различия в показателях клинических индексов тяжести псориаза в зависимости от наличия псориатического артрита: А — индекс BSA; Б — индекс PASI; В — индекс sPGA

Основные результаты исследования

Анализ уровня цитокинов крови во всей выборке пациентов с псориазом (табл. 2) показал широкий диапазон доли образцов плазмы крови (от 3,5 до 100%), в которых обнаружено присутствие соответствующих цитокинов, находящихся в пределах рабочего диапазона концентраций, определяемых на BioPlex 200.

При разделении пациентов по степени тяжести (среднетяжелый ($n = 58$) и тяжелый ($n = 55$) по PASI) корреляционный анализ позволил выявить между группами значимые различия в уровнях ИЛ-20, ИЛ-22 и ИЛ-12 (рис. 3).

Дальнейший этап исследования был посвящен изучению роли исследуемых показателей в развитии у пациен-

тов ПсА методами машинного обучения. Для построения моделей выборка была разделена на обучающую и проверочную (70 и 30% соответственно), после чего протестированы и сравнены между собой три модели: метод случайного леса (random forest, RF), алгоритм CART и обобщенные линейные модели (GLM).

С учетом выявленных различий точности для разных моделей: CART = 0,629; RF = 0,6736; GLM = 0,584; построение ROC-кривых с оценкой чувствительности и специфичности показало лучший результат для модели RF. Данная модель, представляющая собой ансамбль «деревьев решений», позволила провести классификацию исследуемых цитокинов относительно важности каждого

284

Таблица 2. Концентрации цитокинов (пг/мл) в плазме крови больных псориазом ($n = 113$)

Цитокины*	Доля образцов плазмы крови, в которых обнаружено присутствие соответствующих цитокинов, %	Диапазон значений (мин–макс) в образцах с ненулевым присутствием цитокинов	Средние значения в образцах с ненулевым присутствием цитокинов
ИЛ-1 α	3,5	0,04–2,93	1,65
ИЛ-1 β	12,4	0,01–0,57	0,23
ИЛ-4	52,2	3,71–1122,96	69,19
ИЛ-6	15,9	0,21–372,10	61,8
ИЛ-10	31,0	0,6–32033	31,58
ИЛ-11	7,1	0,3–2,31	1,46
ИЛ-12	44,2	0,34–27,53	3,64
ИЛ-17A	7,3	1,0–53,48	12,4
ИЛ-17F	46,9	9,0–348,18	122,55
ИЛ-20	30,1	0,55–156,3	23,99
ИЛ-21	17,7	9–366,11	126,33
ИЛ-22	39,8	0,3–542,78	32,05
ИЛ-23	18,6	0,71–173,34	71,42
ИЛ-25	47,8	0,04–11,19	3,07
ИЛ31	90,3	2,93–885,01	213,05
ИЛ-33	50,4	11,05–1419,50	154,6
ФНО- α	8,2	0,54–5,09	2,34
ИФ γ	2,7	0,62–49,58	19,03
ICAM-1 (CD54)*	100	4,18–878,4	282,53
CD40L (CD154)*	100	14,58–11 266,87	648,78

* Дополнительно приведены значения для молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 (CD54) и лиганда CD40L (CD154).

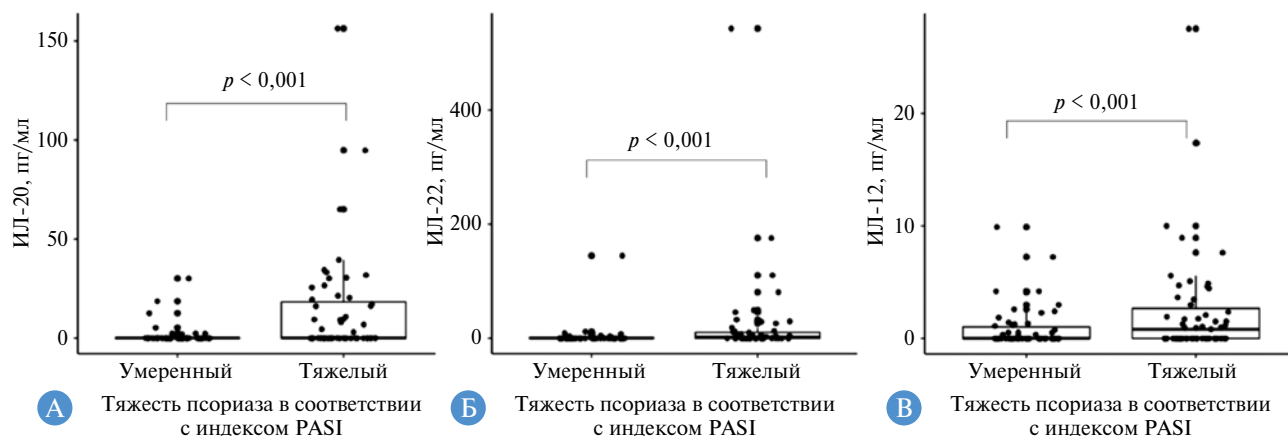


Рис. 3. Различия уровней ИЛ-20 (А), ИЛ-22 (Б) и ИЛ-12 (В) в плазме крови пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза (в соответствии с индексом PASI)

из них в развитии ПсА. В нашем случае прогнозирование выполнялось по 500 «деревьям решений» с 10-кратной кроссвалидацией с использованием пакета gprnt, mtry = 2. В совокупности наибольшую значимость из всех проанализированных цитокинов в развитии у пациентов ПсА показал ИЛ-6. Подтверждением данного факта явились и значимые различия в уровне ИЛ-6 сыворотки крови пациентов с псориазом в зависимости от наличия/отсутствия артрита (рис. 4).

Дополнительные результаты исследования

Выявленные в данном исследовании эффекторные цитокины (ИЛ-20, ИЛ-22, ИЛ-6), уровень которых различался с учетом клинических индексов тяжести псориаза и наличием ПсА, в некотором роде не укладываются в концепцию современного представления о наибольшей значимости TNF-α, ИЛ-12/23, ИЛ-17 в патофизиологии псориаза [2, 6]. В связи с этим был выполнен множественный корреляционный анализ, позволяющий более эффективно охарактеризовать взаимосвязи между цитокинами крови и клиническими индексами тяжести псориаза.

Проведенный корреляционный анализ показал, что между цитокинами крови наблюдались многочисленные положительные и отрицательные взаимосвязи, что говорило, во-первых, о достаточно высокой коллинеарности показателей и, во-вторых, об их совместном действии в развитии псориаза в виде сформированной цитокиновой сети. Устранение слабых корреляционных взаимодействий между изучаемыми параметрами позволило выявить две корреляционные плеяды, отражающие структуру цитокиновых сетей, играющих важную роль у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом (рис. 5). Следует отметить, что наблюдаемая ось ИЛ-1β–ФНО-α–ИЛ-17А первой плеяды влияет на ИЛ-20 и ИЛ-22, непосредственно коррелирующих с PASI, BSA и sPGA. При этом наблюдаются прямые корреляции с высокой силой связи между клиническими индексами тяжести псориаза и средней силы ИЛ-20 с BSA ($r = 0,552; p < 0,001$) и PASI ($r = 0,516; p < 0,001$). Вторая корреляционная плеяда, сформированная ИЛ-21, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-17F, ИЛ-31, ИЛ-33, ИЛ-4 и ИЛ-10, с клиническими индексами тяжести псориаза не коррелировала. Обращает на себя внимание расположение в разных корреляционных плеядах ИЛ-17А и ИЛ-17F, а также отсутствие в них ИЛ-12 и ИЛ-6, показавших себя эффекторными при определении степени тяжести псориаза и наличия ПсА.

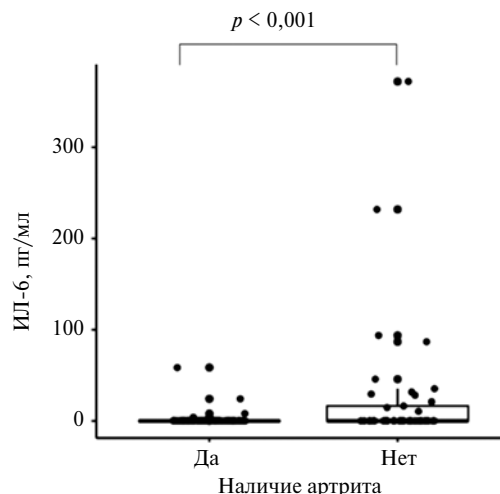


Рис. 4. Различия уровня ИЛ-6 в зависимости от наличия псориазического артрита

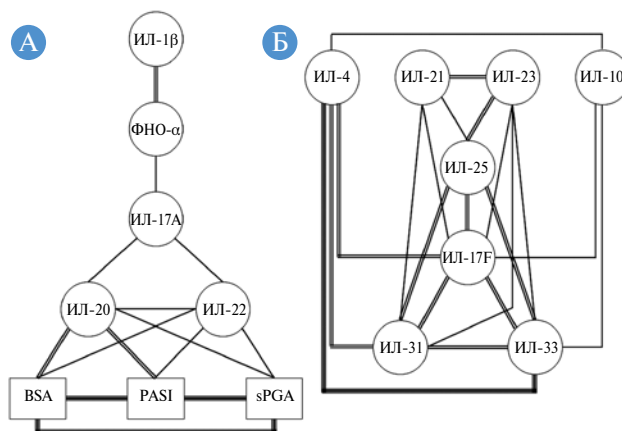


Рис. 5. Корреляционные плеяды, отражающие структуру цитокиновых сетей при псориазе: А — имеющие связь с тяжестью заболевания, оцениваемой комплексом клинических индексов (PASI, BSA и sPGA); Б — не имеющие связь с тяжестью заболевания, оцениваемой комплексом клинических индексов (PASI, BSA и sPGA)

Примечание. Сила связи 0,3–0,5 отмечена одинарной линией; от ≥ 0,5 до 0,7 — двойной; ≥ 0,7 — тройной линией.

Обсуждение

Проведенное исследование показало наличие двух относительно самостоятельных групп цитокинов, образующих корреляционные плеяды, одна из которых связана с клиническими индексами тяжести псориаза, а другая нет. Ось ИЛ-1 β –ФНО- α –ИЛ-17А первой плеяды замыкается на эффекторных ИЛ-20 и ИЛ-22, непосредственно определяющих тяжесть псориаза, что, с одной стороны, подчеркивает центральную роль ИЛ-17А в реализации кожных проявлений псориаза и подтверждается концепцией о псориазе как заболевании, управляемом ИЛ-17А [4], а также эффективностью лечения псориаза моноклональными антителами к ИЛ-17А [14, 15].

С другой стороны, в соответствии с литературными данными, именно непосредственно члены семейства ИЛ-22 и ИЛ-20 вызывают характерные для псориаза изменения эпидермиса [16], а ИЛ-20 (индуцированный ИЛ-17А), действуя через ИЛ-22R1, реализует заключительную стадию патогенетического каскада при псориазе [17]. В рамках данной парадигмы находятся и выявленные в этом исследовании статистически значимые корреляции уровней ИЛ-20 и ИЛ-22 с клиническими индексами тяжести заболевания. В корреляционной плеяде, сформированной ИЛ-21, ИЛ-23, ИЛ-25 (ИЛ-17Е), ИЛ-17F, ИЛ-31, ИЛ-33, ИЛ-4 и ИЛ-10, обращает на себя внимание нисходящий каскад взаимодействий средней силы между ИЛ-23–ИЛ-25 (ИЛ-17Е)–ИЛ-17F, замыкающийся на ИЛ-31 и ИЛ-33.

В данном случае интерес представляет ИЛ-23, который избыточно экспрессируется в псориатических бляшках и отвечает как за стимуляцию клеток Th17 [18], так и за их трансформацию в аутоиммунно-ассоциированные воспалительные клетки [19]. В иммунопатогенезе псориаза центральная роль ИЛ-23 напрямую связана с ИЛ-17А [7]. Показано, что ИЛ-23 действует на клетки Th17 через трансмембранный рецепторный комплекс, состоящий из ИЛ-12R β 1 и ИЛ-23R α , и внутриклеточную передачу сигналов JAK–STAT, индуцирует экспрессию ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 [20]. Более того, ИЛ-22 и ИЛ-17, вызывающие пролиферацию и нарушение дифференцировки кератиноцитов, развивая характерный псориатический фенотип, являются продуктами оси ИЛ-23/Th17 [21]. При этом расположение ИЛ-23 во второй корреляционной цитокиновой плеяде, напрямую не связанной с клиническими индексами тяжести заболевания, по-видимому, подчеркивает его более значимую роль в инициации и поддержании системного воспаления при псориазе, что подтверждается и его корреляцией с ИЛ-21, реализующим инициацию и прогрессирование воспалительной реакции при иммуноопосредованных патологиях [22].

Представляет определенный интерес выявленное в данном исследовании разнесение по разным невязанностям корреляционным плеядам ИЛ-17А и ИЛ-17F, несмотря на известный факт их синергических эффектов [4]. При этом центральное место ИЛ-17F во второй корреляционной плеяде подтверждает его роль ключевого фактора хронического воспаления тканей у человека [23].

Роль ИЛ-31 и ИЛ-33 при псориазе до настоящего времени изучена явно недостаточно. С одной стороны, литературные данные свидетельствуют, что ИЛ-33 опосредует воспаление кожи при псориазе, обладает плейотропной активностью в иммунных ответах и через свой рецептор ST2 активирует сигнальный путь JNK [24]. Показан повышенный сывороточный уровень ИЛ-33 при псориазе [25], а также повышенный уровень его экспрессии в пораженной коже [26]. При этом авторы отмечают, что его роль

при псориазе недостаточно изучена. Более того, ИЛ-33 в патогенезе псориаза может выступать в противовоспалительной роли посредством его супрессивного действия на клетки Th17 [26].

ИЛ-31 представляет собой цитокин, продуцируемый Th2-лимфоцитами. Вызывает биологический эффект за счет связывания с гетеродимерным рецептором, состоящим из двух субъединиц — ИЛ-31RA и OSMR. Рецептор экспрессируется на эпителиальных клетках и кератиноцитах. Стимуляция ИЛ-31 индуцирует активность различных хемокинов, что указывает на то, что ИЛ-31 принимает участие в привлечении полиморфноядерных клеток, моноцитов и Т-клеток к участкам кожного воспаления *in vivo* [27]. Показано, что ИЛ-31 играет решающую роль в патогенезе кожных проявлений, прогнозе и выраженности зуда [28], в том числе при псориазе [29]. При этом их расположение в цитокиновой корреляционной плеяде, не связанной с клиническими индексами тяжести псориаза, подразумевает их более важную роль в поддержании системного воспаления, что, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в совокупности цитокиновая сеть, сформированная ИЛ-21, ИЛ-23, ИЛ-25 (ИЛ-17Е), ИЛ-17F, ИЛ-31, ИЛ-33, ИЛ-4 и ИЛ-10, выступает в роли пара- и аутокринных медиаторов системного воспаления, ответственных за инициацию и прогрессирование заболевания [30].

Несмотря на имеющиеся литературные данные о роли ИЛ-17А [31], ФНО- α , ИЛ-12, ИЛ-17 и ИЛ-23 [32–34] в патогенезе ПсА, в нашем исследовании не удалось обнаружить корреляционные связи между данными цитокинами и наличием и отсутствием ПсА. При этом показанная на моделях машинного обучения значимость уровня ИЛ-6 в развитии ПсА, а также достоверные различия его сывороточной концентрации между группами с наличием и отсутствием ПсА представляются важными, поскольку позволяют рекомендовать определение содержания данного цитокина в крови у лиц с псориазом даже в случае отсутствия клинических признаков поражения суставов. Это положение подтверждается литературными данными о том, что высокий уровень экспрессии гена ИЛ-6 может быть маркером возможного поражения суставов у больных псориазом и сигналом для пересмотра терапевтической тактики у конкретного больного [35].

Заключение

Результаты проведенного исследования впервые описывают формирование у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом двух невязанных групп цитокинов, представленных кластером цитокинов, связанных с тяжестью, и кластером, характерным для псориаза безотносительно тяжести заболевания. Показано наличие прямой корреляции уровня ИЛ-20 и ИЛ-22 крови со степенью тяжести псориаза, а ИЛ-6 — с ПсА. Обоснована важность определения у больных псориазом уровня ИЛ-6 как маркера возможного поражения суставов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено за счет финансирования по месту работы авторов в рамках государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00102-22-00.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.Э. Карамова — анализ литературы, формирование группы пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, оценка клинических индексов; А.А. Воронцова — отбор биологических образцов (кровь), наблюдение больных, оценка клинических индексов; О.А. Образцова — экспериментальное исследование профиля цитокинов в плазме крови, интерпретация полученных данных; Е.Р. Никонорова — статистический анализ результатов исследования, интерпретация полученных

данных; А.А. Никоноров — анализ литературы, интерпретация полученных данных, подготовка текста статьи; Д.Г. Дерябин — интерпретация полученных данных, подготовка текста статьи; А.А. Кубанов — разработка дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Выражение признательности. Авторы признательны пациентам, подписавшим информированное согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

- Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):179. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19010179>
- Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *JAMA.* 2020;323(19):1945–1960. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>
- Georgescu S-R, Tampa M, Caruntu C, et al. Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):739. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20030739>
- Brembilla NC, Senra L, Boehncke W-H. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. *Front Immunol.* 2018;9:1682. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01682>
- Sabat R, Wolk K, Loyal L, et al. T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol.* 2019;41(3):359–377. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00742-7>
- Tseng J-C, Chang Y-C, Huang C-M, et al. Therapeutic Development Based on the Immunopathogenic Mechanisms of Psoriasis. *Pharmaceutics.* 2021;13(7):1064. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071064>
- Lauffer F, Eyerich K, Boehncke WH, et al. Cytokines of the IL-17 family in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(7):675–681. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.14124>
- Solberg SM, Sandvik LF, Eidsheim M, et al. Serum cytokine measurements and biological therapy of psoriasis — Prospects for personalized treatment? *Scand J Immunol.* 2018;88(6):e12725. doi: <https://doi.org/10.1111/sji.12725>
- Ibrahim AM, Labib ZT, Nofal AA, et al. Interleukin 23 and interleukin 17 in psoriasis, atopic dermatitis and lichen planus: A serological study. *Zagazig University Medical Journal.* 2015; 21(1):1–7. doi: <https://doi.org/10.21608/zumj.2015.4456>
- Siebert S, Sweet K, Dasgupta B, et al. Responsiveness of serum C-reactive protein, interleukin-17A, and interleukin-17F levels to ustekinumab in psoriatic arthritis: lessons from two phase III, multicenter, double-blind, placebo-controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1660–1669. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40921>
- Michalak-Stoma A, Bartosińska J, Kowal M, et al. IL-17A in the Psoriatic Patients' Serum and Plaque Scales as Potential Marker of the Diseases Severity and Obesity. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:7420823. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/7420823>
- Cataldi C, Mari NL, Lozovoy MAB, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in psoriasis: use as laboratory biomarkers and disease predictors. *Inflamm Res.* 2019;68(7):557–567. doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01238-8>
- Hoffmann JHO, Enk AH. Evaluation of Psoriasis Area and Severity Index Thresholds as Proxies for Systemic Inflammation on an Individual Patient Level. *Dermatology.* 2022;238(4):609–614. doi: <https://doi.org/10.1159/000520163>
- Green LJ, Yamauchi PS, Kircik LH. Comparison of the safety and efficacy of tumor necrosis factor inhibitors and interleukin-17 inhibitors in patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2019; 18(8):776–788.
- Krueger JG, Wharton KA Jr, Schlitt T, et al. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(3):750–763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.04.029>
- Wolk K, Haugen HS, Xu W, et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN- γ are not. *J Mol Med (Berl).* 2009;87(5):523–536. doi: <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0457-0>
- Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(1):21–38. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd4176>
- van Kuijk AW, Tak PP. Synovitis in psoriatic arthritis: immunohistochemistry, comparisons with rheumatoid arthritis, and effects of therapy. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(4):353–359. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-011-0181-y>
- Gaffen SL, Jain R, Garg AV, et al. The IL-23–IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(9):585–600. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3707>
- Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck Ch, et al. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10275):754–766. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00184-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00184-7)
- Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):179. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19010179>
- Monteleone G, Pallone F, Macdonald ThT. Interleukin-21 (IL-21)-mediated pathways in T cell-mediated disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009;20(2):185–191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.02.002>
- Glatt S, Baeten D, Baker T, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):523–532. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212127>
- Conti P, Pregliasco FE, Bellomo RG, et al. Mast Cell Cytokines IL-1, IL-33, and IL-36 Mediate Skin Inflammation in Psoriasis: A Novel Therapeutic Approach with the Anti-Inflammatory Cytokines IL-37, IL-38, and IL-1Ra. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(15):8076. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22158076>
- Li J, Liu L, Rui W, et al. New Interleukins in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients: The Possible Roles of Interleukin-33 to Interleukin-38 in Disease Activities and Bone Erosions. *Dermatology.* 2017;233(1):37–46. doi: <https://doi.org/10.1159/000471798>
- Chen Z, Hu Y, Gong Y, et al. Interleukin-33 alleviates psoriatic inflammation by suppressing the T helper type 17 immune response. *Immunology.* 2020;160(4):382–392. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.13203>
- Dillon SR., Sprecher C, Hammond A, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* 2004;5(7):752–760. doi: <https://doi.org/10.1038/ni1084>

28. Borgia F, Custurone P, Li Pomi F, et al. IL-31: State of the Art for an Inflammation-Oriented Interleukin. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6507. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23126507>
29. Chaowattanapanit S, Choonhakarn C, Salao K, et al. Increased Serum IL-31 Levels in Chronic Spontaneous Urticaria and Psoriasis with Pruritic Symptoms. *Heliyon.* 2020;6(12):e05621. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05621>
30. Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, et al. The Interplay between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Immunol.* 2018;9:1549. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01549>
31. Blair HA. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2021; 81(4):483–494. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01476-3>
32. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(3):379–390. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8702-3>
33. Hackett S, Coates L. Psoriatic arthritis: an up to date overview. *Journal of Indian Rheumatology Association.* 2020;15(1):S45–51. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-3698.284751>
34. Chimenti MS, D'Antonio A, Conigliaro P, et al. An update for the clinician on biologics for the treatment of psoriatic arthritis. *Biologics.* 2020;14:53–75. doi: <https://doi.org/10.2147/BTT.S260754>
35. Sobolev VV, Denisova EV, Chebysheva SN, et al. IL-6 Gene Expression as a Marker of Pathological State in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Bull Exp Biol Med.* 2022;173(1):77–80. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05497-0>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Карамова Арфения Эдуардовна, к.м.н., доцент [*Arfenya E. Karamova*, MD, PhD, Assistant Professor]; адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6 [address: 3 bld. 6 Korolenko str., 107076, Moscow, Russian Federation]; e-mail: karamova@cnikvi.ru, SPIN-код: 3604-6491, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>

Воронцова Анастасия Александровна, м.н.с. [*Anastasiia A. Vorontsova*, junior research associate]; e-mail: vorontsova@cnikvi.ru, SPIN-код: 8334-2890, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3129-0050>

Образцова Ольга Анатольевна, к.б.н. [*Olga A. Obratsova*, PhD in Biology]; e-mail: valeeva19@gmail.com, SPIN-код: 6355-4699, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2139>

Никонорова Евгения Рамильевна, к.м.н. [*Eugenia R. Nikonorova*, MD, PhD]; e-mail: gatiatulinaer@gmail.com, SPIN-код: 5392-5170, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>

Никоноров Александр Александрович, д.м.н., профессор [*Alexandr A. Nikonorov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: nikonorov_all@mail.ru, SPIN-код: 3859-7081, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7214-8176>

Дерябин Дмитрий Геннадьевич, д.м.н., профессор [*Dmitry G. Deryabin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: dgderyabin@yandex.ru, SPIN-код: 8243-2537, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>

Кубанов Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, академик РАН [*Alexey A. Kubanov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: kubanov@list.ru, SPIN-код: 8771-4990, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Н.Н. Потекаев^{1, 2}¹Московский научно-практический центр

дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

²Российский национальный исследовательский медицинский университет

имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Атопический дерматит vs. экзема. История терминологии

В настоящее время к одной из нерешенных терминологических проблем дерматологии относится вопрос дефиниции двух заболеваний — атопического дерматита и экземы. Более того, продолжаются дискуссии и споры между сторонниками тождественности обоих дерматозов и приверженцами их нозологической самостоятельности. В нашей работе мы сделали попытку не только разобраться в определениях исследуемых патологических процессов, но и провести сопоставление их клинических форм с целью объективизации применяемой терминологии. Можно заключить, что представители зарубежных дерматологических школ XIX и первой половины XX в., используя термины «экзема», «диатезная почесуха», «нейродермит» и «атопический дерматит», подразумевали один и тот же патологический процесс. В то время как наши отечественные предшественники четко определили дефиниции этих двух самостоятельных нозологий, обозначив соответственно однозначными терминами — «экзема» и «атопический дерматит». С точки зрения этиопатогенеза в России экзема рассматривается как дерматоз, обусловленный приобретенной повышенной чувствительностью к внешним факторам, в то время как при атопическом дерматите эта повышенная чувствительность врожденная. Отечественные дерматовенерологи на основе современных представлений об этиологии и патогенезе, генетических и иммунологических факторах, а также характере клинической картины используют однозначные определения для двух отдельных дерматологических нозологий — «экзема» и «атопический дерматит», сохраняя традиции русской дерматовенерологической школы во благо развития российской науки и здоровья наших пациентов.

Ключевые слова: атопический дерматит, экзема, терминология, дефиниции

Для цитирования: Потекаев Н.Н. Атопический дерматит vs. экзема. История терминологии. Вестник РАМН. 2023;78(4):289–296. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8803>

289

В настоящее время к одной из нерешенных терминологических проблем дерматологии относится вопрос дефиниции двух заболеваний — атопического дерматита и экземы. Более того, продолжаются дискуссии и споры между сторонниками тождественности обоих дерматозов и приверженцами их нозологической самостоятельности.

В нашей работе мы сделали попытку не только разобраться в определениях исследуемых патологических процессов, но и провести сопоставление их клинических форм с целью объективизации применяемой терминологии.

Термин «экзема» (от др.-греч. ἐκζέω (экзео) — вскипать) впервые появился в греческой медицинской лите-

ратуре в труде Аэция из Амиды в 543 г. н.э. Вплоть до начала XIX в. он употреблялся для обозначения различных остро возникающих заболеваний кожи — эритемы, рожи, фурункулов, крапивницы и других дерматозов. Впервые в качестве отдельной самостоятельной нозологической единицы экзему выделил английский врач Роберт Виллан, который известен также как автор классификации кожных болезней на основе первичных морфологических элементов сыпи (рис. 1). В своем труде «Description and treatment of cutaneous diseases», изданном в 1808 г., автор отметил характерную особенность клинической картины экземы — высыпания в виде мелких пузырьков [1].

N.N. Potekaev^{1, 2}¹Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

Atopic Dermatitis vs. Eczema. History of Terminology

Currently, one of the unresolved terminological problems of dermatology is the question of the definition of two diseases — atopic dermatitis and eczema. Moreover, discussions and disputes continue between supporters of the identity of both dermatoses and adherents of their nosological independence. In our work, we have made an attempt to understand not only the definitions of the studied pathological processes, but also to compare their clinical forms in order to objectify the terminology used. It can be concluded that representatives of foreign dermatological Schools of the XIX and the first half of the XX century, using the terms "eczema", "diathesis pruritus", "neurodermatitis" and "atopic dermatitis", implied the same pathological process. While our domestic predecessors clearly defined the definitions of these two independent nosologies, denoting, respectively, unambiguous terms — "eczema" and "atopic dermatitis". From the point of view of etiopathogenesis in Russia, eczema is considered as a dermatosis due to acquired hypersensitivity to external factors, while in atopic dermatitis this hypersensitivity is congenital. Domestic dermatovenereologists, based on modern ideas about the etiology and pathogenesis, genetic and immunological factors, as well as the nature of the clinical picture, use unambiguous definitions for two separate dermatological nosologies — "eczema" and "atopic dermatitis", preserving the traditions of the Russian dermatovenereological School for the benefit of the development of Russian science and the health of our patients.

Keywords: atopic dermatitis, eczema, terminology, definitions

For citation: Potekaev NN. Atopic Dermatitis vs. Eczema. History of Terminology. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2023;78(4):289–296. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8803>

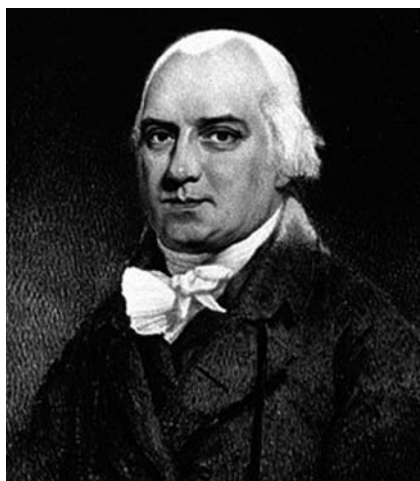


Рис. 1. Робер Виллан (1757–1812)



Рис. 2. Фердинанд фон Гебра (1816–1880)



Рис. 3. Альфонс Девержи (1798–1879)



Рис. 4. Серозные колодцы при острой экземе

Впоследствии в 1819 г. швейцарский дерматолог Лоран Теодор Биетт описал острый и хронический варианты заболевания, а наиболее обстоятельное описание экземы представил основатель австрийской дерматологической школы Фердинанд фон Гебра в 1874 г. [2] (рис. 2). Гебра и его ученик Мориц Капоши придерживались мнения, что дерматоз имеет экзогенное происхождение и требует лишь местного лечения.

Между тем французский врач Пьер Райе в своем труде, изданном еще в 1833 г., писал, что «хроническая экзема всегда зависит от особой предрасположенности, которая, как считают некоторые физиологи, может быть обусловлена изменениями в жидкостях тела», тем самым указав на возможную взаимосвязь заболевания с нарушениями функции внутренних органов и тканей [1].

В 1854 г. французский дерматолог Альфонс Девержи (рис. 3) указал на патогномичный признак экземы — серозные колодцы [1] (рис. 4).

М. Капоши, будучи преемником Ф. Гебры и продолжив его научные изыскания, определил стадии экземы и их последовательность: эритематозную (*eczema erythematosum*), папулезную (*eczema papulosum*), везикулезную (*eczema vesiculosum*), мокнущую (*eczema madidans*), коростозную (*eczema crustosum*) и сквамозную (*eczema squamosum*) [3].

Практически такие же формы и стадии экземы были исключительно подробно изложены в руководстве профессора дерматологии Эдинбургской медицинской школы Вильяма Аллана Джемисона [4]. В переводе на русский язык

эта книга была издана по распоряжению Главного военно-медицинского управления России в 1894 г. (рис. 5). Автором выделены первичные (основные) клинические формы экземы, по сути стадии заболевания, и иные ее разновидности «являющиеся дальнейшим развитием той или другой из первичных форм». К первичным формам (стадиям) заболевания были отнесены четыре: узелковая (начальный период всех видов экземы), эритематозная, пузырьчатая, пустулезная или импетигиозная. Клиническими разновидностями этих форм были определены: *eczema madidans (rubrum)* — мокнущая экзема; *eczema squamosum* — сухая экзема; *eczema verrucosum (sclerosum)* — роговая экзема; *eczema circumscriptum* — ограниченная экзема.

Надо сказать, что Пауль Герсон Унна в 1887 г. выделил особую форму — *eczema seborrhoicum*, обусловленную характерными местами ее локализации, а именно себорейными зонами — волосистая часть головы, лоб, ушные раковины и щеки [1] (рис. 6). Себорейная экзема и в настоящее время рассматривается в качестве самостоятельной формы заболевания. П. Унна при этом считал, что в патогенезе экземы играют роль некие мифические микроорганизмы — морококки. Несмотря на то что эта теория не нашла подтверждения, в действующей классификации экземы имеется еще одна самостоятельная форма — микробная (паратравматическая) экзема, развивающаяся на месте предшествующей пиодермии кожи.

К слову, длительное время наименования разновидностей экземы происходили не только от их клинических особенностей, но также и от анатомического расположения — экзема лица, экзема соска, экзема больших слюнок и т.д. Впоследствии в 1960 г. корифей Санкт-петербургской (в то время ленинградской) дерматологической школы Сергей Тимофеевич Павлов (рис. 7) напишет: «Локализация экземы не отражается на морфологической картине заболевания, и приводимое во многих учебниках описание клинической картины экземы по локализации основано, как правило, на диагностических ошибках» [5].

В упомянутом ранее руководстве В. Джемисона обращает на себя внимание «любопытное явление», указывающее на особенность течения экземы, — «постоянно приходится встречать случаи, где экзема появляется в виде нескольких ограниченных гнезд... а затем, безо всякой видимой причины, принимает гораздо большие размеры и появляется последовательно, с соблюдением симметрии... обе подколенные ямки или сгибательные поверхности обоих предплечий». Данное наблюдение

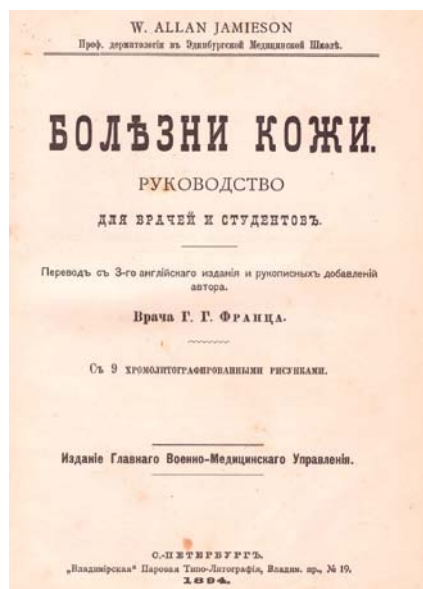


Рис. 5. Руководство «Болезни кожи» В. Джемисона, изданное Главным военно-медицинским управлением (1894 г.)



Рис. 6. Себорейная экзема Унны в русском издании атласа болезней кожи Э. Якоби (1910 г.)



Рис. 7. Сергей Тимофеевич Павлов (1897–1971)



Рис. 8. Эрнест Генри Бенье (1831–1909)



Рис. 9. Люциус Дункан Балкли (1845–1928)



Рис. 10. Роберт Альбер Кук (1880–1960)

демонстрирует тот факт, что в главе об экземе автор, по сути, приводит описание типичной картины атопического дерматита. Кроме того, он же отмечает, что симметричность поражения при заболевании, по-видимому, связана с нервно-рефлекторным раздражением.

В 1892 г. французский дерматолог Эрнест Бенье (рис. 8) представил наблюдение «экзематозно-лихеноидной диатезной почесухи», ассоциированной с бронхиальной астмой, сенной лихорадкой и нарушениями функции желудочно-кишечного тракта [1]. При этом ученый указывал, что дерматоз в своей основе имеет зуд, который является первым и на начальных этапах основным симптомом.

Именно Э. Бенье первый отметил характерную особенность диатезного состояния: начавшись во младенчестве, процесс, претерпев изменение в клинической картине, продолжается в течение дальнейшей жизни. Тем самым Бенье указал, по сути, на раннюю (дебютную) форму атопического дерматита.

В 1903 г. П. Унна высказал мнение о том, что экзема «не всегда может начинаться с прозрачных, невоспа-

ленных пузырьков... и часто пузырьки не наблюдаются на протяжении всего течения заболевания», подчеркнув этиологическую роль внутренних факторов [6].

Примечательно, что за 10 лет до наблюдения Э. Бенье американский дерматолог Люциус Дункан Балкли (рис. 9) в 1882 г. также обратил внимание на ассоциацию экземы с бронхиальной астмой как у отдельных больных, так и у их ближайших родственников [7].

Таким образом, к началу XX в. связь экземы с астмой постепенно стала рассматриваться в качестве феномена гиперчувствительности, а разработанная в 1906 г. Клеменсом фон Пирке концепция аллергии (реакция на чужое — от греч. *άλλος* — другое и *έρω* — воздействие), подразумевающая необычную, измененную, повышенную реактивность организма на действие различных факторов внешней среды, позволила исследователям более четко уловить взаимосвязь между внешними раздражителями и экзематозными поражениями [8].

В 1916 г. американские иммунологи Роберт Кук (рис. 10) и Альберт Вандер Веер выявили роль наслед-

ственности в развитии аллергии — у 48% наблюдаемых ими больных с аллергическими реакциями имелся соответствующий семейный анамнез [9]. В дальнейшем в 1923 г. Артур Кока (рис. 11) и Роберт Кук на основании установленной ими наследственной ассоциации между бронхиальной астмой и аллергическим ринитом обозначили данное состояние термином «атопия» (греч. *ἀτομία* — без места) [10]. Предложенный термин постепенно нашел свое признание в научной среде, и уже в 1928 г. бруклинский дерматолог Авраам Вальс, говоря о коже как о «шоковом органе», в этой связи именовал патологический процесс «атопической экземой», тем самым признав особый аллергический тип экземы, отличающийся от ее истинной формы [11].

После того как в 1933 г. американцы Фред Вайз (рис. 12) и Марион Сульцбергер (рис. 13) впервые предложили новое определение — «атопический дерматит», а в 1967 г. шведскими иммунологами Гуннаром Йоханссоном и Хансом Беннигом (рис. 14) был открыт иммуноглобулин E (IgE), играющий важную роль в развитии гиперчувствительности I типа и аллергических заболеваний, этот термин прочно укрепился в зарубежной, а позднее и российской литературе [12, 13]. При этом М. Сульцбергер отмечал, что стигма «атопии» наблюда-

ется не у всех больных атопическим дерматитом, отмечая парадоксальную ситуацию в случаях, когда у больных с однозначными кожными проявлениями атопического дерматита иных проявлений атопии обнаружить не удавалось, а заболевание вызывалось внешними раздражителями. Следовательно, термин «атопический дерматит» не мог подменить собой понятие «экзема» и под наблюдением автора, по-видимому, были больные как атопическим дерматитом, так и истинной экземой.

В целом большинство зарубежных дерматологов стало придерживаться тождественности терминов «атопический дерматит» и «атопическая экзема», считая их синонимами.

В отечественной литературе существовало устойчивое разделение этих заболеваний на экзему и нейродермит (невродермит), который относили в группу зудящих дерматозов, обусловленных первично возникающим зудом. До введения понятия «атопический дерматит» широкое распространение во всем мире имел термин «нейродермит», который в 1891 г. предложили французские дерматологи Луи Брок и Люсьен Жаке, выделив две формы заболевания — ограниченную и диффузную [14]. Авторы рассматривали дерматоз как проявление нарушений психосоматического порядка, сопровождающихся зудом, вследствие которого и возникают изменения кожи.



Рис. 11. Артур Фернандез Кока (1875–1959)



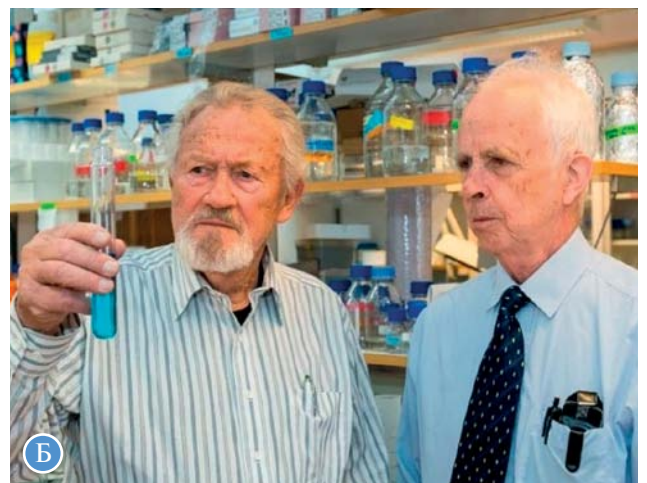
Рис. 12. Фред Вайз (1881–1950)



Рис. 13. Марион Балдур Сульцбергер (1895–1983)



Рис. 14. Открывшие IgE шведские исследователи Гуннар Йоханссон и Ханс Бенниг в 1967 г. (А) и спустя 50 лет — в 2017 г. (Б)



В дальнейшем в Европе и США диагноз «нейродермит» еще несколько десятилетий применялся наряду с терминами «атопический дерматит» и «атопическая экзема». В отечественной научной литературе наименование диагноза «нейродермит» было заменено на диагноз «атопический дерматит» лишь к концу 1980-х годов.

Обращаясь к истокам русской дерматологической школы и касаясь вопроса терминологии, необходимо отметить, что наши предшественники также понимали неоднозначность всеобъемлющего термина «экзема». Большинство из них связывали это заболевание преимущественно с влиянием внешних раздражителей. Однако в то же время в руководствах и учебниках выделялись особые формы экземы, возникновение которых обусловлено внутренними причинами. Впоследствии отечественными дерматологами отдельно от экземы рассматривался нейродермит как самостоятельная нозология, имеющая функционально-соматическую подоплеку.

Так, в руководстве по кожным болезням А.И. Поспелова (рис. 15, 16), изданном в 1905 г., в главе «Мокнуший лишай. Экзема. Есзема» заболевание рассматривается в качестве дерматоза с сугубо экзогенной природой и имеет свои последовательные стадии развития в зависимости от длительности внешнего раздражения кожи — эритематозную, папулезную, везикулезную, мокнущую, крутозную и сквамозную [15]. В то же время А. Поспелов в своем труде упоминает о разных точках зрения на природу экземы у австрийской дерматологической школы и французской: первая придерживалась мнения об исключительно местном влиянии на развитие заболевания, в то время как вторая — о несомненной роли внутренних причин. В конечном итоге профессор Поспелов констатирует, что «экзема может появляться как от внешних стимулов — идиопатическая экзема, так и от внутренних — симптоматическая», тем самым подтверждая правомочность взглядов обеих школ своих зарубежных коллег. Более того, автор указывает на еще одно важное обстоятельство: «нет сомнения, что раздражительность кожи и расположение кожи к экземам обуславливается индивидуальным и часто врожденным предрасположе-

нием». Таким образом, один из основателей московской школы дерматовенерологов А.И. Поспелов уже в начале XX в. предположил наследственный характер заболевания, которое впоследствии получило наименование «атопический дерматит».

Основатель Донского, а впоследствии Северо-Кавказского общества дерматовенерологов профессор П.В. Никольский (рис. 17) в 4-м издании своего руководства по болезням кожи в 1930 г. в соответствующем разделе, посвященном экземе, писал следующее: «При экземе мы иногда встречаемся с тем же состоянием нервной системы, которое наблюдается при pruritus nervosus, при котором зуд никак не может быть объяснен анатомическими изменениями кожи» [16]. По сути, он описывает не что иное, как атопический дерматит в его начальной стадии, когда первым и основным симптомом является кожный зуд. Примечательно, что в этом же руководстве кожному зуду отведена отдельная глава, в которой автор, ссылаясь на французских дерматологов, указывает на возможность перехода зуда в особую форму зудящей сыпи — нейродермит. Несмотря на то что описанию последнего в руководстве уделено всего три абзаца, очевидно, что профессор Никольский признает предложенный Брокром в 1891 г. термин «нейродермит» и его клинические варианты — диффузный нейродермит и ограниченный.

В 1938 г. основатель саратовской дерматологической школы профессор П.С. Григорьев (рис. 18) издает учебник, в котором невродермит также, как и экзема, уже представлен самостоятельной нозологической единицей в отдельной главе [17]. В своем труде П. Григорьев отмечает: «Экзема — одно из наиболее встречающихся заболеваний кожи», ссылаясь при этом на Дарье, который, в свою очередь, утверждал, что экзема «составляет почти одну треть дерматологической практики». В подтверждение этого профессор Григорьев приводит собственные статистические данные за 10-летний период работы в Саратовской дерматологической клинике с 1920 по 1930 г.: из 12 679 наблюдаемых им кожных больных 3003 человека страдали экземой, что составило 23,7% (рис. 19).

293



Рис. 15. Алексей Иванович Поспелов (1846–1916)



Рис. 16. Руководство к изучению кожных болезней для врачей и студентов А.И. Поспелова (1905 г.)

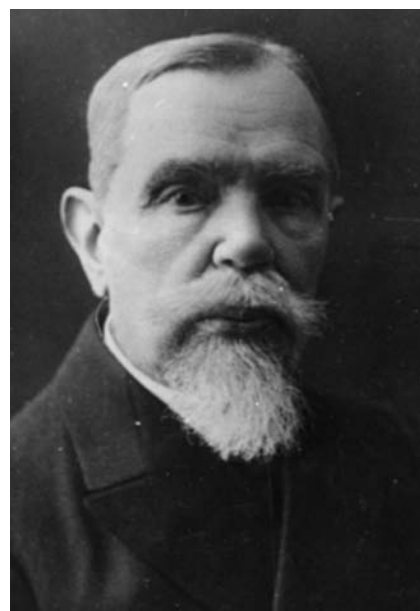


Рис. 17. Петр Васильевич Никольский (1858–1940)



Рис. 18. Павел Семенович Григорьев (1879–1940)

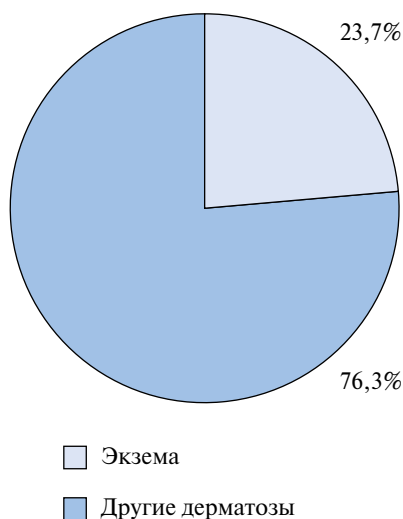


Рис. 19. Структура кожных заболеваний по П.С. Григорьеву (1920–1930)



Рис. 20. Лев Николаевич Машкиллейсон (1898–1964)

294

Невродермит же, по мнению автора, встречается реже, особенно его диффузная форма. По-видимому, большинство дерматологов того времени как за рубежом, так и в нашей стране младенческую форму атопического дерматита расценивали как экзему у детей раннего возраста, тем самым увеличивая долю экземы в структуре заболеваемости дерматозам. В частности, в своем учебнике П.С. Григорьев пишет: «Другое дело — экзема грудных детей: как в клинической картине ее, так и в течении, этиологии, лечении есть целый ряд своеобразных особенностей...». Далее приводится описание клиники заболевания, которая в соответствии с современными воззрениями расценивалась бы как эксудативная форма атопического дерматита.

В последующих отечественных учебниках и руководствах нейродермиту уделяется все большее внимание. В этом смысле в руководстве «Частная дерматология» Л.Н. Машкиллейсона (рис. 20), вышедшем в 1965 г., наиболее подробно и обстоятельно представлены сведения об этиологии и патогенезе нейродермита, описание его клинических форм, дифференциальная диагностика и лечение [18]. Кроме того, при изложении особенностей заболевания в детском возрасте Л.Н. Машкиллейсон впервые в отечественной литературе использует синонимический термин «атопический дерматит», который в дальнейшем навсегда вытеснил «нейродермит» из дерматологического лексикона.

Подводя итог историческому экскурсу по данному вопросу, можно заключить, что представители зарубежных дерматологических школ XIX и первой половины XX в., используя термины «экзема», «диатезная почесуха», «нейродермит» и «атопический дерматит», подразумевали один и тот же патологический процесс. В то время как наши отечественные предшественники четко определили дефиниции этих двух самостоятельных нозологий, обозначив соответственно однозначными терминами — «экзема» и «атопический дерматит». С точки зрения этиопатогенеза в России экзема рассматривается как дерматоз, обусловленный приобретенной повышенной чувствительностью к внешним факторам, в то время

как при атопическом дерматите эта повышенная чувствительность врожденная.

И до сегодняшнего дня в иностранной, в первую очередь американской, литературе авторы применяют термины «атопический дерматит» и «атопическая экзема» в качестве синонимов. Более того, предлагают также использовать своеобразный термин «неатопическая экзема», имея в виду, по сути, просто экзему. К сожалению, это приводит к определенной путанице и некорректной трактовке диагностируемых поражений кожи, а в следствие этого — назначению не вполне адекватной терапии.

Кроме того, результатом подобного терминологического своеволия является парадоксальность статистических данных. Так, в зарубежной литературе и в ряде ссылающихся на нее российских источниках указывается доля экземы среди всех дерматологических заболеваний в 30–40% [19, 20] (рис. 21, А). Столь высокий процент связан, по-видимому, с тем обстоятельством, что осуществляется совокупный подсчет больных как экземой, так и атопической экземой. Вместе с тем данные официальной статистики по г. Москве свидетельствуют о 10–12%-м удельном весе экземы в общей структуре заболеваемости дерматозами [21] (рис. 21, Б). То же касается и атопического дерматита: по данным мировой статистики атопический дерматит составляет 20–40% всех диагностированных дерматозов, а в Москве этот показатель варьирует от 6 до 12% [22, 23] (рис. 22).

Между тем стандартизация номенклатуры терминов «атопический дерматит» и «экзема» имеет важное прикладное значение, в том числе для оплаты по соответствующим тарифам медицинских услуг, проведения достоверных клинических и эпидемиологических исследований и объективного общения с пациентом.

В 2017 г. вышла публикация в журнале *Allergy* («Аллергия»), авторами которой являются дерматологи из Чикагского и Датского университетов [24]. В статье приводятся результаты исключительно интересной работы — анализ частоты упоминаний в научной литературе терминов «атопический дерматит», «экзема» и «атопическая экзе-

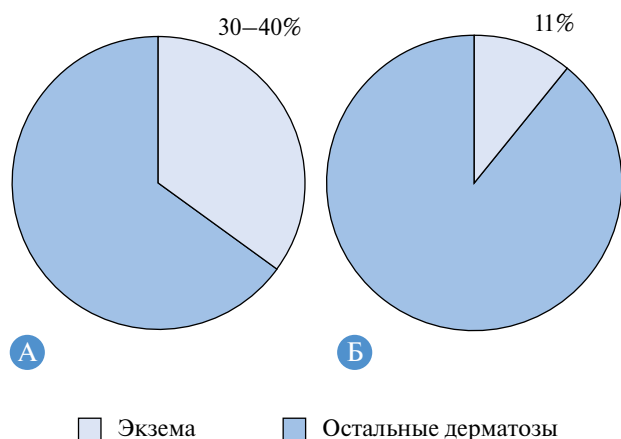


Рис. 21. Доля экземы в структуре дерматологических заболеваний согласно мировой (А) и московской (Б) статистике

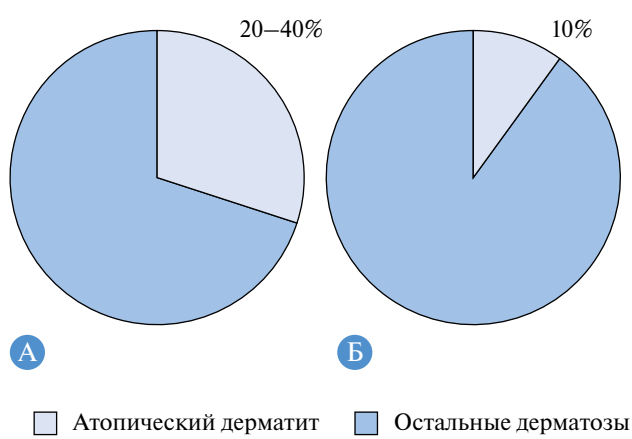


Рис. 22. Доля атопического дерматита в структуре дерматологических заболеваний согласно мировой (А) и московской (Б) статистике

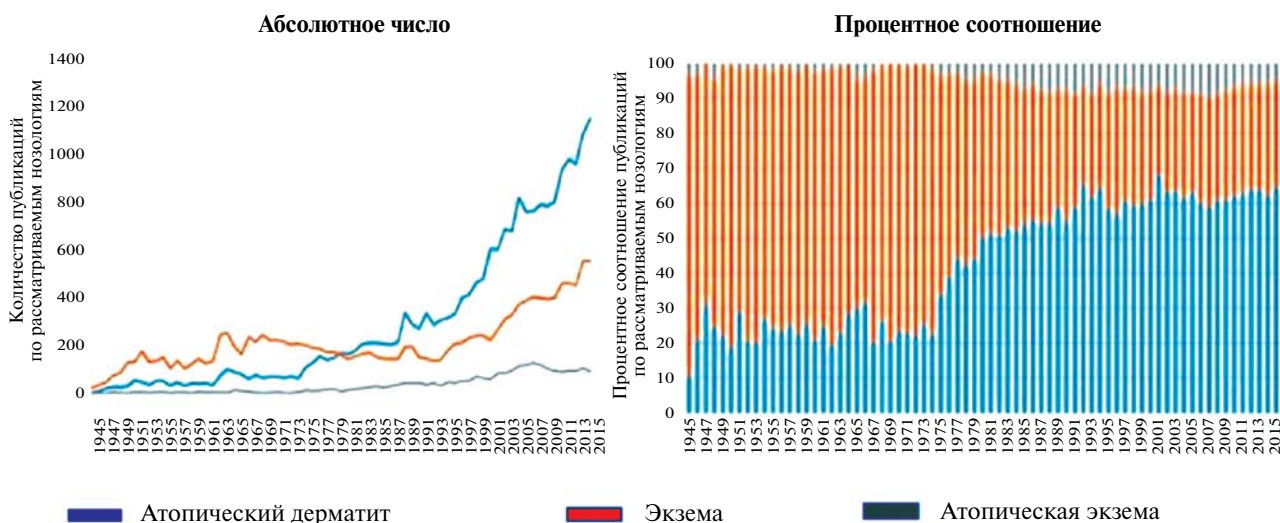


Рис. 23. Частота упоминаний терминов «атопический дерматит», «экзема» и «атопическая экзема» в информационной базе MEDLINE, 1945–2015 гг.

ма» в период с 1945 по 2015 г. Исследователи отмечают, что термин «атопический дерматит» редко использовался до конца 1970-х годов, однако начиная с 1973 г. он постепенно стал вытеснять термин «экзема». Что касается пресловутой «атопической экземы», то упоминание о ней с 2008 г. постепенно уменьшается и доля ее упоминаний в научной специализированной литературе очевидно мала (рис. 23). В связи с этим авторы приходят к важному выводу: «Учитывая, что “атопический дерматит” является гораздо более часто используемым термином, предлагаем, что именно он должен использоваться в номенклатуре болезней и научной литературе... Кроме того, медицинскому научному сообществу и пациентам следует указывать на двусмысленность термина “экзема”...».

Тем не менее, несмотря на имеющиеся объективные данные, доводы и мнения авторитетных ученых, в разработанной в настоящее время Всемирной организацией здравоохранения номенклатуре кожных заболеваний Международной классификации болезней (МКБ) 11-го пересмотра, видимо, под давлением некоего меньшинства появилась нозология «EA80 атопическая экзема», а существовавшие ранее в МКБ-10 термины «атопический дерматит» и «экзема» отсутствуют.

Заключение

Таким образом, необходимо отметить, что отечественные дерматовенерологи на основе современных представлений об этиологии и патогенезе, генетических и иммунологических факторах, а также характере клинической картины используют однозначные дефиниции для двух отдельных дерматологических нозологий — «экзема» и «атопический дерматит», сохраняя традиции русской дерматовенерологической школы во благо развития российской науки и здоровья наших пациентов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы автора.

Конфликт интересов. Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Автор принял полное личное участие в подготовке материала публикации статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Атопический дерматит и экзематозные расстройства* / под ред. Д. Рудикоффа, С.Р. Коэна, Н. Шайнфельда; пер. с англ. / под ред. Н.Н. Потекаева, А.Н. Львова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 384 с. [*Atopicheskij dermatit i ekzematoznye rasstrojstva* / pod red. D. Rudikoffa, St.R. Коэна, N. Shajnfel'da; per. s angl.; pod red. N.N. Potekaeva, A.N. L'vova. M.: GEOTAR-Media; 2017. 384 s. (In Russ.)]
2. Hebra F, Kaposi M. On diseases of the skin including exanthemata. The new Sydenham society. London, 1874. Vol. 61. P. 252–258.
3. Капоши М. *Патология и терапия накожных болезней*. Лекции для практических врачей и студентов. — Харьков, 1881. — 660 с. [Kaposhi M. *Patologiya i terapiya nakozhnyh boleznej*. Lekcii dlya prakticheskikh vrachej i studentov. Har'kov; 1881. 660 s. (In Russ.)]
4. Джемисон У.А. *Болезни кожи: руководство для врачей и студентов* / пер. с 3-го англ. изд. и рукоп. доб. авт. врача Г.Г. Франца. — СПб.: Гл. воен.-мед. упр., 1894. — 721 с. [Dzhemison UA. *Bolezni kozhi: rukovodstvo dlya vrachej i studentov* / per. s 3-go angl. izd. i rukop. dob. avt. vracha G.G. Franca. Sankt-Peterburg: Gl. voen.-med. upr., 1894. 721 s. (In Russ.)]
5. Павлов С.Т. *Учебник кожных и венерических болезней*. — Ленинград, 1960. — 494 с. [Pavlov ST. *Uchebnik kozhnyh i venericheskikh boleznej*. Leningrad; 1960. 494 s. (In Russ.)]
6. Kramer ON, Strom M.A, Ladizinski B, Lio PA. The history of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2017;35(4):344–348. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.03.005>
7. Bulkley LD. Eczema and its management (1882). Cambridge scholars publishing; 2009.
8. Silverstein AM, Clemens Freiherr von Pirquet: Explaining immune complex disease in 1906. *Nat Immunol*. 2000;1(6):453–455. doi: <https://doi.org/10.1038/82691>
9. Cooke RA, van der Veer A. Human sensitization. *J Immunol*. 1916;1:201.
10. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomenon of hypersensitiveness. *J Immunol*. 1923;8(3):163–182.
11. Bulletin of the New York Academy of Medicine. 1928;4(6).
12. Sulzberger MB, Wise F. Drug eruptions. Dermatitis eczematosa due to drugs. *Arch Derm Syphilol*. 1933;28(4):461–474.
13. Ishizaka T, Ishizaka K, Johansson SG, et al. Histamine Release from Human Leukocytes by Anti-gamma E Antibodies. *J Immunol*. 1969;102(4):884–892.
14. Brocq L, Jacquet L. *Ann. dermat. et syph.*, 3:97–122 and 193–208, 1891.
15. Пospelov А.И. *Руководство к изучению кожных болезней для врачей и студентов*. — М., 1905. [Pospelov AI. *Rukovodstvo k izucheniyu kozhnyh boleznej dlya vrachej i studentov*. Moscow; 1905. (In Russ.)]
16. Никольский П.В. *Болезни кожи. Руководство для врачей и студентов*. — М.-Л., 1930. — 560 с. [Nicol'skij PV. *Bolezni kozhi. Rukovodstvo dlya vrachej i studentov*. Moskva, Leningrad; 1930. 560 s. (In Russ.)]
17. Григорьев П.С. *Учебник венерических и кожных болезней*. — М.-Л., 1938. — 740 с. [Grigor'ev PS. *Uchebnik venericheskikh i kozhnyh boleznej*. Moskva, Leningrad; 1938. 740 s. (In Russ.)]
18. Машкиллейсон Л.Н. *Частная дерматология*. — М.: Медицина, 1965. — 522 с. [Mashkillejson LN. *Chastnaya dermatologiya*. Moscow: Medicina; 1965. 522 s. (In Russ.)]
19. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(5):657–682. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>
20. *Экзема: клинические рекомендации*. — М., 2021. — 54 с. [Ekzema: klinicheskie rekomendacii. Moscow; 2021. 54 s. (In Russ.)]
21. Данные отдела по организационно-методической работе ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по заболеваемости экземой в г. Москве. [Dannye otdela po organizacionno-metodicheskoy rabote GBUZ "MNPCKDK DZM" po zaboлеваemosti ekzemoj v g. Moskve. (In Russ.)]
22. *Атопический дерматит: клинические рекомендации*. — М., 2021. — 81 с. [Atopicheskij dermatit: klinicheskie rekomendacii. Moscow; 2021. 81 s. (In Russ.)]
23. Данные отдела по организационно-методической работе ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по заболеваемости атопическим дерматитом в г. Москве. [Dannye otdela po organizacionno-metodicheskoy rabote GBUZ "MNPCKDK DZM" po zaboлеваemosti atopicheskim dermatitom v g. Moskve. (In Russ.)]
24. Kantor R, Thyssen JP, Paller AS, et al. Atopic dermatitis, atopic eczema, or eczema? A systematic review, meta-analysis, and ecommendation for uniform use of "atopic dermatitis". *Allergy*. 2016;71(10):1480–1485. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12982>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор [Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor];
адрес: 119071, Москва, Ленинский пр-т, д. 17 [address: 17 Leninskiy Prospect, 119071, Moscow, Russian Federation];
e-mail: klinderma@mail.ru, **SPIN-код:** 8862-5688, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>

А.М. Чернявский, А.Г. Едемский,
О.Я. Васильцева, Е.Н. Кливер, Д.С. Гранкин,
Д.А. Сирота, А.Б. Романов

Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина,
Новосибирск, Российская Федерация

Хроническая тромбозэмболическая легочная гипертензия: эпидемиология, диагностика, лечение — современное состояние проблемы

Хроническая тромбозэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) относится к IV группе легочной гипертензии, которая развивается вследствие окклюзионно-стенотического поражения легочной артерии после перенесенной тромбозэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Четких данных по эпидемиологии данного заболевания нет. При этом очевидно, что оно распространено гораздо шире, чем принято считать. Это обусловлено неспецифической клинической картиной и недостаточной информированностью клиницистов о данном заболевании. С одной стороны, патогенез ХТЭЛГ хорошо изучен и во многом схож с легочной артериальной гипертензией, с другой стороны — неясно, почему у определенного процента пациентов не происходит растворения тромбов. Диагностика ХТЭЛГ довольно хорошо описана и должна проводиться по специальному алгоритму. Методом выбора в лечении является легочная эндартерэктомия. У неоперабельных пациентов и пациентов с остаточной легочной гипертензией после операции возможно выполнение баллонной ангиопластики легочной артерии и назначение ЛАГ-специфической терапии. В нашем исследовании доказана безопасность и эффективность нового метода лечения резидуальной формы ХТЭЛГ — радиочастотной денервации легочной артерии. Патогенетической основой данной методики является десимпатизация малого круга кровообращения путем радиочастотной деструкции вегетативных ганглиев бифуркации легочной артерии и прерывание так называемого пульмо-пульмонального рефлекса.

Ключевые слова: хроническая тромбозэмболическая легочная гипертензия, легочная эндартерэктомия, баллонная ангиопластика легочной артерии, радиочастотная денервация легочной артерии

Для цитирования: Чернявский А.М., Едемский А.Г., Васильцева О.Я., Кливер Е.Н., Гранкин Д.С., Сирота Д.А., Романов А.Б. Хроническая тромбозэмболическая легочная гипертензия: эпидемиология, диагностика, лечение — современное состояние проблемы. *Вестник РАМН.* 2023;78(4):297–304. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13995>

297

A.M. Chernyavskiy, A.G. Edemskiy, O.Y. Vasil'tseva, E.N. Kliver,
D.S. Grankin, D.A. Sirota, A.B. Romanov

E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, diagnosis, treatment — current state of the problem

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is group IV of pulmonary hypertension, which develops with occlusive-stenotic lesions of the pulmonary artery after a pulmonary embolism. There are no clear data on the epidemiology of this disease. At the same time, it is obvious that it is much more widespread than is commonly believed. This is due to the nonspecific clinical picture and the lack of awareness of clinicians about this disease. On the one hand, the pathogenesis of CTEPH is well studied and in many respects similar to pulmonary arterial hypertension, on the other hand, it is not clear why blood clots do not dissolve in a certain percentage of patients. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension is fairly well described and should be carried out according to a special algorithm. The treatment of choice is pulmonary endarterectomy. In inoperable patients and patients with residual pulmonary hypertension after surgery, it is possible to perform balloon angioplasty of the pulmonary artery and PAH-specific therapy. In our study, the safety and efficacy of a new method for the treatment of a residual form of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, radiofrequency denervation of the pulmonary artery, has been proven. The pathogenetic basis of this technique is the desympathization of the pulmonary circulation by radiofrequency destruction of the autonomic ganglia of the bifurcation of the pulmonary artery and the interruption of the so-called pulmo-pulmonary reflex.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, pulmonary balloon angioplasty, radiofrequent pulmonary artery denervation

For citation: Chernyavskiy A.M., Edemskiy A.G., Vasil'tseva O.Y., Kliver E.N., Grankin D.S., Sirota D.A., Romanov A.B. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, diagnosis, treatment — current state of the problem. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(4):297–304. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13995>

Эпидемиология

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) относится к IV группе легочной гипертензии, которая развивается вследствие окклюзионно-стенотического поражения легочной артерии после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). По данным международного регистра ХТЭЛГ, 75% больных имеют в анамнезе или тромбоз глубоких вен, или перенесенную ТЭЛА [1]. Однако не всегда в ходе сбора анамнеза и клинико-инструментального обследования пациента удается установить факт ранее перенесенной ТЭЛА или источник тромбоэмболии, который привел к развитию ТЭЛА. По результатам многочисленных эпидемиологических наблюдений пациентов после перенесенной ТЭЛА можно сделать вывод, что ХТЭЛГ встречается не так уж и редко, как считалось ранее, в частности, около 9% случаев при первичном эпизоде ТЭЛА и 13–15% — при рецидивирующей ТЭЛА [2]. По данным международного регистра, заболеваемость и распространенность ХТЭЛГ составляет 5–6 и 26–38 случаев на 1 млн взрослого населения соответственно [3].

Выявляемость ХТЭЛГ в последние годы увеличивается за счет повышения осведомленности врачей и проведения активного скрининга у пациентов с сохранением одышки после ТЭЛА при наличии соответствующих факторов риска. К факторам риска, ассоциированным с развитием ХТЭЛГ, традиционно относят установленные ранее центральные внутривенные катетеры или электроды электрокардиостимулятора, заместительную терапию гормонами щитовидной железы, спленэктомия в анамнезе, вентрикулоvenозные шунты при лечении гидроцефалии, онкологические и хронические воспалительные заболевания [4]. ХТЭЛГ чаще встречается, если ТЭЛА развивается у молодых пациентов, при наличии крупных дефектов перфузии и наследственной тромбофилии. По данным M. Riedel [5], кумулятивная выживаемость пациентов с ХТЭЛГ зависит от уровня давления в легочной артерии: чем выше давление, тем выживаемость меньше. В вышеупомянутом исследовании было показано, что при среднем давлении в легочной артерии 31–40 мм рт. ст. двухлетняя выживаемость пациентов составляет 70%, в то же время если уровень среднего

давления в легочной артерии > 50 мм рт. ст., двухлетняя выживаемость составляет 20%.

Диагностика

Диагностика ХТЭЛГ связана с рядом особенностей. С одной стороны, это недостаточная выраженность и неспецифичность клинической картины на начальных стадиях. Зачастую единственной жалобой является одышка при физических нагрузках. Пациенты могут наблюдаться у разных специалистов (кардиолог, ангиохирург, терапевт, пульмонолог). С другой стороны, средняя продолжительность времени от появления первых симптомов ХТЭЛГ до момента установления диагноза на уровне экспертных центров составляет около 14 мес. После перенесенной ТЭЛА пациенты могут выпадать из поля зрения клиницистов и годами страдать от одышки и ограничений физической активности. В крайних случаях клинической картины могут присоединиться синкопе, признаки недостаточности по большому кругу кровообращения, болевой синдром за счет относительного обеднения коронарного кровотока по правой коронарной артерии из-за ремоделирования правых отделов сердца, а также зависимость от инсуффляции кислорода. В ряде случаев анамнестически невозможно выявить факт перенесенной ТЭЛА. Также описаны клинические случаи ХТЭЛГ, при которых источник тромбоэмболии не установлен. В этой связи интересно отметить, что из 240 аутопсий пациентов, умерших от сердечной недостаточности, причиной которой были последствия перенесенной ТЭЛА, только в 6 случаях прижизненно был поставлен диагноз ХТЭЛГ [6]. Несомненно, что истинная распространенность ХТЭЛГ больше официальных цифр сегодняшних статистических данных, пациенты с неспецифическими жалобами кочуют от одного специалиста к другому, при этом никогда не попадая в поле зрения команды экспертов, которые знают эту патологию. Знание факторов риска ХТЭЛГ и настороженность врача в отношении развития данного заболевания являются залогом успешной диагностики и своевременного лечения в экспертных центрах.

На сегодняшний день разработан алгоритм диагностики ХТЭЛГ (рис. 1).

298



Рис. 1. Диагностический алгоритм хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Примечание. ЭхоКГ — эхокардиография; ПОС — правые отделы сердца; АПГ — ангиопульмонография; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Эхокардиография является наиболее доступным неинвазивным методом диагностики легочной гипертензии. Ценность эхокардиографии (ЭхоКГ) связана с тем, что эта методика скрининга легочной гипертензии дает важную информацию о причинах последней и в том числе незаменима при проведении дифференциальной диагностики между различными ее формами. При ХТЭЛГ по данным ЭхоКГ иногда могут быть идентифицированы тромбы в правых отделах сердца и легочной артерии, при этом диагноз становится более явным. Эхокардиография крайне важна в оценке результатов хирургического лечения и при наблюдении пациентов, находящихся на ЛАГ-специфической терапии.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких и однофотонная эмиссионная компьютерная томография являются методиками с крайне высокой чувствительностью (90–100%) и специфичностью (94–100%) при выявлении окклюзионно-стенотического поражения легочной артерии. Изображения, получаемые при ХТЭЛГ и острой ТЭЛА, значительно отличаются. Дефекты перфузии, наблюдаемые при острой ТЭЛА, более четко очерчены и контрастируют с нормально кровоснабжаемой тканью легких. При ХТЭЛГ дефекты перфузии имеют более размытые границы, при этом соответствуют долевой и сегментарной анатомии легких. При перфузионной фазе сцинтиграфии легких выявляют довольно мелкие субсегментарные дефекты перфузии, связанные с вовлечением периферических артериол.

Различные методики компьютерной томографии (КТ) (субтракционная КТ-ангиопульмонография, конусно-лучевая КТ, двухэнергетическая КТ) обладают большим потенциалом в диагностике ХТЭЛГ и оценке динамики течения окклюзионно-стенотического процесса в легочной артерии, а также в дифференциальной диагностике кардиоторакальной патологии. С позиции хирурга это очень важный метод, используемый в определении операбельности пациентов. Однако при дистальном поражении легочного русла КТ-ангиография зачастую малоинформативна и уступает классической ангиопульмонографии. Еще одной проблемой при КТ-исследованиях в некоторых случаях является плохое знание специалистами-рентгенологами прямых и косвенных признаков ХТЭЛГ, что приводит к ошибочной и запоздалой диагностике на поздних стадиях патологического процесса. В частности, по данным Европейского регистра легочной артериальной гипертензии [1], продемонстрировано, что у 43% включенных пациентов не было результатов сцинтиграфии легких, а диагноз основывался на данных КТ-ангиографии легочной артерии. В результате у ряда пациентов с изначальным диагнозом легочной артериальной гипертензии была ХТЭЛГ, не диагностированная по данным КТ вследствие ее недостаточной специфичности и чувствительности в обнаружении окклюзионно-стенотического процесса системы легочной артерии (51% при КТ против 96% при сцинтиграфии).

Классическая ангиопульмонография остается «золотым стандартом» диагностики ХТЭЛГ, поскольку при правильном методичном выполнении позволяет оценить как проксимальное, так и дистальное легочное артериальное русло. Кроме того, ангиопульмонография является основной еще одного метода лечения при ХТЭЛГ — баллонной ангиопластики легочной артерии.

После проведения всего комплекса диагностических мероприятий необходимо провести междисциплинарный консилиум для оценки операбельности пациента в отношении легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ) как метода

выбора лечения ХТЭЛГ. В случае признания неоперабельности пациент должен быть рассмотрен мультидисциплинарным консилиумом второго экспертного центра легочной гипертензии (принцип «второго мнения») для определения дальнейшей тактики.

Лечение

В настоящее время используют следующие методы лечения пациентов с ХТЭЛГ: ЛЭЭ, баллонную ангиопластику легочной артерии и лекарственную терапию.

С начала 60-х гг. прошлого столетия для эффективно-го лечения ХТЭЛГ выполняют процедуру двусторонней ЛЭЭ. Эта операция стала «золотым стандартом» лечения ХТЭЛГ и, как показали результаты международного регистра, является залогом благоприятного прогноза в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.

В настоящее время ЛЭЭ — это метод выбора лечения ХТЭЛГ (IB) [7]. В случае отказа от операции у потенциально операбельного больного с проксимальным вариантом поражения легочной артерии (главные и долевые ветви легочной артерии) пятилетняя выживаемость значительно снижается и составляет 53% против 83% у пациентов после ЛЭЭ [8]. После успешного хирургического лечения у большинства пациентов происходит значительное снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), что позволяет уменьшить риск развития декомпенсации правых отделов сердца. Критериями успешного хирургического лечения ХТЭЛГ являются госпитальная летальность < 5%, трехлетняя выживаемость — 90%, улучшение функционального класса легочной гипертензии и качества жизни [9].

Техника операции ЛЭЭ представлена ниже.

После срединной стернотомии и перикардиотомии вводят раствор гепарина в дозе 3 мг/кг, искусственное кровообращение начинают после канюляции аорты и полых вен. После начала искусственного кровообращения начинают перфузионное охлаждение пациента, которое длится от 45 мин до 1 ч в зависимости от массы тела. Во время охлаждения пациента хирург выделяет верхнюю полую вену над правой легочной артерией и восходящую аорту. При этом следует стремиться сохранить как можно больше окружающих тканей вокруг легочной артерии, поскольку после ЛЭЭ истонченная стенка сосуда может стать причиной диапедезного кровотечения. Доступ к правой ветви легочной артерии выполняют медиальнее по отношению к верхней полой вене в аортокавальном промежутке. Модифицированный ретрактор Мауер размещают при этом между аортой и верхней полой веной. Разрез правой ветви легочной артерии начинают тотчас под восходящей аортой и продолжают по направлению к верхней полой вене вплоть до нижнедолевой ветви как раз после отхождения среднедолевой ветви (рис. 2).

Важно, чтобы разрез был выполнен через центральную часть сосуда и продолжался по возможности на нижнедолевую, а не на среднедолевую ветвь правой легочной артерии. После артериотомии в просвете могут быть видны тромбы разной степени организации, которые необходимо удалить для оптимальной визуализации и поиска слоя для ЛЭЭ (см. рис. 2). Следует отметить, что, во-первых, эмболектомия без последующей ЛЭЭ бессмысленна независимо от объема удаленного материала и, во-вторых, у большинства пациентов ревизия интимы легочной артерии не выявляет очевидных тромбозов. Поэтому при беглом неопытном подходе легочное артериальное



Рис. 2. Схема доступов к легочной артерии

ложе может показаться интактным даже при тяжелом тромбоземболическом поражении.

При достижении 18–20 °С выполняют затягивание турникетов вокруг полых вен, окклюзию аорты и кардиоплегию раствором Кустодиол из расчета 20 мл/кг массы тела пациента. Если ретроградный бронхиальный кровоток не выражен, то слой для ЛЭЭ находится довольно легко в начале разреза в проксимальном отделе артерии. Обнаружение нужного слоя для ЛЭЭ является ключевым и технически сложным моментом данной процедуры. Когда кровь ретроградно из дистальных отделов начинает снижать хорошую видимость для хирурга, необходимо выполнить циркуляторный арест. Обычно время циркуляторного ареста для каждого легкого не превышает 20 мин. В нашей группе пациентов среднее время ареста составило 36 мин.

ЛЭЭ, как принято в ангиохирургии, выполняют с использованием эверсионной техники. Очень важно, чтобы сегментарная и субсегментарная ветви были ревизованы и освобождены полностью от фиброзных тромбов под визуальным или ангиоскопическим контролем. Вот почему крайне важно максимально полное обескровливание операционного поля, которое достигается при использовании циркуляторного ареста. После завершения этапа ЛЭЭ из правой легочной артерии циркуляторный арест прекращают, начинают искусственное кровообращение, артериотомный разрез ушивают непрерывно полипропиленовой нитью 5/0 или 6/0. ЛЭЭ из левой легочной артерии проводят аналогично (рис. 3).

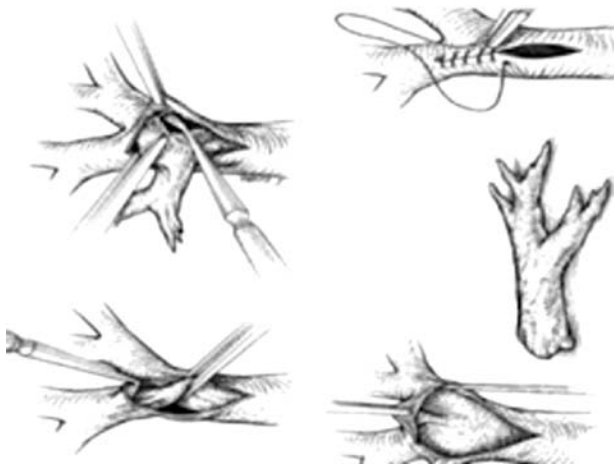


Рис. 3. Эверсионная техника при ЛЭЭ

После окончания этапа ЛЭЭ, прекращения циркуляторного ареста и возобновления искусственного кровообращения начинают согревание пациента. Период согревания в среднем занимает около 90 мин и также зависит от массы тела. Во время периода согревания выполняют все сопутствующие кардиохирургические вмешательства при необходимости. После завершения манипуляций на сердце проводят мероприятия по профилактике воздушной эмболии и снимают зажим с восходящей аорты. После этапа согревания и восстановления сердечной деятельности отключают аппарат искусственного кровообращения.

Госпитальная летальность при данной операции варьирует от 2,4 до 23,5% и зависит от опыта клиники [10]. Факторы, которые влияют на периоперационную летальность: IV функциональный класс легочной гипертензии по классификации ВОЗ, возраст пациента > 70 лет, сопутствующая патология сердца, выраженная правожелудочковая недостаточность и трикуспидальная недостаточность, а также большая продолжительность анамнеза легочной гипертензии. Из перечисленных факторов риска наиболее прогностически ценными являются пред- и послеоперационные значения ЛСС. Опыт медицинского центра университета Калифорнии показал, что если до операции у пациентов ЛСС < 1000 дин × с/см⁵, то периоперационная летальность может быть относительно низкой — 1,3%; если ЛСС перед операцией превышало это значение, то летальность возрастает до 10,1% [8].

В случае если пациент мультидисциплинарным консиллиумом признается неоперабельным, ему должна быть назначена ЛАГ-специфическая монотерапия стимулятором растворимой гуанилатциклазы риоцигуатом либо в комбинации с препаратами из других групп ЛАГ-специфической терапии (IB) [7]. При окклюзионно-стенотическом поражении легочной артерии на уровне сегментарных и субсегментарных ветвей при достаточном опыте клиники возможно выполнение эндоваскулярного лечения — баллонной ангиопластики легочной артерии (IB) [7].

Результаты

В настоящее время опыт ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России составляет 435 выполненных ЛЭЭ (2004–2023 гг.). Общая летальность в группе составляет 4,6%, десятилетняя выживаемость — 88 [82; 94] %. Средний возраст пациентов составил 49,9 ± 19 лет, максимальный срок наблюдения в послеоперационном периоде — более 15 лет, средняя продолжительность от диагностики ХТЭЛГ до операции — 3,1 ± 4,1 мес. До операции пациенты жаловались на одышку (100%); кашель имел место у 222 пациентов (51,28%); боль в груди — у 257 человек (58,97%). У 162 пациентов (37,3%) было два или более факторов риска развития ХТЭЛГ, в том числе травма нижних конечностей в анамнезе у 28 человек (6,4%), гиподинамия — у 8 человек (1,9%), полостные операции — у 61 человека (14,1%), онкологическое заболевание — у 30 человек (7%), прием оральных контрацептивов — у 11 человек (2,5%), фибрилляция предсердий — у 14 человек (3,2%), варикозная болезнь нижних конечностей — у 123 человек (28,2%).

Все пациенты прослежены в отдаленном послеоперационном периоде в сроки до 10,5 лет. При сравнительном анализе толерантности к физической нагрузке обнаружено, что исходные средние значения теста 6-ми-

нугной ходьбы были достаточно низкими. Полученные в ходе настоящего анализа результаты дистанции теста 6-минутной ходьбы показывают статистически значимое увеличение после хирургического лечения в сравнении с дооперационными данными. Так, дистанция, пройденная за 6 мин, возросла с 365 до 399 м ($p < 0,001$) в раннем послеоперационном периоде и до 435 м ($p < 0,001$) — в отдаленном периоде наблюдения.

По данным катетеризации правых отделов сердца систолическое давление в легочной артерии (ДЛА) составило $87,0 \pm 21,1$ мм рт. ст., среднее ДЛА — $49,3 \pm 13,7$ мм рт. ст., ЛСС — $830 \pm 420,6$ дин \times с \times см⁻⁵. В госпитальном послеоперационном периоде систолическое ДЛА снизилось до $42,3 \pm 14,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), а среднее ДЛА — до $33 \pm 12,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). В отдаленном послеоперационном периоде показано, что систолическое ДЛА снизилось до $34,2 \pm 11,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), а среднее ДЛА — до $27,1 \pm 10,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Согласно полученным данным, у пациентов с ХТЭЛГ можно достичь хорошего гемодинамического результата и толерантности к физической нагрузке в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах даже при исходно высокой степени легочной гипертензии и выраженных гемодинамических изменениях малого круга кровообращения в предоперационном периоде.

Однако, несмотря на впечатляющие результаты, встречаемость так называемой остаточной, или резидуальной, легочной гипертензии, по данным разных авторов, — до 30% случаев [4]. В настоящее время нет четких критериев резидуальной ХТЭЛГ. Основываясь на данных небольшого числа наблюдательных и рандомизированных клинических исследований, оценивавших эффективность ЛАГ-специфической терапии, критериями резидуальной легочной гипертензии после ЛЭЭ возможно считать среднее ДЛА > 25 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии < 15 мм рт. ст. и ЛСС > 4 единиц Вуда. В нашем исследовании 73 (16,8%) больных после операции имели резидуальную ХТЭЛГ. Причиной ее развития, с одной стороны, является эндотелиальная дисфункция с развитием дистальной васкулопатии и формированием коллатерального кровотока с последующим склерозом мелких артериол и фиброзом паренхимы легкого, с другой стороны, имеет место вазоспастический компонент за счет активации симпатической нервной системы. В настоящее время для лечения резидуальной ХТЭЛГ могут быть рассмотрены такие методы, как бал-

лонная ангиопластика легочной артерии в случае нерадикальной ЛЭЭ и остаточного дистального поражения, а также ЛАГ-специфическая терапия, препаратом первой линии которой является стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. Однако как баллонная ангиопластика, так и ЛАГ-специфическая терапия применимы не у всех пациентов.

Чтобы помочь столь сложной когорте пациентов, ученые и клиницисты продолжают поиск новых способов лечения резидуальной ХТЭЛГ. Методом выбора у подобных пациентов является интервенционная стратегия — минимально инвазивные малотравматичные эндоваскулярные процедуры, которые стремительно развиваются в последние годы, в том числе радиочастотная абляция (денервация) легочной артерии. Как уже было сказано выше, одним из механизмов сохранения резидуальной ХТЭЛГ является симпатическая вегетативная нервная система, которая обеспечивает существование пульмопальмонального рефлекса, в результате которого развивается спазм артериол. Доказано, что вегетативные ганглии, являющиеся анатомической основой данного рефлекса, локализованы в адвентиции бифуркации легочной артерии [11]. При этом в ряде клинических исследований показаны эффективность и безопасность радиочастотной абляции легочной артерии с целью снижения давления в легочной артерии и ЛСС [12].

В НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина была впервые проведена радиочастотная абляция (денервация) легочной артерии пациентам с резидуальной ХТЭЛГ после операции ЛЭЭ. Подтверждением эффективности и безопасности данной методики явилось проведенное нами пилотное рандомизированное двойное слепое плацебо (sham)-контролируемое исследование (NCT02745106). Гипотеза нашего исследования заключалась в следующем: деструкция вегетативных симпатических нервных структур в области бифуркации легочной артерии должна привести к прерыванию пульмо-пульмонального рефлекса и вызвать расширение сосудов микроциркуляторного русла у больных резидуальной ХТЭЛГ.

Цель исследования заключалась в следующем: провести оценку эффективности и безопасности радиочастотной денервации легочной артерии, которая будет выполняться с помощью радиочастотной энергии с использованием магнитной навигационной системы у больных с резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ.

Схема исследования приведена на рис. 4.

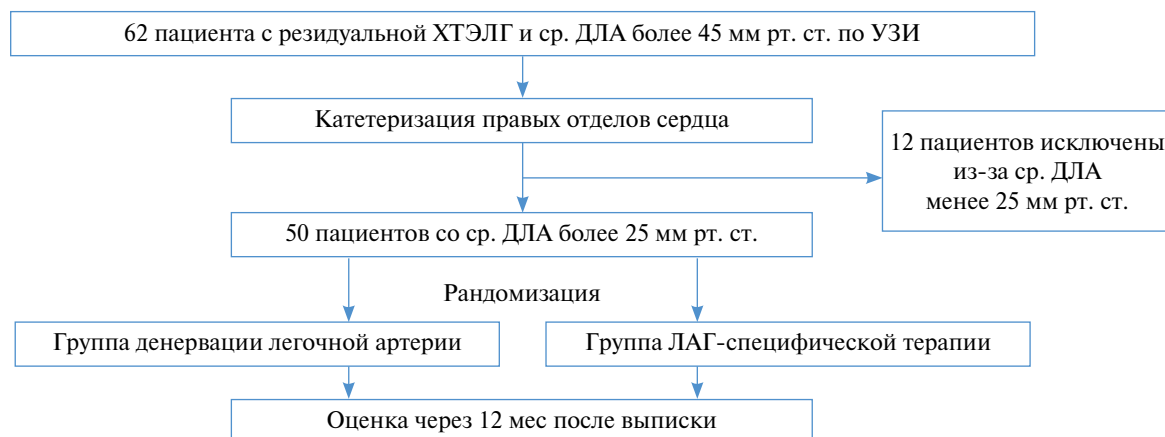


Рис. 4. Схема проведения исследования NCT02745106

Примечание. ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ДЛА — давление в легочной артерии; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

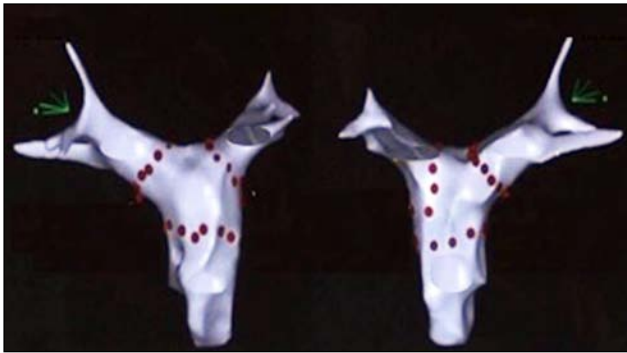


Рис. 5. Навигационные карты бифуркации легочной артерии и зоны абляции

В исследование включены 62 пациента после ЛЭЭ, у которых по данным ЭхоКГ среднее давление в легочной артерии было более 45 мм рт. ст. Всем больным была выполнена катетеризация правых отделов сердца. У 12 пациентов среднее ДЛА составило менее 25 мм рт. ст. Они были исключены из исследования. Оставшиеся 50 пациентов были разделены на 2 группы по 25 человек: 25 человек в группе денервации легочной артерии и 25 человек, которые получали оптимальную медикаментозную терапию риоцигуатом, в группе медикаментозной терапии. После проведения соответствующих процедур пациенты были выписаны и через 12 мес приглашены для повторной катетеризации правых отделов сердца.

Первичной точкой исследования была степень снижения ЛСС при катетеризации правых отделов сердца при 12-месячном наблюдении. Вторичные точки: изменения среднего и систолического ДЛА, а также прирост дистанции теста 6-минутной ходьбы. В группе денервации легочной артерии радиочастотное воздействие проводилось с использованием роботизированной магнитной навигационной системы Stereotaxis в области бифуркации легочной артерии.

В группе медикаментозной терапии, помимо собственно ЛАГ-специфической терапии, выполняли также SHAM-процедуру, которая включала в себя 3D-реконструкцию выходного отдела правого желудочка и легочной артерии, а также построение точек модели радиочастотной абляции без энергетического воздействия (рис. 5).

По данным контрольной катетеризации правых отделов сердца ЛСС в среднем снизилось на 258 ± 135 $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ в группе денервации по сравнению с 149 ± 73 $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ в группе медикаментозного лечения (рис. 6) (95% ДИ 45–171); $p = 0,001$.

Как систолическое, так и среднее значения ДЛА значительно снизились в группе радиочастотной денервации легочной артерии (среднее снижение: $9,7 \pm 2,3$ и $9,6 \pm 1,1$ мм рт. ст. соответственно) и существенно не изменились в группе медикаментозной терапии риоцигуатом (среднее снижение: $2,8 \pm 2,4$ и $2,2 \pm 1,7$ мм рт. ст.). Кроме того, в группе денервации статистически значимо увеличилась дистанция теста 6-минутной ходьбы по сравнению с группой медикаментозной терапии (470 ± 84 м против 399 ± 116 м соответственно; $p = 0,03$); разница между группами составила 71 м (95% ДИ 13–129). Что касается безопасности предлагаемой методики, в нашем исследовании в группе денервации легочной артерии за период послеоперационного наблюдения 1 пациент (4%) был госпитализирован по причине декомпенсации сердечной недостаточности, в группе медикаментозной терапии по тем же причинам за период наблюдения были госпитализированы 7 пациентов (29%) ($p = 0,049$). Один пациент (4%) в группе денервации легочной артерии и 2 пациента (8%) в группе медикаментозной терапии умерли от декомпенсации сердечной недостаточности за период отдаленного наблюдения.

Полученные пилотные результаты показали, что описанная выше методика радиочастотной денервации легочной артерии вместе с оптимальной медикаментозной терапией может занять вполне достойное место в лечении этой тяжелой категории пациентов [13].

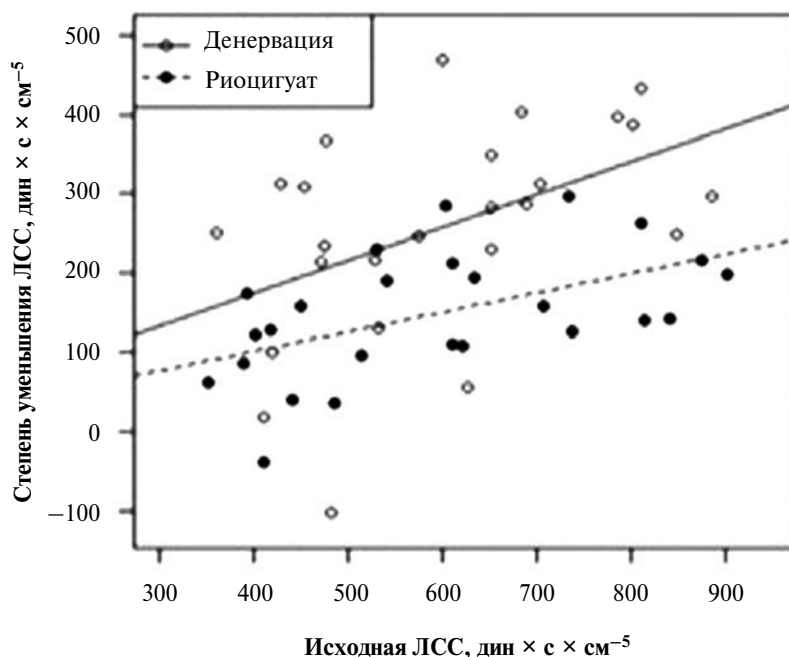


Рис. 6. Динамика снижения легочного сосудистого сопротивления в исследуемых группах

Заключение

В настоящее время можно с уверенностью сказать, что ХТЭЛГ встречается не так уж редко. Скудная клиническая картина, наличие клинических «масок» данного заболевания, методологически сложный диагностический алгоритм, игнорирование экспертных центров по легочной гипертензии рядом клиницистов и, самое главное, недостаточная осведомленность врачей являются причинами позднего поступления пациентов зачастую в тяжелом функциональном классе. Однако знание рекомендаций, последовательное выполнение диагностического алгоритма помогают своевременно заподозрить ХТЭЛГ и направить пациента на дообследование в экспертный центр. Диагностика данного заболевания, особенно в экспертных центрах, в настоящее время хорошо разработана. Однако все еще имеют место сложные дифференциально-диагностические случаи, обусловленные крайне разнообразной клинической картиной различных групп легочной гипертензии. Безусловно «золотым стандартом» лечения данного заболевания является ЛЭЭ, поскольку приводит к радикальному излечению вследствие удаления самого субстрата заболевания. Однако не все пациенты с ХТЭЛГ одинаковы, и у изначально тяжелой категории больных может сохраняться остаточная, резидуальная ХТЭЛГ. В ряде случаев таким пациентам мо-

гут помочь баллонная ангиопластика легочной артерии, ЛАГ-специфическая терапия. Как показало наше пилотное исследование, радиочастотная денервация легочной артерии после ЛЭЭ безопасна и эффективна и должна занять достойное место в арсенале лечения этой тяжелой категории пациентов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках ГЗ № 121031300225-8.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. А.М. Чернявский, А.Г. Едемский, О.Я. Васильцева, Е.Н. Кливер, Д.С. Гранкин, Д.А. Сирота, А.Б. Романов — поисково-аналитическая работа, написание текста статьи. Все авторы статьи утвердили окончательный вариант рукописи и ответственны за достоверность и целостность всех частей данной публикации.

Выражение признательности. Выражаем благодарность всем сотрудникам ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, принимающим участие в диагностике и лечении пациентов с ХТЭЛГ.

303

ЛИТЕРАТУРА

1. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973–1981. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033–3069, 3069a–3069k. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>
3. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:69–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.079>
4. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002828. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>
5. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81(2):151–158. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.81.2.151>
6. Houk VN, Hufnagel CA, McClenathan JE, Moser KM. Chronic thrombotic obstruction of major pulmonary arteries: report of a case successfully treated by thrombendarterectomy, and a review of the literature. *Am J Med*. 1963;35:269–282. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(63\)90218-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(63)90218-3)
7. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
8. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(1):97–103; discussion 103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.004>
9. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Новикова Н.В. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. — Новосибирск: Изд-во СО РАН; 2019. — 318 с. [Chernyavskii AM, Edemskii AG, Novikova NV. *Khirurgicheskoe lechenie khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii*. E. Meshalkin National Medical Research Center. Novosibirsk: Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 2019. 318 p. (In Russ).]
10. Madani MM. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state-of-the-art 2020. *Pulm Circ*. 2021;11(2):20458940211007372. doi: <https://doi.org/10.1177/20458940211007372>
11. Ciarka A, Doan Vi, Velez-Roa S, et al. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(11):1269–1275. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1856OC>
12. Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention*. 2013;9(2):269–276. doi: <https://doi.org/10.4244/EIJV9I2A43>
13. Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, et al. Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(8):916–926. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.064>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Едемский Александр Геннадьевич, к.м.н. [*Alexander G. Edemskiy*, MD, PhD]; адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15 [address: 15 Rechkunovskaya Str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation]; e-mail: aeskander@yandex.ru, eLibrary SPIN: 9363-0210, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6661-7826>

Чернявский Александр Михайлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Alexander M. Chernyavskiy*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: amchern@mail.ru, eLibrary SPIN: 5286-6950, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4231-3059>

Васильцева Оксана Ярославна, д.м.н., в.н.с. [*Oksana Y. Vasil'tseva*, MD, PhD, leading research associate]; e-mail: vasil'tseva_o@meshalkin.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2932-3159>

Кливер Елена Николаевна, д.м.н. [*Elena N. Kliver*, MD, PhD]; e-mail: e_kliver@meshalkin.ru, eLibrary SPIN: 2990-4156, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1119-4870>

Гранкин Денис Сергеевич, к.м.н. [*Denis S. Grankin*, MD, PhD]; e-mail: d_grankin@meshalkin.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0083-8888>

Сирота Дмитрий Андреевич, к.м.н. [*Dmitry A. Sirota*, MD, PhD]; e-mail: d_sirota@meshalkin.ru, eLibrary SPIN: 4706-7549, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9940-3541>

Романов Александр Борисович, д.м.н. [*Alexander B. Romanov*, MD, PhD]; e-mail: abromanov@rambler.ru, eLibrary SPIN: 6044-4770, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6958-6690>

Г.В. Марданян¹, Ш.Г. Чаргазия¹, К.А. Кур-ипа¹,
Р.С. Поляков^{1,2}, М.В. Пурецкий^{1,2}, А.А. Пиркова¹,
Г.С. Власко¹, С.О. Попов¹, С.А. Абугов^{1,2}

¹Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского,
Москва, Российская Федерация

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация

Оптимальная проекция имплантации самораскрывающихся транскатетерных аортальных клапанов

Обоснование. Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) является безопасной и эффективной альтернативой хирургическому лечению выраженного стеноза аортального клапана пациентов всех групп риска. Оптимальная глубина имплантации протеза — важное условие для достижения благоприятных гемодинамических и клинических результатов. Несмотря на совершенствование протезов и увеличение опыта рентгенхирургов, нарушения проводимости сердца и парапротезная регургитация продолжают оставаться самыми частыми осложнениями, влияющими на отдаленный прогноз пациента. При использовании самораскрывающихся клапанов требуются особые подходы к выбору проекции для оценки глубины имплантации протеза. **Цель исследования** — сравнение влияния проекции совмещения левой и правой створки (*cusp overlap technique*, *COT*) и проекции трех створок в линию (*three cusp technique*, *ЗСТ*) на эффективность достижения оптимальной глубины имплантации и частоту развития нарушений проводимости сердца при имплантации самораскрывающихся аортальных протезов. **Методы.** Выполнен ретроспективный анализ 81 ТИАК, выполненных в РНЦХ им. Б.В. Петровского. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от использованной проекции имплантации — ЗСТ и *COT*. За первичную конечную точку была взята частота развития новых нарушений проводимости сердца в виде АВ-блокады 3-й степени и полной блокады левой ножки пучка Гиса в зависимости от используемой проекции имплантации. Также оценены процедуральные характеристики в виде объема контрастного вещества, времени скопии. Кроме того, осуществлялась оценка комфорта работы оператора при использовании данных проекций. **Результаты.** После ТИАК нарушения проводимости сердца (совокупность АВ-блокады 3-й степени и полной блокады левой ножки пучка Гиса) зарегистрированы у 16 (51,6%) и 13 (26%) пациентов в группах соответственно ЗСТ и *COT* ($p = 0,019$). В группах ЗСТ и *COT* частота АВ-блокады 3-й степени составила соответственно 2 (6,5%) и 3 (6%), $p = 0,935$, а частота полной блокады левой ножки пучка Гиса — 14 (45,2%) и 10 (20%), $p = 0,016$. В группе *COT* отмечено значимое уменьшение использованного контрастного вещества ($181 \pm 66,4$ против $158,9 \pm 50,8$ мл, $p = 0,032$). Также снижались время скопии ($23,2 \pm 7,7$ против $21,3 \pm 6,8$ мин), но без достоверной разницы ($p = 0,678$). По результатам опроса операторов проекция *COT* являлась более комфортной. **Заключение.** Оптимальная глубина имплантации выступает важным условием для достижения гемодинамической эффективности протеза, снижения вероятности нарушений проводимости. Удобство в работе, лучшая оценка глубины имплантации, безопасность и эффективность методики наложения створок позволяют использовать ее в качестве основной техники при выполнении ТИАК самораскрывающимся протезом.

Ключевые слова: транскатетерная имплантация аортального клапана, нарушение проводимости сердца, проекция совмещения створок
Для цитирования: Марданян Г.В., Чаргазия Ш.Г., Кур-ипа К.А., Поляков Р.С., Пурецкий М.В., Пиркова А.А., Власко Г.С., Попов С.О., Абугов С.А. Оптимальная проекция имплантации самораскрывающихся транскатетерных аортальных клапанов. Вестник РАМН. 2023;78(4):305–313. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12465>

Обоснование

Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) является безопасной и эффективной альтернативой хирургическому лечению выраженного стеноза аортального клапана пациентов всех групп риска [1, 2].

Оптимальная глубина имплантации протеза — важное условие для достижения благоприятных гемодинамических и клинических результатов ТИАК. Высокая имплантация (по отношению к фиброзному кольцу аортального клапана) может привести к трудностям при последующей катетеризации коронарных артерий, парапротезной регургитации или даже к дислокации клапана и компротации устьев коронарных артерий. Напротив, глубокая имплантация в выводящий тракт левого желудочка (ВТЛЖ) связана с повышенным риском развития нарушений проводимости, что приводит к более высокой частоте имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ПЭКС).

ТИАК с супрааннулярными протезами Core Valve Evolut нового поколения были связаны с необходимостью имплантации ПЭКС у 14–26% пациентов в течение 30 дней после вмешательства [3, 4]. Данное осложнение напрямую влияет на отдаленный прогноз. Так, L. Faroux et al. в своем метаанализе показали, что возникшая после ТИАК блокада левой ножки пучка Гиса и имплантация ПЭКС ассоциированы с увеличением годовой летальности [5].

За последние два десятилетия были предложены различные стратегии для определения оптимального выбора рентгеноскопических проекций аортального клапана для саморасширяющихся клапанов, включая использование различных методов визуализации, таких как мультиспиральная компьютерная томография, повторные ангиограммы корня аорты из разных углов и трехмерные ангиографические реконструкции корня аорты, полученные при помощи технологии трехмерной ротационной ангиографии [6, 7].

В 2020 г. производитель саморасширяющегося клапана Core Valve Evolut (Medtronic Inc., Ирландия) представил новые практические рекомендации по раскрытию клапана, в том числе по использованию техники наложения створок [8].

Цель исследования. Настоящее одноцентровое исследование направлено на сравнение проекции совмещения левой и правой створки (cusp overlap technique, COT) и проекции трех створок в линию (three cusp technique, 3CT) при имплантации самораскрывающихся аортальных протезов.

Методы

Дизайн исследования

Ретроспективный анализ пациентов, которым была выполнена ТИАК в период с 2015 до 2023 г.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- пациенты с выраженным стенозом аортального клапана по данным эхокардиографии;
- пациенты с выполненной МСКТ-ангиографией с ЭКГ-синхронизацией в соответствии с протоколом ТИАК.

Критерии исключения. Пациенты с ранее имплантированным ПЭКС.

Условия проведения

Исследование проводилось в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский

научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва, Российская Федерация.

Продолжительность исследования

Ретроспективный анализ в период с 2015 по 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

В предоперационном периоде всем пациентам выполнялась МСКТ-ангиография с ЭКГ-синхронизацией в соответствии с протоколом ТИАК. После чего были выполнены измерения, включая полную оценку соответствующих анатомических размеров и рабочих проекций с использованием специализированного программного обеспечения. Размер клапана был основан на измерениях мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) по периметру.

Техника имплантации в группе проекции 3CT была аналогична группе COT, за исключением проекции развертывания клапана. В качестве протеза аортального клапана были использованы: Medtronic Core Valve (Medtronic Inc., Ирландия) — $n = 21$; Medtronic Core Valve Evolute R и Evolute PRO (Medtronic Inc., Ирландия) — $n = 50$; Acurate Neo (Boston Scientific, США) — $n = 4$; Lotus (Boston Scientific, США) — $n = 6$. Оценка гемодинамических параметров клапана осуществлялась с помощью интраоперационной эхокардиографии (ЭхоКГ). В группе пациентов 3CT применялась чреспищеводная или трансторакальная ЭхоКГ, а при COT — трансторакальная. Предилатация выполнялась в случаях выраженного кальциноза аортального клапана, площади просвета — менее $0,6 \text{ см}^2$. Для оценки гемодинамических показателей всем пациентам в госпитальном периоде выполнялась трансторакальная ЭхоКГ.

G.V. Mardanyan¹, S.G. Chargaziia¹, K.A. Kur-ipa¹, R.S. Polyakov^{1,2}, M.V. Pureskiy^{1,2},
A.A. Pirkova¹, G.S. Vlasko¹, S.O. Popov¹, S.A. Abugov^{1,2}

¹Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
Moscow, Russian Federation

Optimal Angiographic View for Implantation of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valves

Background. Transcatheter aortic valve implantation is safe and effective alternative to surgical treatment of severe aortic valve stenosis among patients of all risk groups. Optimal implantation depth is key for successful hemodynamic and clinical results. Despite the improvement of prostheses design and increasing experience of operators cardiac conduction abnormalities and paravalvular leak continue to be a significant complication of this procedure, directly affecting the long-term prognosis. Self-expanding valves require special approaches for optimal angiographic projection to assess the implantation depth of the prosthesis. **Aims** — in this study we compared coplanar view and cusp overlap technique during self-expanding aortic valves implantation. **Methods.** We performed a retrospective analysis of 81 TAVI performed in Russian Research Center of Surgery. The patients were divided into two groups depending on the implantation projection: coplanar view (CV) and cusp overlap technique (COT). The incidence of cardiac conduction abnormalities (cumulative incidence of third degree AV block and left bundle branch block) depending on the implantation projection was analyzed. The procedural characteristics in the form of contrast agent volume, fluoroscopic time and operator comfort were also evaluated. **Results.** After TAVI 16 (51.6%) and 13 (26.0%) patients had cardiac conduction disturbances (cumulative incidence of third degree AV block and left bundle branch block) in the CV and COT respectively ($p = 0.019$). In the CV group, 2 (6.5%) patients, and in the COT group, 3 (6%) patients had third degree AV block ($p = 0.935$) and 14 (45.2%) and 10 (20%) left bundle branch block ($p = 0.016$). In the COT group, there was a significant decrease contrast media ($181 \pm 66.4 \text{ mL}$ vs. $158.9 \pm 50.8 \text{ mL}$, $p = 0.032$). Fluoroscopic time also decreased ($23.2 \pm 7.7 \text{ min}$ vs. $21.3 \pm 6.8 \text{ min}$), but without a significant difference ($p = 0.678$). According to the results of the operator survey, the COT projection was more comfortable. **Conclusions.** Optimal implantation depth is an important condition for achieving hemodynamic efficiency of the prosthesis and reducing the risk of conduction abnormalities. Operator comfort, better assessment of the implantation depth, safety and efficiency of the cusp overlap technique allow its use as the main implantation view for TAVI.

Keywords: transcatheter aortic valve implantation, cardiac conduction system disease, cusp overlap technique

For citation: Mardanyan GV, Chargaziia SG, Kur-ipa KA, Polyakov RS, Pureskiy MV, Pirkova AA, Vlasko GS, Popov SO, Abugov SA. Optimal Angiographic View for Implantation of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valves. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(4):305–313. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12465>

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению. Для показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t -критерий Стьюдента. Полученные значения t -критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

С 2015 по 2020 г. применялась техника трех створок в линию (ЗСТ), в исследование был включен 31 пациент. С 2021 до 2023 г. применялась техника наложения створок (СОТ), в исследование были включены 50 пациентов. Клинико-демографические характеристики пациентов указаны в табл. 1. Предоперационные характеристики и анатомические особенности пациентов были сопоставимы между двумя группами.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Показатель	ЗСТ ($n = 31$)	СОТ ($n = 50$)	p
Средний возраст, лет	77,7 ($\pm 5,0$)	76,8 ($\pm 6,4$)	0,536 ^б
Мужской пол, n (%)	11 (35,5)	17 (34)	0,539 ^а
ИМТ, кг/м ²	28,8 ($\pm 5,3$)	29,1 ($\pm 5,7$)	0,589 ^б
Сахарный диабет, n (%)	11 (35,5)	15 (30)	0,632 ^б
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	13 (41,9)	16 (32)	0,475 ^б
ХБП ≥ 3 а, n (%)	11 (35,5)	19 (38)	0,505 ^а
ФВ, %	57,8 ($\pm 10,3$)	58,7 (± 9)	0,666 ^б
AVA, см ²	0,7 ($\pm 0,3$)	0,6 ($\pm 0,2$)	0,040 ^б
dP _{mean} , мм рт. ст.	56,1 ($\pm 22,4$)	59,9 ($\pm 17,8$)	0,189 ^б
dP _{max} , мм рт. ст.	89,9 ($\pm 32,8$)	93,8 ($\pm 23,2$)	0,475 ^б
ФП в анамнезе, n (%)	9 (29)	14 (28,6)	0,580 ^а
БЛНПГ в анамнезе, n (%)	2 (6,5)	1 (2)	0,332 ^а

Примечание. ^а — точный критерий Фишера; ^б — Хи-квадрат Пирсона; ^в — Т-критерий. БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса; ИМТ — индекс массы тела; ХБП — хроническая болезнь почек; ФВ — фракция выброса; AVA — aortic valve area; ФП — фибрилляция предсердий.

Основные результаты исследования

После ТИАК в группах ЗСТ и СОТ частота АВ-блокады 3-й степени составила соответственно 2 (6,5%) и 3 (6%), $p = 0,935$, что соответствует частоте имплантации ПЭКС, а частота полной блокады левой ножки пучка Гиса — соответственно 14 (45,2%) и 10 (20%), $p = 0,016$ (рис. 1).

Дополнительные результаты исследования

Перипроцедуральные характеристики представлены в табл. 2. В группе СОТ достоверно меньше использовалось контрастного вещества ($181 \pm 66,4$ против $158,9 \pm 50,8$ мл, $p = 0,032$). Также снижалось время скопии ($23,2 \pm 7,7$ против $21,3 \pm 6,8$ мин), но без значимой разницы ($p = 0,678$) (рис. 2). Значимого влияния пре- и постдилатации выявлено не было (табл. 3): первичная точка наступала у пациентов без пре- и постдилатации в 69% случаев, а при выполнении преддилатации — в 31% случаев ($p = 0,229$).

В каждой группе зарегистрировано по одному случаю дислокации протеза, потребовавшей имплантации нового клапана. Также в обеих группах было по одному летальному исходу (см. табл. 1).

По данным опроса операторов, СОТ являлась более комфортной проекцией имплантации.

Обсуждение

Обсуждение основного результата исследования

Несмотря на достижения транскатетерных методик лечения стеноза аортального клапана, парапротезная регургитация, нарушения проводимости сердца вплоть до необходимости имплантации нового постоянного электрокардиостимулятора остаются одними из наиболее частых ограничений этого метода. Хорошо известно, что исходные нарушения проводимости, такие как ранее существовавшая блокада правой ножки пучка Гиса, атриоventрикулярная блокада 1-й степени и блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, являются наиболее значимыми и независимыми предикторами имплантации нового ПЭКС после ТИАК. Тогда как преддилатация, модель протеза аортального клапана и глубина имплантации выступают модифицируемыми факторами. Увеличение опыта оператора/центра, технические достижения в конструкциях клапанов и систем доставки, а также

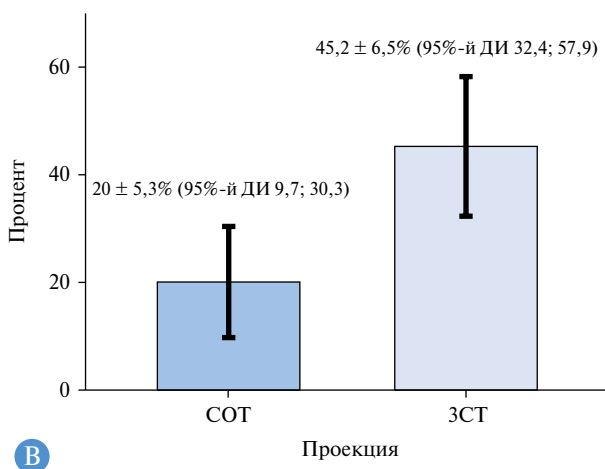
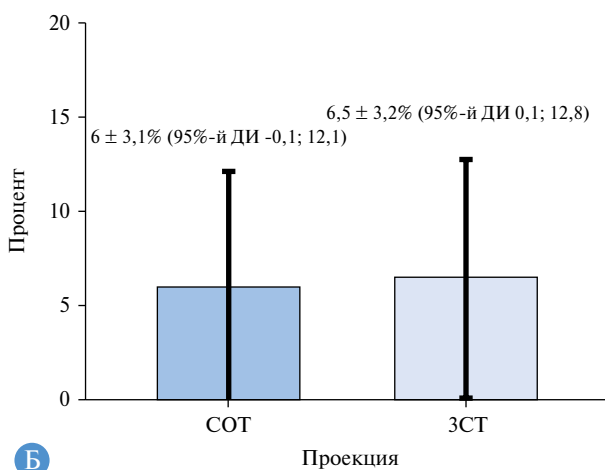
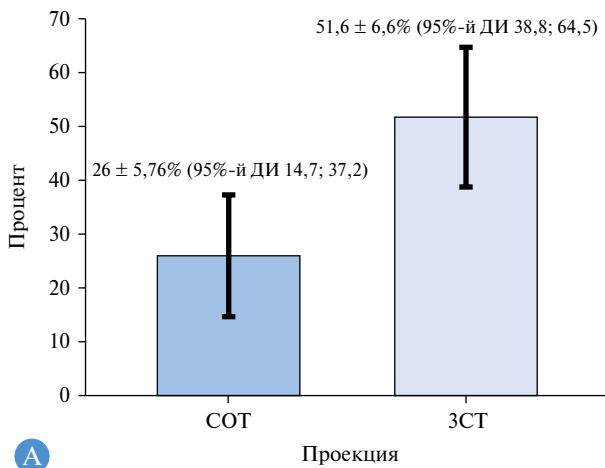


Рис. 1. Столбцы ошибок для частоты возникновения нарушений проводимости сердца (А) в виде АВ-блокады 3-й степени (Б) и полной блокады левой ножки пучка Гиса (В) после ТИАК при использовании ЗСТ и СОТ

Примечание. ЗСТ – three cusp technique (проекция трех створок); СОТ – cusp overlap technique (проекция совмещения левой и правой коронарной створки).

тщательное предоперационное планирование с помощью МСКТ для точного определения размеров клапана, оптимального сосудистого доступа и проекции имплантации могут значительно снизить риск развития постпроцедурных осложнений [3, 9].

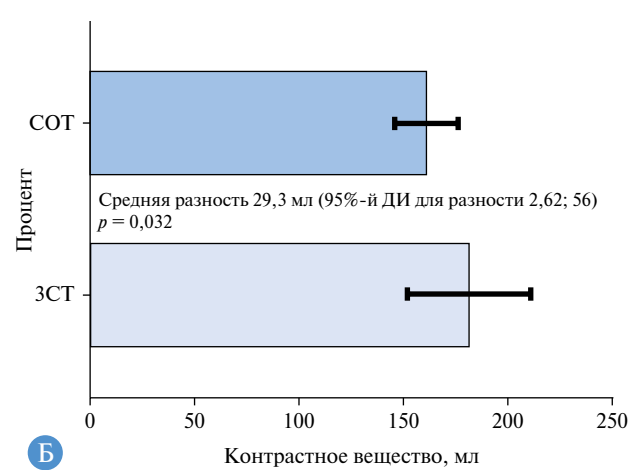
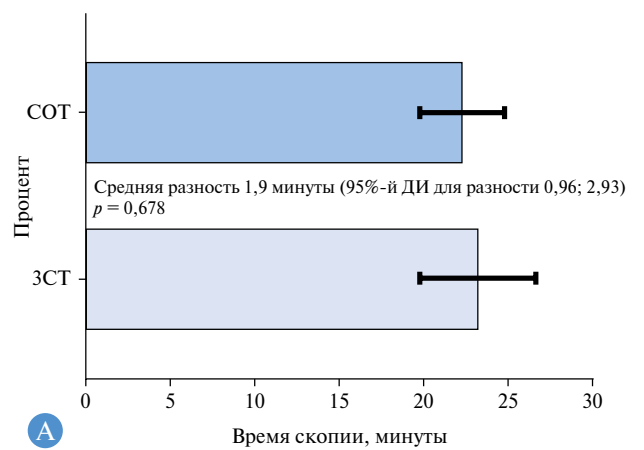


Рис. 2. Столбцы ошибок для использованного контрастного вещества (А), времени скопии (Б) при ТИАК с использованием ЗСТ и СОТ

Примечание. ЗСТ – three cusp technique (проекция трех створок); СОТ – cusp overlap technique (проекция совмещения левой и правой коронарной створки).

По данным М.Ж. Mask et al. частота имплантации ПЭКС при использовании саморасширяющихся клапанов составляет 17,4% [1].

Возникновение нарушений проводимости объясняется анатомическим расположением проводящей системы сердца относительно комплекса аортального клапана. Пучок Гиса берет начало из атриовентрикулярного узла, располагающегося в области вершины треугольника Коха, где в центральное фиброзное тело проникает сухожилие Тодаро. Сразу под вершиной треугольника Коха структурные элементы атриовентрикулярного узла собираются в изолированный от миокарда предсердия пучок, который проникает в ткань центрального фиброзного тела. Точка пенетрации прилегает к передне-нижней комиссуре митрального клапана. В этой области предсердно-желудочковый узел располагается примерно в 5–10 мм от предсердного прикрепления медиального гребешка муральной створки митрального клапана. Достигнув выводного тракта левого желудочка, пучок делится на ножки либо на левожелудочковой стороне межжелудочковой перегородки (МЖП), либо на ее гребне. Ветви левой ножки спускаются по гладкой левой стороне МЖП, располагаясь в непосредственной близости к подаорталь-

Таблица 2. Процедуральные и краткосрочные характеристики после ТИАК

Показатель	ЗСТ (n = 31)	СОТ (n = 50)	p
Контрастное вещество, мл	181 (±66,4)	158,9 (±50,8)	0,032 ^а
Время рентгеноскопии, мин	23,2 (±7,7)	21,3 (±6,8)	0,678 ^в
Парапротезная регургитация ≥ 2 степени, n (%)	6 (19,4)	4 (8)	0,131 ^б
dP _{mean} , мм рт. ст.	7,2 (±3,5)	7,3 (±3,6)	0,488 ^в
dP _{max} , мм рт. ст.	13,8 (±5,5)	14,1 (±5,9)	0,397 ^в
Имплантация ПЭКС	2 (6,5)	3 (6)	0,935 ^б
Новая БЛНПГ	14 (45,2)	10 (20)	0,016 ^б
Нарушения проводимости сердца ^г , n (%)	16 (51,6)	13 (26)	0,019 ^б
Дислокация протеза	1 (3,2)	1 (2,0)	0,730 ^б
Летальный исход	1 (3,2)	1 (2,0)	0,730 ^б

Примечание. ^а — точный критерий Фишера; ^б — Хи-квадрат Пирсона; ^в — Т-критерий; ^г — совокупность частоты АВ-блокады 3-й степени и ПБЛНПГ. ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор; БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса.

Таблица 3. Зависимость нарушений проводимости от выполнения дилатации

Показатель	Без дилатации	Преддилатация	Постдилатация	Преддилатация и постдилатация	p
Без нарушений проводимости, n (%)	24 (46,2)	21 (40,4)	3 (5,8)	4 (7,7)	—
С нарушениями проводимости, n (%)	20 (69)	9 (31)	0 (0)	0 (0)	0,229

ному выводному тракту под фиброзным треугольником между некоронарной и правой коронарной створками аортального клапана (рис. 3) [10].

Различают три анатомических варианта: в 50% случаев АВ-узел проходит в правой половине МЖП, в 30% — в левой, в 20% — в мембранозной части МЖП под эндокардом. Последние два варианта можно считать повышенным риском возникновения нарушений проводимости при ТИАК, однако установление типа возможно лишь при патологоанатомическом исследовании [11].

Кроме того, длина мембранозной части МЖП является эквивалентом длины между аортальным кольцом и пучком Гиса. А. Namdan et al. показали, что чем короче мембранозная часть МЖП, тем выше вероятность возникновения нарушений проводимости [12].

Н. Jilaihawi et al. показали, что глубина имплантации протеза, превышающая длину мембранозной части МЖП, является независимым предиктором имплантации ПЭКС (ОШ — 8,04; 95%-й ДИ: 2,58; 25,04; $p < 0,001$) [13].

Вышеописанное расположение структур проводящей системы объясняет возникновение нарушений в результате давления имплантированного клапана на окружающие ткани. Данные аутопсии подтверждают наличие локального отека и гематомы МЖП в месте контакта с клапаном [14].

Очевидным решением данной проблемы является выбор минимальной глубины имплантации, однако это может привести к субоптимальной фиксации протеза и, как следствие, дислокации. В настоящее время рекомендуемая глубина имплантации протеза для Evolut R/PRO (Medtronic) составляет 3 мм [15].

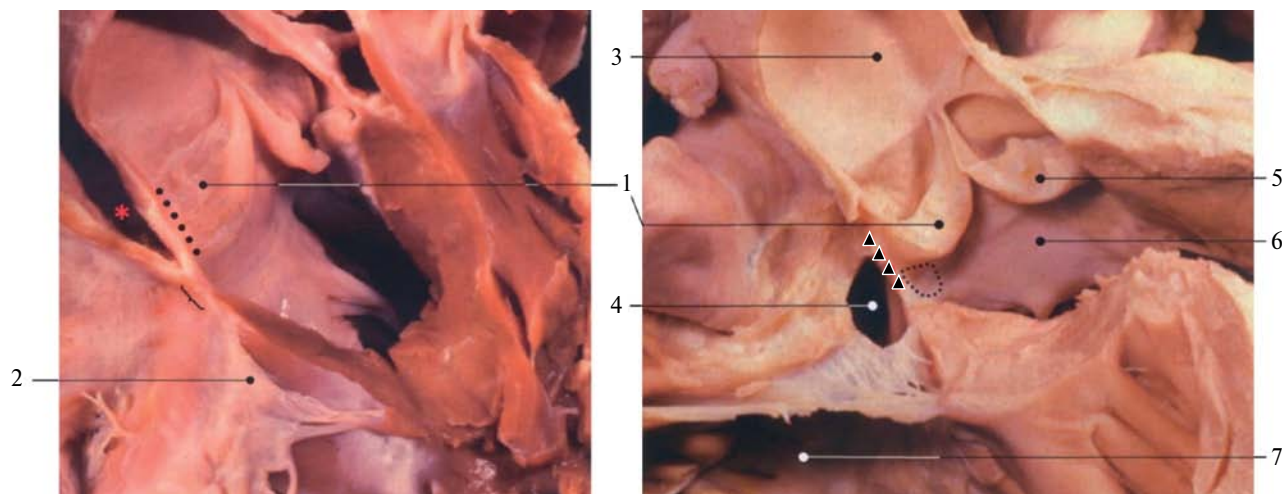


Рис. 3. Анатомические особенности взаиморасположения проводящей системы сердца и аортального клапана: 1 — некоронарная створка; 2 — септальная створка трикуспидального клапана; 3 — аорта; 4 — область удаленной мембранозной перегородки; 5 — левая коронарная створка; 6 — аортальная створка митрального клапана; 7 — отверстие трикуспидального клапана; скобка — расположение выводного тракта левого желудочка; звездочка — поперечный синус перикарда; точечная линия на левой части рисунка — область, отделяющая корень аорты от поперечного синуса; линия из треугольников — место пенетрации пучка Гиса; точечная линия на правой части рисунка — правый фиброзный треугольник

Во время ТИАК глубина протеза оценивается относительно створок аортального клапана. Оптимальная проекция должна предоставлять вид, перпендикулярный аортальному кольцу, в отсутствие параллакса системы доставки. Ранее по данным МСКТ строилась S-кривая для плоскости аортального кольца и рассчитывалась проекция, при которой все три створки располагаются в одну линию (рис. 4).

В отличие от баллонорасширяемых клапанов, для которых требуется копланарная проекция с тремя створками (ЗСТ), при имплантации саморасширяющихся клапанов с рентгенконтрастным маркером на дистальном конце системы доставки существует ряд дополнительных особенностей. Во-первых, следует устранить параллакс системы доставки клапана. Во-вторых, катетер для доставки естественным образом располагается по направлению к внешней кривизне корня аорты. В-третьих, при раскрытии саморасширяющегося клапана контакт происходит от некоронарной створки до левой коронарной створки.

Р. Thériault-Lauzier et al. разработали систему двойных S-кривых, при которой помимо традиционной также строилась кривая для системы доставки, а их пересечение считалось оптимальной проекцией, так как аортальный клапан и система доставки оказывались в одной плоскости [16]. Преимущество достигается за счет более точной оценки расстояния между некоронарной створкой и дистальным краем протеза вследствие отсутствия переукорочения. В 90% случаев пересечение кривых располагалось в правой каудальной проекции, в которой сердце отображается в трехкамерной позиции с удлинением ВТЛЖ, тогда как в проекции трех створок в линию (ЗСТ), напротив, сердце расположено в четырехкамерной позиции с укорочением ВТЛЖ. Соответственно, при одинаковой позиции протеза в проекции ЗСТ расстояние до некоронарной створки будет ближе, чем в действительности и в проекции двойных S-кривых, что может привести к недооценке глубины имплантации. Однако данный метод не распространился из-за необходимости специализированного программного обеспечения анализа МСКТ и времени создания двойных S-кривых.

G.H.L. Tang et al. в 2018 г. описали правую каудальную проекцию совмещения правого и левого коронарных синусов — cusp overlap technique (COT), которую можно полу-

чить, модифицировав S-кривую аортального кольца таким образом, что левый и правый коронарные синусы накладываются друг на друга, оставляя некоронарный синус изолированным (рис. 5) [8]. Этот метод имплантации получил широкое распространение в клинической практике.

Потенциальными преимуществами данной проекции при развертывании саморасширяющихся клапанов являются (рис. 6):

- ориентир на одну точку — некоронарный синус;
- устранение параллакса доставляющего катетера;
- короткое визуальное расстояние от протеза аортального клапана до некоронарной створки.

Также к преимуществам данной методики можно отнести лучшую оценку положения и напряжения проводника в левом желудочке, меньшую дозу облучения оператора, а к недостаткам — плохую оценку положения и напряжения системы доставки по внешней или внутренней кривизне дуги в правой каудальной проекции. Поэтому рекомендуется после достижения оптимальной глубины имплантации в проекции COT переместить C-дугу в положение ЗСТ для оценки положения доставляющей системы [17].

В некоторых случаях достижение оптимальной проекции наложения створок требует выстраивание избыточных углов наклона ангиографического детектора, что может быть неосуществимо, особенно у тучных пациентов. В данном случае проекция с тремя створками являлась наиболее благоприятной для выполнения ТИАК. Кроме того, современное программное обеспечение позволяет определять проекцию наложения створок и трех створок на этапе предоперационной подготовки путем анализа МСКТ-ангиографии, что дает возможность сократить количество ангиографий для поиска оптимальной проекции.

С момента представления COT было проведено несколько крупных исследований для оценки безопасности и эффективности данного метода. По данным O. Maier et al., средняя глубина имплантации была значительно ниже при использовании COT ($4,2 \pm 2,7$ против $4,9 \pm 2,3$ мм; $p = 0,007$), что положительно сказалось на частоте имплантации ПЭКС (8,0% — при COT и 16,8% — при ЗСТ; $p = 0,028$). Кроме того, при COT отмечалось меньше новых полных блокад левой ножки пучка Гиса (12,8 против 22,9%; $p = 0,027$) [18].

310

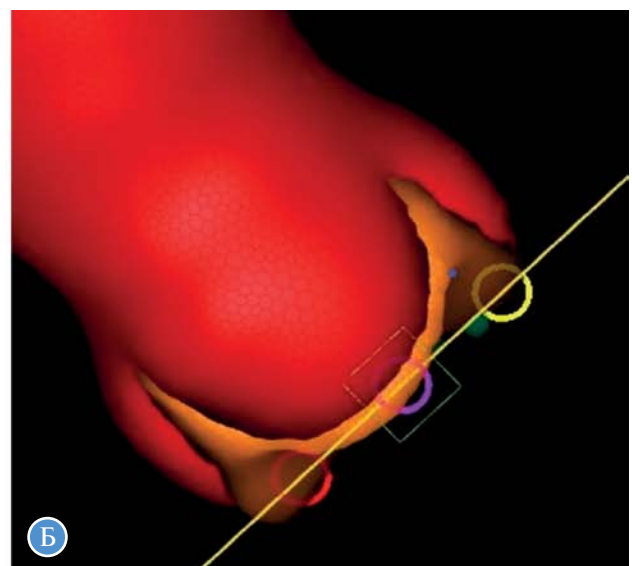
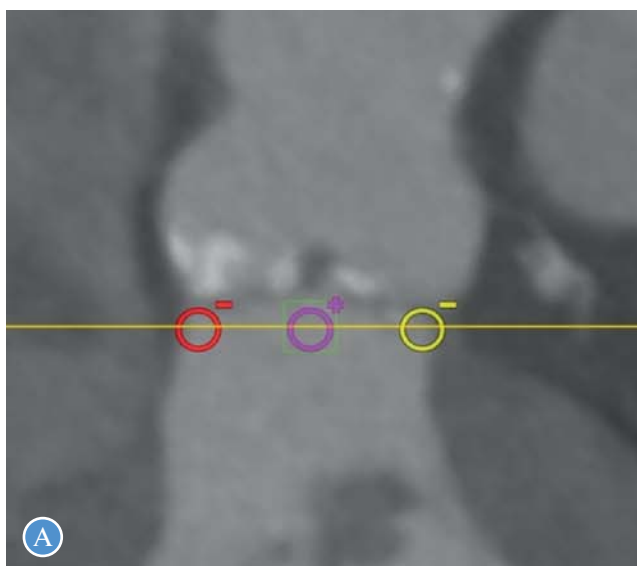


Рис. 4. А — МСКТ-ангиография аортального клапана в проекции трех створок; Б — трехмерная реконструкция корня аортального клапана в проекции трех створок; красный маркер соответствует некоронарной створке, фиолетовый — правой коронарной створке, желтый — левой коронарной створке

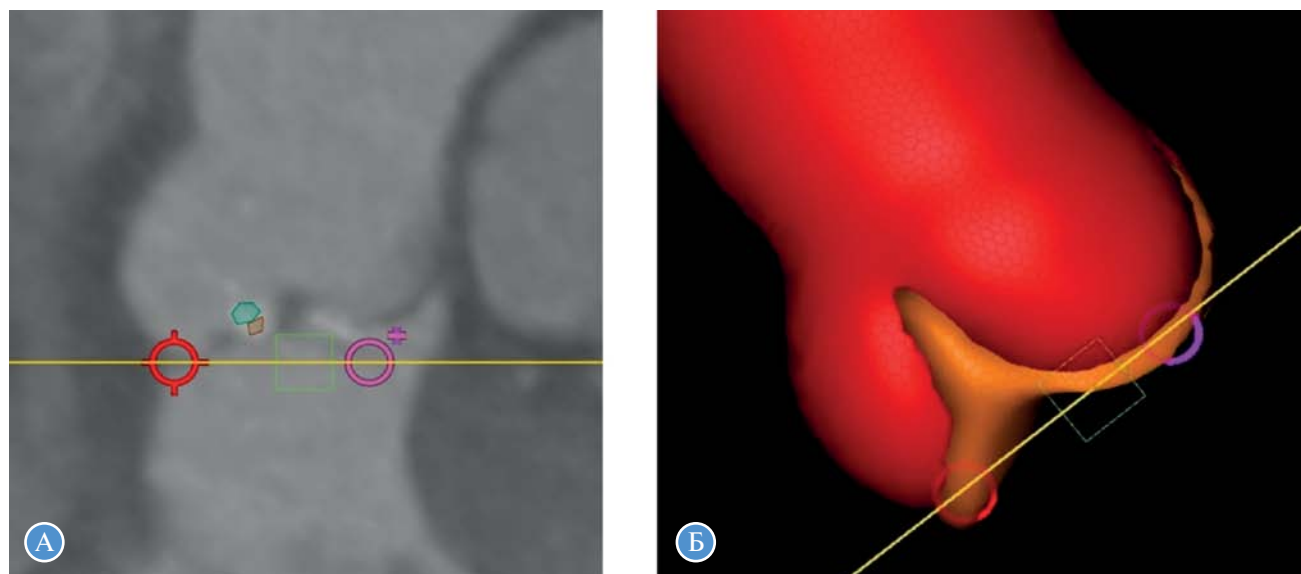


Рис. 5. А — МСКТ-ангиография аортального клапана в проекции наложения створок; Б — трехмерная реконструкция корня аортального клапана в проекции наложения створок; красный маркер соответствует некоронарной створке, фиолетовый — правой коронарной створке, желтый — левой коронарной створке

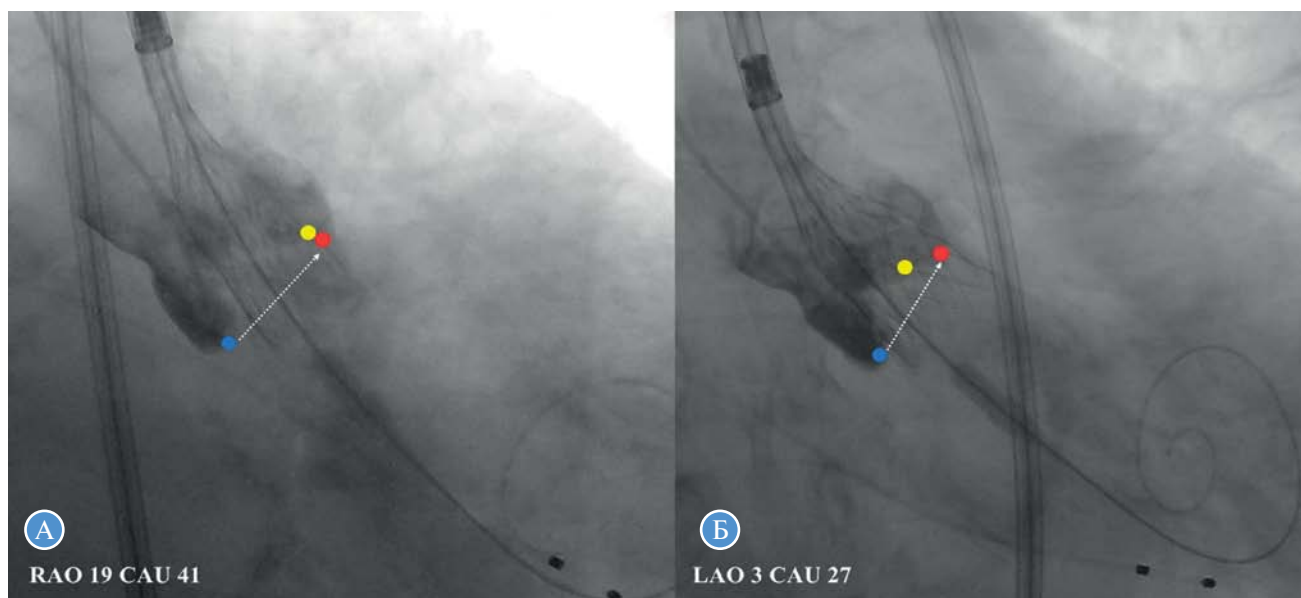


Рис. 6. Имплантация клапана Core Valve Evolute R, ангиография в проекции наложения створок (А) и проекции трех створок (Б)

О.А. Mendiz et al. показали меньшую частоту имплантации ПЭКС (17,8 против 6,4%; $p = 0,004$) и полной блокады левой ножки пучка Гиса (12,9 против 5,8%; $p = 0,05$) при использовании СОТ. Использование СОТ позволяет значительно снизить частоту полной блокады левой ножки пучка Гиса и имплантации ПЭКС без снижения клинических результатов ТИАК [19]. I. Pascual et al. также доказали, что количество ПЭКС было значимо меньше в группе СОТ (11,8 против 21,7%; $p = 0,03$) [20].

По результатам проведенного анализа в группе ЗСТ у 2 (6,5%) пациентов, а в группе СОТ у 3 (6%) пациентов имелось нарушение проводимости сердца в виде АВ-блокады 3-й степени ($p = 0,935$) и у 14 (45,2%) и 10 (20%) соответственно — в виде полной блокады левой ножки пучка Гиса ($p = 0,016$). Вследствие этого мы считаем, что практика применения СОТ в нашем центре позволила чаще достигать оптимальной глубины имплантации про-

теза, что положительно отразилось на частоте нарушений проводимости сердца.

У протезов первого поколения отмечена бльшая частота нарушений проводимости, однако значимой разницы выявлено не было, что может быть связано с недостаточным числом наблюдений. Значимого влияния пред- и постдилатация также не выявлено (см. табл. 3): первичная точка наступала у пациентов без пре- и постдилатации в 69% случаев, а при выполнении преддилатации — в 31% случаев ($p = 0,229$).

В каждой группе зарегистрировано по одному случаю дислокации протеза, потребовавшей имплантации нового клапана. Также в обеих группах было по одному летальному исходу (см. табл. 1). Хотелось отметить, что данные отечественной литературы по этой проблеме ограничены, но наши результаты соотносятся с имеющимися исследованиями. По данным одноцентрового

регистра частота имплантации ПЭКС составила 8,3% (28 из 336 пациентов) [21].

Вопрос о сроках принятия решения об имплантации ПЭКС остается актуальным. Имеются данные о возможности регресса АВ-блокад после ТИАК. Так, по данным E. Rexha et al., у 30% пациентов отмечался регресс в среднем в течение 2,1 дня [22].

В РНЦХ им. Б.В. Петровского всем пациентам во время ТИАК имплантируются временные электрокардиостимуляторы преимущественно трансъюгулярным доступом. В случае отсутствия нарушений ритма и проводимости при комплексе QRS менее 0,15 с, интервале PR менее 0,24 с временный электрокардиостимулятор удаляется на 2-е сут [23].

В обратном случае продолжается ЭКГ-мониторинг пациента и в зависимости от динамики и клинического состояния выполняется имплантация ПЭКС. Минимальный срок от операции до имплантации составил 3 дня, максимальный — 6 дней (средний срок — 4,5 дня). У двух пациентов (28,6%) был отмечен регресс блокады: на 8-е и 14-е сут после ТИАК. В связи с этим мы предрасположены к выбору выжидательной тактики, если клиническое состояние пациента позволяет отсрочить имплантацию ПЭКС.

Полученная значимая разница по объему контрастного вещества (в пользу СOT), вероятно, обусловлена кривой обучения операторов в группе ЗСТ. Вдобавок отмечена тенденция к снижению времени облучения, что мы также связываем с вышеуказанной причиной, хотя в исследовании O. Maier et al. отсутствовало такое ограничение и пациенты в группе СOT имели меньший объем рентгенконтрастного вещества ($82,8 \pm 33,4$ против $96,9 \pm 33,6$ мл; $p < 0,001$) и меньше время облучения ($18,4 \pm 7,6$ против $19,8 \pm 7,6$ мин; $p = 0,023$) [18].

Важным выводом проведенного исследования является безопасность и эффективность проведения ТИАК с использованием методики наложения створок.

Одна из особенностей данного исследования — оценка субъективного комфорта оператора при работе в проекции трех створок и проекции наложения створок. При выборе из двух проекций четыре рентгенирурга из четырех высказались в пользу СOT как более удобной и комфортной для имплантации самораскрывающегося протеза.

Ограничения исследования

Основным недостатком проведенного исследования являются: использование различных моделей транскатетерных протезов аортального клапана с разной радиальной силой; имплантация нерепозиционируемых саморасширяющихся клапанов в группе ЗСТ; разная частота баллонной

вальвулопластики; кривая обучения операторов в группе ЗСТ. Также нами не оценивалась выраженность кальциноза фиброзного кольца и выходного тракта левого желудочка. Значимая разница по первичной точке могла быть обусловлена типом протеза, так как в группе ЗСТ использовались первые поколения клапанов. Несмотря на то что в данном исследовании не оценивалась глубина имплантации клапана, полученные данные позволяют предположить, что использование проекции наложения створок ассоциировано с оптимальной глубиной имплантации протеза.

Заключение

Оптимальная глубина имплантации протеза — важное условие для достижения его гемодинамической эффективности. Чрезмерно высокая имплантация может привести к коронарной обструкции, парапротезному подтеканию. Глубокая имплантация связана с риском аортальной регургитации, высоким риском нарушения проводимости. Несмотря на улучшение дизайна протезов, предоперационного планирования, увеличение опыта операторов, доля имплантации ПЭКС после ТИАК остается высокой. Удобство в работе, безопасность и эффективность методики наложения створок позволяют использовать ее в качестве основной техники при выполнении ТИАК.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Г.В. Мардянян — концепция и дизайн исследования, написание текста; Ш.Г. Чаргазия — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, статистический анализ, написание текста; К.А. Кур-ипа — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, статистический анализ, написание текста; Р.С. Поляков — редактирование; М.В. Пурецкий — редактирование; А.А. Пиркова — редактирование; Г.С. Власко — статистическая обработка данных, статистический анализ; С.О. Попов — редактирование; С.А. Абугов — редактирование. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695–1705. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
- Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1706–1715. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816885>
- Sammour Y, Krishnaswamy A, Kumar A, et al. Incidence, Predictors, and Implications of Permanent Pacemaker Requirement After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(2):115–134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.063>
- van Rosendaal PJ, Delgado V, Bax JJ. Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. *Eur Heart J.* 2018;39(21):2003–2013. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785>
- Faroux L, Chen S, Muntané-Carol G, et al. Clinical impact of conduction disturbances in transcatheter aortic valve replacement recipients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2020;41(29):2771–2781. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz924>
- Arnold M, Achenbach S, Pfeiffer I, et al. A method to determine suitable fluoroscopic projections for transcatheter aortic valve implantation by computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012;6(6):422–428. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2012.10.008>

7. Binder RK, Leipsic J, Wood D, et al. Prediction of Optimal Deployment Projection for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(2):247–252. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.966531>
8. Tang GHL, Zaid S, Michev I, et al. “Cusp-Overlap” View Simplifies Fluoroscopy-Guided Implantation of Self-Expanding Valve in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(16):1663–1665. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.03.018>
9. Rodés-Cabau J, Ellenbogen KA, Krahn AD, et al. Management of Conduction Disturbances Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(8):1086–1106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.014>
10. Андерсон Р.Г., Спайсер Д.Е., Хлавачек Э.М., и др. *Хирургическая анатомия сердца по Уилкоксу*: пер. с англ. / под науч. ред. Г.Э. Фальковского, С.П. Глянцова, Ю.С. Глянцовой. — М.: Логосфера, 2015. — 456 с. [Anderson RG, Spiser DE, Hlavacek EM, et al. *Wilcox's Surgical Anatomy of the Heart*. Fal'kovskij GE, Glyancev SP, Glyanceva YuS (eds). Moscow: Logosfera; 2015. 456 p. (In Russ.)]
11. Kawashima T, Sato F. Visualizing anatomical evidences on atrioventricular conduction system for TAVI. *Int J Cardiol.* 2014;174(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.003>
12. Hamdan A, Guetta V, Klempfner R, et al. Inverse Relationship between Membranous Septal Length and the Risk of Atrioventricular Block in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(9):1218–1228. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.05.010>
13. Jilaihawi H, Zhao Z, Du R, et al. Minimizing Permanent Pacemaker Following Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(18):1796–1807. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.05.056>
14. Moreno R, Dobarro D, López de Sá E, et al. Cause of complete atrioventricular block after percutaneous aortic valve implantation: insights from a necropsy study. *Circulation.* 2009;120(5):e29–30. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849281>
15. Petronio AS, Sinning JM, Van Mieghem N, et al. Optimal Implantation Depth and Adherence to Guidelines on Permanent Pacing to Improve the Results of Transcatheter Aortic Valve Replacement with the Medtronic CoreValve System. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(6):837–846. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.02.005>
16. Thériault-Lauzier P, Andalib A, Martucci G, et al. Fluoroscopic Anatomy of Left-Sided Heart Structures for Transcatheter Interventions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:947–957. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.002>
17. Cusp Overlap Technique in TAVR. *Cardiac Interventions Today*. January/February 2021. Available from: <https://citoday.com/articles/2021-jan-feb-supplement/cusp-overlap-technique-in-tavr>
18. Maier O, Piayda K, Binneböbel S, et al. Real-world experience with the cusp-overlap deployment technique in transcatheter aortic valve replacement: A propensity-matched analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:847568. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.847568>
19. Mendiz OA, Noč M, Fava CM, et al. Impact of Cusp-Overlap View for TAVR with Self-Expandable Valves on 30-Day Conduction Disturbances. *J Interv Cardiol.* 2021;2021:9991528. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9991528>
20. Pascual I, Hernández-Vaquero D, Alperi A, et al. Permanent Pacemaker Reduction Using Cusp-Overlapping Projection in TAVR. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15(2):150–161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.10.002>
21. Баранов А.А., Крестьянинов О.В., Хелимский Д.А., и др. Постоянная электрокардиостимуляция после транскатер-герной имплантации самораскрывающихся биопротезов аортального клапана: данные одноцентрового регистра // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. — 2022. — Т. 26. — № 3. — С. 50–63. [Baranov AA, Krestyaninov OV, Khelinskii DA, et al. Permanent pacemaker implantation after transcatheter self-expanding aortic valve replacement: data from a single-center registry. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2022;26(3):50–63. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2022-3-50-63>
22. Rexha E, Schlichting A, Chung D, et al. Tick Tock timing of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement. A single center review. *Europace.* 2023;25(Suppl_1). doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euad122.252>
23. Rodés-Cabau J, Ellenbogen KA, Krahn AD, et al. Management of Conduction Disturbances Associated with Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(8):1086–1106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.014>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чаргазия Шота Георгиевич, клинический ординатор [Shota G. Chargazia, Clinical Resident]; адрес: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2 [address: 2 Abrikosovsky lane, 119991, Moscow, Russian Federation]; e-mail: shota.chg@gmail.com, SPIN-код: 5965-6158, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8598-2933>

Марданян Гайк Ваникович, к.м.н. [Gaik V. Vardanyan, MD, PhD]; e-mail: haikrurg@gmail.com, SPIN-код: 2707-0511, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7442-520X>

Кур-ипа Куазим Асланович, клинический ординатор [Kiazim A. Kur-ipa, Clinical Resident]; e-mail: kuripo90@gmail.com, SPIN-код: 1778-4140, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2395-5999>

Поляков Роман Сергеевич, д.м.н., профессор [Roman S. Polyakov, MD, PhD, Professor]; e-mail: roman.polyakov@gmail.com, SPIN-код: 9515-5680, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9323-4003>

Пурецкий Михаил Владимирович, д.м.н., профессор [Mikhail V. Puretsky, MD, PhD, Professor]; e-mail: 9672287797@mail.ru, SPIN-код: 8905-1410, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4988-4102>

Пиркова Александра Александровна, к.м.н. [Alexandra A. Pirkova, MD, PhD]; e-mail: 9672287797@mail.ru, SPIN-код: 4024-4326, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5101-1004>

Власко Гордей Станиславович, аспирант [Gordey St. Vlasko, PhD, Student]; e-mail: vlasko13@yandex.ru, SPIN-код: 9687-2557, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8521-7126>

Попов Сергей Олегович, к.м.н. [Sergey O. Popov, MD, PhD]; e-mail: Dr.Popov_S@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4488-1597>

Абугзов Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Sergey A. Abugov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: sabugov@gmail.com, SPIN-код: 1126-8001, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7636-4044>

Г.Ш. Туфатулин^{1, 2, 3}, Ю.К. Янов³,
С.А. Артюшкин^{1, 3}, В.В. Дворянчиков¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Детский городской сурдологический центр, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Протокол педиатрического слухопротезирования, основанный на индивидуализации параметров настройки слуховых аппаратов

Обоснование. На сегодняшний день в Российской Федерации отсутствует утвержденный клинический протокол педиатрического слухопротезирования. В то же время прогресс технологий современных слуховых аппаратов (СА), появление новых алгоритмов и функций требуют объективных доказательств их безопасности и эффективности для детей с нарушениями слуха. Для решения этих задач авторами разработан алгоритм педиатрического слухопротезирования, предполагающий, помимо стандартных процедур, объективную электроакустическую верификацию выходных параметров и отдельных функций СА. Исследование посвящено изучению преимуществ предлагаемого протокола. **Цель исследования** — разработка и оценка эффективности протокола настройки СА, основанного на объективной электроакустической верификации выходных параметров и функций. **Методы.** Проведено проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Сравнивалась эффективность двух протоколов настройки СА: стандартного, основанного на оценке адекватности субъективными методами (контрольная группа), и экспериментального, основанного на объективной электроакустической верификации выходных параметров и отдельных функций СА — подавления обратной связи, амплитудной и частотной компрессии, направленности микрофона, цифрового шумоподавления (экспериментальная группа). В каждую группу включены по 56 детей 3–17 лет с тугоухостью II–III степени, которым проводилось первичное слухопротезирование. Результаты оценивались через 1, 3 и 6 мес с использованием опросников PEACH и LIFE, речевой аудиометрии, фонемного теста. Регистрировалось среднесуточное время использования СА и время, затрачиваемое на настройку. **Результаты.** У дошкольников в экспериментальной группе результаты опросника PEACH после использования экспериментального протокола оказались на 6% лучше, чем в контрольной группе, а у школьников (опросник LIFE) — на 11%. Разборчивость речи в тишине в экспериментальной группе у детей дошкольного возраста оказалась выше на 3,1% ($p > 0,05$), а у детей школьного возраста — на 9,3% ($p < 0,01$) по сравнению с детьми контрольной группы. Разборчивость речи в шуме у дошкольников выше на 7,8% ($p < 0,05$), а у школьников — на 13% ($p < 0,01$). Фонематическое распознавание у дошкольников экспериментальной группы оказалось выше на 4,5% ($p < 0,05$), у школьников — на 9,8% ($p < 0,01$) по сравнению с детьми контрольной группы. У детей, настройка которым проводилась с применением верификации, среднесуточное время использования СА было выше на 11–12% в зависимости от срока наблюдения. Настройка по экспериментальному протоколу занимала в среднем 1,5 ч, а по стандартному протоколу — 53 мин. **Заключение.** Применение протокола педиатрического слухопротезирования, основанного на объективной электроакустической верификации выходных параметров и функций СА, позволяет достоверно повысить эффективность коррекции слуха у детей.

Ключевые слова: слухопротезирование детей, верификация слуховых аппаратов, измерения в реальном ухе

Для цитирования: Туфатулин Г.Ш., Янов Ю.К., Артюшкин С.А., Дворянчиков В.В. Протокол педиатрического слухопротезирования, основанный на индивидуализации параметров настройки слуховых аппаратов. Вестник РАМН. 2023;78(4):314–328. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn14859>

Обоснование

Цель слухопротезирования ребенка — минимизация отрицательного влияния тугоухости на развитие и академическую успеваемость, а также обеспечение доступа ребенка к звукам настолько, насколько это возможно в конкретном случае [1]. Важность раннего слухопротезирования на сегодняшний день неоспорима [2, 3]. Исследования свидетельствуют о том, что ранняя коррекция слуха может способствовать развитию сенсорных и когнитивных навыков, импрессивного и экспрессивного словаря, речи и грамотности, академической успеваемости, социального и эмоционального статуса [4, 5].

Современный «золотой стандарт» помощи детям с врожденной тугоухостью определяет оптимальный возраст первичного слухопротезирования до 6 мес [6–8].

Т.У. Ching и соавт. в масштабном популяционном исследовании LOCHN изучили пятилетние результаты слухопротезирования австралийских детей. Было показано, что слухопротезирование в 3 мес приводит к улучшению речевого развития, в особенности при тяжелом и глубоком нарушении слуха [9]. Своевременное слухопротезирование увеличивает общий объем звукового входа (объем речевой и неречевой информации, воспринимаемой исключительно с опорой на слух), сокращает время, в течение которого стойкое нарушение слуха остается некомпенсированным, обеспечивая использование критического сенситивного периода созревания мозга [10].

Экономическая эффективность коррекции слуха в раннем детстве обусловлена значительным сокращением расходов государства на содержание инвалида по слуху. По данным ВОЗ, 1 доллар, инвестированный

в оказание помощи при нарушениях слуха, впоследствии гарантирует возврат 16 долларов [11].

Процесс подбора и настройки слуховых аппаратов (СА) детям в Российской Федерации определяется клиническими рекомендациями «Сенсоневральная тугоухость у детей» (2021), в соответствии с которыми слухопротезирование должно сопровождаться в том числе оценкой адекватности настройки (соответствия усиления целевым значениям). Оценка адекватности настройки может проводиться как субъективными, так и объективными методами.

Субъективная верификация предполагает определение поведенческих порогов слышимости в СА и имеет множество ограничений (на результат влияют возраст и уровень развития ребенка, акустические параметры помещения, характеристики стимула и др.).

Объективная верификация проводится путем измерений выходного уровня звукового давления СА у барабанной перепонки (*in situ*) или в куплере (камера объемом 2 см³, предназначенная для измерения выходных характеристик СА) с применением системы измерений в реальном ухе. Объективная верификация позволяет оценить адекватность слухопротезирования у детей любого возраста: СА выбран и настроен в соответствии с аудиограммой ребенка, обеспечивает слышимость речевых звуков на разных уровнях в соответствии с целевыми значениями, а также исключает появление дискомфортных ощущений [3]. Таким образом, точная настройка СА должна проводиться не только на основании данных субъективных методов, что в ряде случаев (дети до 6 лет

либо дети с тяжелыми множественными нарушениями) можно считать настройкой «вслепую», но и с объективным подтверждением ее адекватности. К сожалению, объективная электроакустическая верификация в отечественной практике применяется редко.

В то же время, помимо звукоусиления, современные технологии коррекции слуха включают различные дополнительные стратегии обработки сигнала и функции СА, например амплитудную компрессию, направленность микрофона, цифровое шумоподавление, подавление обратной связи, частотное понижение и др. Все эти функции и алгоритмы также нуждаются в верификации. Исследования последних десятилетий сфокусированы на оценке их эффективности для детей разного возраста и степени тугоухости [12–14]. При этом в доступной литературе отсутствуют опубликованные исследования, доказывающие достоверные различия в исходах коррекции слуха у детей с применением СА различных технологических уровней. Часто единственным значимым различием между СА разных уровней является только стоимость. Слышимость речевых и неречевых звуков, как правило, может быть обеспечена СА даже базового уровня, соответствующим требованиям детского слухопротезирования. Доказательства преимуществ высокотехнологичных алгоритмов в современных СА очень ограничены и не позволяют сделать однозначный вывод о том, что самый дорогой СА приведет к самому высокому результату [15]. Кроме того, слуховые потребности детей и взрослых значительно различаются, поэтому любая новая технология СА перед ее применением в педиатри-

G.Sh. Tufatulin^{1,2,3}, Yu.K. Yanov³, S.A. Artyushkin^{1,3}, V.V. Dvoryanchikov¹

¹ St. Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russian Federation

² Center of Paediatric Audiology, Saint Petersburg, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Paediatric amplification protocol, based on individualization of the hearing aids' fitting parameters

Background. There are no paediatric amplification clinical practice guidelines in Russia at the moment. At the same time the technological progress of hearing aids' (HA), new algorithms and functions requires the objective evidence of safety and effectiveness for the hearing impaired children. For these reasons paediatric amplification algorithm was developed by the authors. Besides the standard procedures the algorithm includes an objective electroacoustic verification of the output parameters and separate HA functions. The research is devoted to the investigation of the protocol's advantages. **Aim** — development and evaluation the paediatric amplification protocol, based on objective electroacoustic verification of the output and functions of hearing aid. **Materials and methods.** Prospective, randomized, controlled clinical trial was performed. Two protocols' effectiveness were compared. Standard protocol (control group) is based on the subjective verification. Experimental protocol suggests an electroacoustic verification of the output and different HA functions: feedback cancellation, amplitude and frequency compression, microphone directionality, digital noise reduction (experimental group). Each group included 56 children (3–17 years old) with permanent hearing loss from moderate to moderately-severe degree. Initial amplification was performed for each child; the results were estimated in 1, 3 and 6 months using PEACH and LIFE questionnaires, speech audiometry and phoneme testing. DataLogging and first fitting appointment time were also estimated. **Results.** In preschool-age children of the experimental group post-amplification PEACH results were 6% better than in controls. In school-age children (LIFE questionnaire) results were 11% better comparing with control group. Speech intelligibility in quiet was 3.1% ($p > 0.05$) higher for pre-schoolers in the experimental group and 9.3% ($p < 0.01$) higher for school-age children comparing with control group. Speech intelligibility in noise was higher in experimental group than in control: 7.8% ($p < 0.05$) in pre-schoolers and 13% ($p < 0.01$) for school-age children. Phoneme recognition was better in experimental group as well: 4.5% ($p < 0.05$) in pre-schoolers and 9.8% ($p < 0.01$) in school-agers than in control group. After HA fitting following an experimental protocol DataLogging time was 11–12% longer in comparison with standard procedure. On the other hand, experimental protocol took in average 1.5 hours for the first fitting and standard protocol — 53 minutes. **Conclusions.** Protocol of paediatric amplification based on objective electroacoustic verification of HA output and functions allows to significantly increase the effectiveness of hearing rehabilitation in children.

Keywords: paediatric amplification, hearing aids, verification, real ear measurements

For citation: Tufatulin G.Sh., Yanov Yu.K., Artyushkin S.A., Dvoryanchikov V.V. Paediatric amplification protocol, based on individualization of the hearing aids' fitting parameters. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(4):314–328. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn14859>

ческом слухопротезировании должна быть подвергнута тщательному исследованию в соответствии с принципами доказательной медицины [16].

В литературе приводятся отдельные процедуры объективной электроакустической верификации выше-названных функций с целью определения показаний для их активации, оценки корректности их работы, а также индивидуализации настроек у каждого конкретного пациента [7, 15]. R.W. McCreegy и E.A. Walker утверждают, что электроакустическая верификация функций СА является обязательным этапом педиатрического слухопротезирования [15]. К сожалению, объективная верификация отдельных функций СА до сих пор не применяется в рутинной клинической практике [17]. Кроме того, отсутствие единого протокола педиатрического слухопротезирования в Российской Федерации зачастую приводит к различным взглядам специалистов на «правильность» выбора и настройки СА детям.

Цель исследования — разработка и оценка эффективности протокола настройки СА, основанного на объективной электроакустической верификации выходных параметров и функций.

Методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Сравнивалась эффективность двух различных протоколов настройки СА: стандартного (согласно клиническим рекомендациям «Сенсоневральная тугоухость у детей», контрольная группа) и экспериментального, основанного на совокупности процедур по электроакустической верификации выходных параметров и отдельных функций СА. Рандомизация проводилась с учетом сокрытия распределения отдельно в каждой возрастной группе. Использовались непрозрачные запечатанные и последовательно пронумерованные конверты, в которые вкладывалось указание об отнесении пациента к одной из двух групп. Вскрытие конверта производилось только после оценки критериев соответствия.

Критерии соответствия

- Впервые определенные показания к коррекции слуха СА воздушной проводимости: двусторонняя тугоухость II–III степени (сенсоневральная тугоухость, заболевания спектра аудиторных нейропатий, кондуктивная/смешанная тугоухость, связанная с аномалиями развития наружного, среднего или внутреннего уха).
- Отсутствие предшествующего опыта использования СА.
- Уровень когнитивного и речевого развития, достаточный для проведения речевой аудиометрии в условиях открытого выбора (пациент повторяет услышанное слово).
- Отсутствие выраженной сопутствующей патологии, способной потенциально повлиять на результат слухопротезирования (например, тяжелая степень умственной отсталости, детский церебральный паралич, тяжелые множественные нарушения развития).
- Мотивация ребенка и родителей к постоянному использованию СА и необходимой реабилитации.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе СПб ГКУЗ «Детский городской сурдологический центр».

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с января 2021 по сентябрь 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

В исследовании участвовали 112 детей в возрасте от 3 до 17 лет, которым проводилось первичное бинауральное слухопротезирование с последующим динамическим наблюдением. Первичная настройка основывалась на данных тональной пороговой или игровой аудиометрии, проводимой на аудиометрах AC40 (Interacoustics, Дания), GSI-61 (Grason-Stadler, США) или MA53 (Maico, Германия).

По слепкам наружного уха каждому ребенку изготавливались индивидуальные ушные вкладыши, материал и форма которых выбирались исходя из возраста и аудиограммы.

Для оценки слухоречевого развития ребенка до и после слухопротезирования применялись русскоязычные версии опросников PEACH и LIFE. Родителям детей дошкольного возраста предлагалось заполнить опросник PEACH (в форме шкалы). Опросник PEACH предназначен для оценки уровня сформированности слухового восприятия у детей 2–7 лет, содержит 12 вопросов, имеются возрастные нормы. Максимальное количество баллов в опроснике PEACH (100) означает наилучший результат, минимальное (0) — худший результат. Дети школьного возраста самостоятельно или совместно с родителями заполняли анкету LIFE на основании собственных слуховых ощущений. Анкета LIFE предназначена для самооценки учеником степени слуховых затруднений в различных акустических условиях в школе. Минимальное количество баллов (18) обозначает наилучший результат, максимальное (90) — худший результат [18, 19].

Слухопротезирование детей экспериментальной группы проводилось согласно протоколу, включающему, помимо субъективной, электроакустическую верификацию выходных параметров и отдельных функций СА. Слухопротезирование детей контрольной группы проводилось по стандартному протоколу (верификация настройки только по субъективным данным — тональная аудиометрия в свободном звуковом поле в СА, оценка дискромфорта). До настройки у детей обеих групп измеряли разницу в звуковом давлении между реальным ухом и куплером (RECD) по стандартной методике. Полученное значение использовалось для настройки. Во всех случаях применялось бинауральное слухопротезирование цифровыми заушными СА, имеющими компрессию в широком динамическом диапазоне (WDRC), от 8 до 12 каналов компрессии, цифровое шумоподавление, функцию подавления обратной связи, адаптивный режим направленности микрофонной системы, функцию частотного понижения. Расчет целевого усиления осуществлялся согласно методу DSL v.5 [20].

Остановимся на детальном описании применяемых протоколов настройки.

Экспериментальный протокол настройки

1. Первичная настройка СА согласно формуле DSL v.5 с учетом порогов слуха, измеренной RECD, акустической конфигурации СА.

2. Верификация общего усиления СА в реальном ухе. В наружный слуховой проход вводили зонд-микрофон, затем индивидуальный вкладыш с включенным и настроенным СА, подключенным с помощью кабеля к про-

грамматору. Ребенок располагался лицом к динамике на расстоянии 1 м (рис. 1А). Применялся международный речевой тестовый сигнал (ISTS). При этом зонд-микрофон фиксировал выход СА в реальном ухе, что позволяет оценить соответствие выходных характеристик СА целевым значениям и возможность СА обеспечить слышимость речи (рис. 1Б). Измерение проводили отдельно для правого и левого уха на четырех уровнях интенсивности стимула: 55, 65, 75 и 90 дБ уровня звукового давления (УЗД). При несоответствии измеренного уровня целевому производили корректировку параметров усиления и повторяли измерение. За допустимый уровень расхождения между целевыми и измеренными значениями принимали ± 5 дБ на частотах 250 Гц; 500 Гц; 1000 Гц; 2000 Гц и ± 8 дБ на частотах 3000 и 4000 Гц в соответствии с рекомендациями Британского общества аудиологов [21].

3. Верификация функции амплитудной компрессии. Для этого сравнивали соотношение между целевыми кривыми выхода для тихой, нормальной и громкой речи и соотношении между измеренными кривыми на этих же уровнях. Добивались, чтобы реальное соотношение соответствовало целевому.

4. Верификация функции подавления обратной связи. Оценивалось наличие ограничения усиления в отдельных частотных областях. В этих случаях определяли причину акустической обратной связи и устраняли ее (выбирали меньший диаметр вента или отказывались от него, изготавливали более герметичный вкладыш) либо уменьшали выраженность подавления обратной связи.

5. Верификация цифрового шумоподавления. Применяли алгоритм, предложенный S. Scollie и соавт. (2016) (рис. 2) [22].

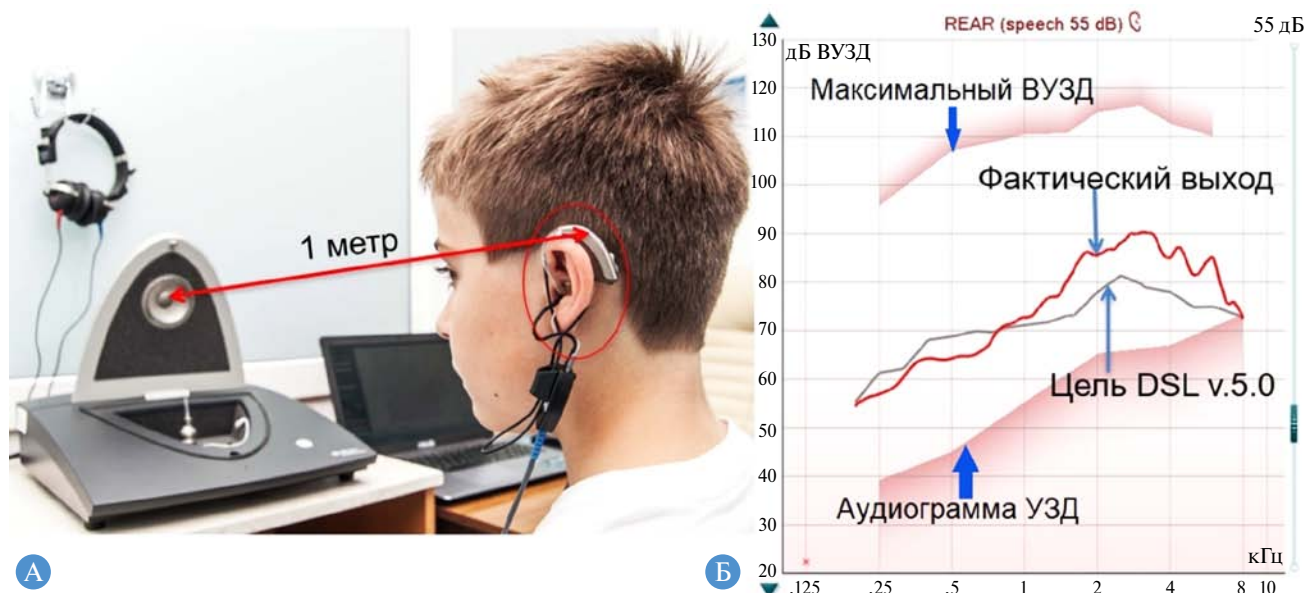


Рис. 1. Верификация СА в реальном ухе: А — расположение пациента перед динамиком (в ухе — зонд-микрофон и СА); Б — результат измерения (объяснение в тексте)



Рис. 2. Алгоритм верификации функции цифрового шумоподавления (Scollie S. и соавт., 2016)



Рис. 3. Верификация функции цифрового шумоподавления: А — активация функции в ответ на громкий речевой стимул (неадекватное функционирование); Б — после коррекции настройки шумоподавление не включается в ответ на громкий речевой стимул; В — шумоподавление активируется в ответ на шумовой сигнал, ограничение усиления происходит преимущественно в низкочастотном диапазоне

Верификации подлежали следующие параметры:

- выраженность шумоподавления;
- частотный диапазон, в котором снижается уровень звукового давления;
- активируется ли функция только в ответ на шум или при предъявлении речи в шуме / громкой речи;
- время, необходимое для срабатывания шумоподавления.

Целью верификации было убедиться, что цифровое шумоподавление активируется только в ответ на громкий шум (75 дБ) и не включается в ответ на громкий речевой стимул 75 дБ (не приводит к ухудшению слышимости громкой речи). На рис. 3 приведен пример верификации шумоподавления у ребенка 13 лет с двусторонней тугоухостью III степени.

При аттенуации шума с включенным шумоподавлением менее чем на 3 дБ интенсивность функции увеличивали.

6. Верификация направленности микрофона. Исследование проводили раздельно в двух режимах: фиксированной направленности и всенаправленности. Тестовый сигнал — ISTS интенсивностью 65 дБ УЗД. На время верификации СА переводился в линейный режим, цифровое шумоподавление отключали. Сравнивали ответ СА, полученный при передней позиции пациента по отноше-

нию к динамике, с ответом, полученным при положении пациента спиной к динамике (рис. 4).

При адекватном функционировании системы направленности сигнал, записанный в передней позиции, должен превышать сигнал, записанный в задней позиции (индекс направленности), на 3–6 дБ (рис. 5). В режиме всенаправленного микрофона зарегистрированные значения звукового давления в передней и задней позиции не имеют значимой разницы [23].

7. Выбор показаний и верификация функции частотного понижения осуществлялись согласно протоколу, предложенному R.W. McCreery и соавт. (2014) и Ontario Infant Hearing Program (2019) [7, 24]. На первом этапе проводилась верификация выхода СА на уровне 65 дБ УЗД с отключенной функцией частотного понижения. Если высокочастотный ответ СА находился под порогом слуха, то в этом случае определялась максимальная слышимая частота выходного сигнала (maximum audible output frequency; MAOF) — диапазон между точкой пересечения измеренного выхода для 65 дБ УЗД с УЗД-аудиограммой и точкой пересечения измеренной кривой для 75 дБ УЗД с УЗД-аудиограммой (рис. 6) [25].

Далее с выключенной функцией частотного понижения измерялся ответ аппарата на стимул «С» интенсивностью 65 дБ УЗД. При этом оценивалось расположение

318



Рис. 4. Положение пациента при верификации направленности микрофона: А — передняя позиция по отношению к динамике; Б — задняя позиция

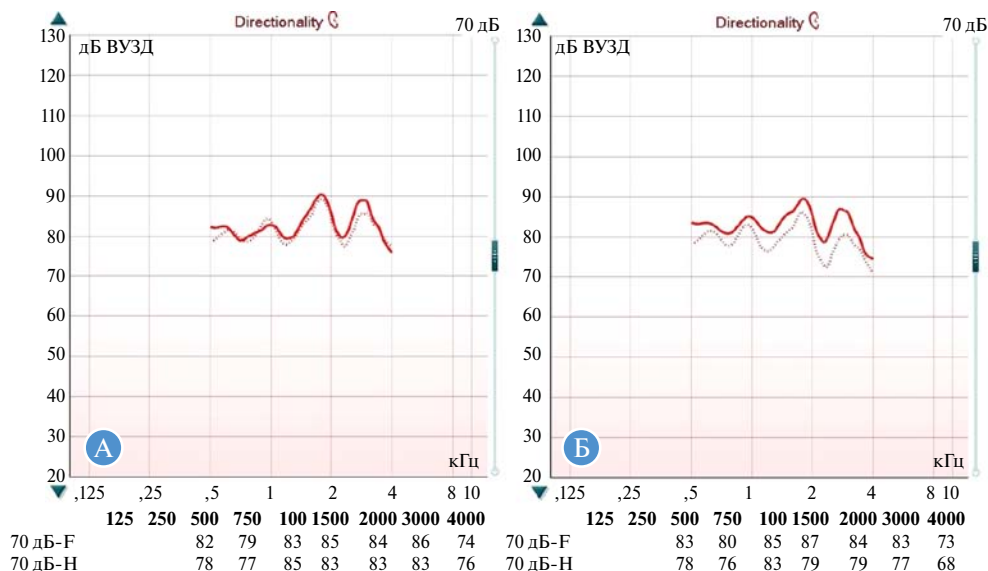


Рис. 5. Верификация направленности микрофона: А — режим всенаправленного микрофона; Б — режим фиксированной направленности. Сплошная линия — передняя позиция пациента, пунктирная линия — задняя позиция пациента. Таблица в нижней части отражает цифровые значения звукового давления (дБ УЗД)

пика по отношению к УЗД-аудиограмме. В случае если пик стимула «С» находился над порогом УЗД-аудиограммы, частотное понижение не требовалось (слышимость высокочастотных фонем может быть достигнута классическим усилением). В случае если пик стимула «С» на уровне 65 дБ УЗД находился под порогом УЗД-аудиограммы, это расценивалось как показание к активации частотного понижения (рис. 7).

При необходимости активации функции настраивались ее параметры и вновь измерялся выход СА на стимул «С» уже с включенной функцией. Определялось, превышает ли пик ответа порог слуха (рис. 8). Оптимальной считалась самая слабая выраженность частотного понижения, обеспечивающая слышимость звука «С».

В процессе верификации частотного понижения оценивались также спектральные различия между кривы-

ми, полученными в ответ на предъявление стимулов «С» и «Ш», добивались, чтобы пики были разнесены по частотам как минимум на 1/3 октавы, что, по данным P.G. Stelmachowicz и соавт. (1993), улучшает различение фонем [26].

8. Тональная пороговая аудиометрия в свободном звуковом поле в СА проводилась в звукозаглушенной камере. Для определения поведенческих порогов в качестве стимулятора использовались клинический аудиометр GSI-61 (Grason-Stadler, США) и громкоговоритель. Стимулами служили частотно-модулированные тоны 500, 1000, 2000, 4000 Гц. Шаг интенсивности — 10 дБ. Пациент располагался на расстоянии 1 м от громкоговорителя таким образом, чтобы угол падения звуковой волны составлял 0°. Определялся порог слышимости в СА на каждой из частот отдельно для правого и левого уха. Целевым значением выбиралась интенсивность 30 дБ нПС.

9. Оценка слухового дискомфорта проводилась путем подачи в свободном звуковом поле модулированных тонов и белого шума интенсивностью 80–90 дБ нПС, а также с использованием громко звучащих игрушек.

10. Внесение соответствующих корректировок в параметры настройки по результатам вышеописанных тестов.

Стандартный протокол настройки

1. Первичная настройка СА согласно формуле DSL v.5 с учетом аудиограммы, измеренной RECD, акустической конфигурации СА.
2. Тональная аудиометрия в свободном звуковом поле в СА по описанной выше методике.
3. Оценка слухового дискомфорта.
4. Внесение соответствующих корректировок в параметры настройки по результатам аудиометрии и оценки дискомфорта в СА.

После слухопротезирования все дети получали психолого-педагогическую реабилитацию, включавшую занятия с сурдопедагогом, логопедом, консультации медицинского психолога. Продолжительность и содержание реабилитации выбирались исходя из возраста и уровня слухоречевого развития.

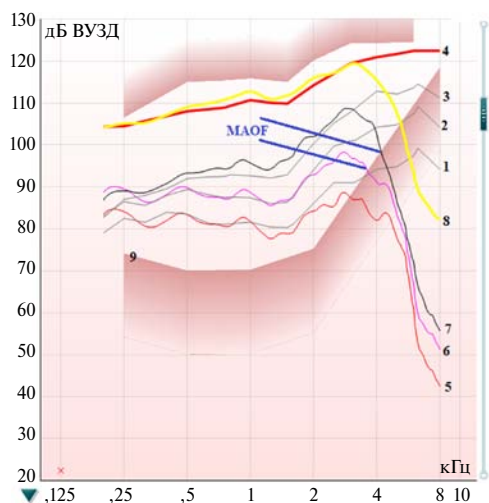


Рис. 6. Определение максимальной слышимой частоты выходного сигнала (MAOF): 1 — целевое значение (DSL v.5) для уровня входного сигнала ISTS 55 дБ УЗД; 2 — для уровня 65 дБ УЗД; 3 — для уровня 75 дБ УЗД; 4 — целевой уровень насыщения (ВУЗД90); 5–8 — фактический выход СА в реальном ухе при входных уровнях сигнала 55, 65, 75 и 90 дБ УЗД соответственно; 9 — УЗД-аудиограмма

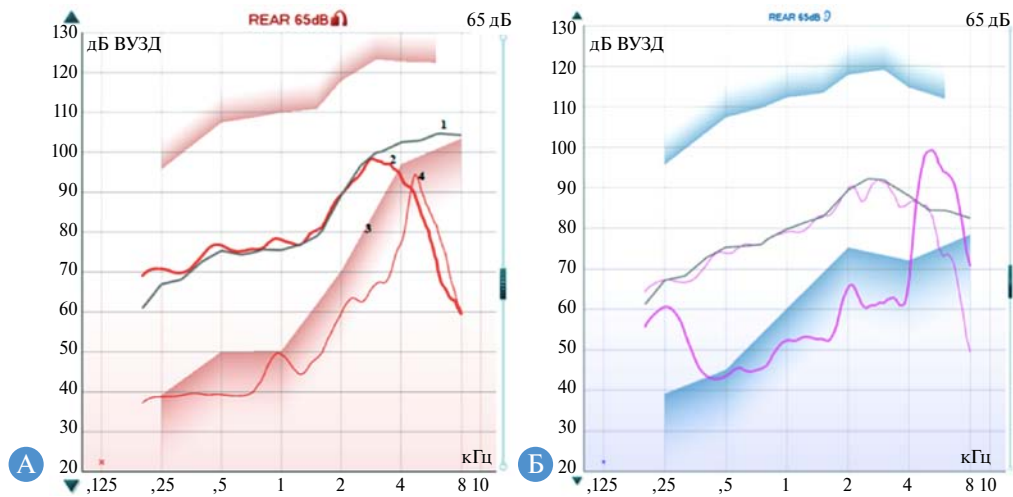


Рис. 7. Электроакустическая оценка показаний к частотному понижению: А — частотное понижение показано; Б — частотное понижение не показано. 1 — целевой выход СА (DSL v.5); 2 — ответ СА на стимул ISTS, 65 дБ УЗД; 3 — УЗД-аудиограмма; 4 — выход СА в ответ на стимул «С». Частотное понижение отключено

Исходы исследования

Основной исход исследования: эффективность слухопротезирования в экспериментальной и контрольной группах. Оценка эффективности производилась через 1, 3 и 6 мес после подбора СА и предполагала повторное заполнение анкет REACH (для дошкольников, заполнялась родителями) или LIFE (для детей школьного возраста, заполнялась ребенком совместно с родителем), речевую аудиометрию в СА в тишине и шуме, оценку фонематического различения, а также регистрацию среднесуточного времени эксплуатации СА.

Дополнительные исходы исследования: проводили хронометраж времени приема ребенка врачом сурдологом-протезистом для настройки СА.

Методы регистрации исходов

Для речевой аудиометрии у детей дошкольного возраста применялись тестовые таблицы разносложных слов для тестирования детей 3–7 лет (Ошерович А.М., 1965, в редакции Риехакайнен Е.И., 2019), одновременно предъявлялись две таблицы из 6 слов. У детей школьного возраста использовали тестовые таблицы двусложных слов для тестирования детей 7–14 лет (Ошерович А.М., 1965, в редакции Риехакайнен Е.И., 2019), одновременно

предъявлялись две таблицы из 10 слов [27]. Исследование проводилось в свободном звуковом поле, в ситуации открытого выбора, в тишине, а также в шуме при отношении сигнал/шум +6 дБ. Рассчитывался процент правильных ответов. Речевая аудиометрия проводилась в звукозаглушенной камере с помощью клинического аудиометра GSI-61 (Grason-Stadler, США) и громкоговорителя. Испытуемый располагался на расстоянии 1 м от громкоговорителя таким образом, чтобы угол падения звуковой волны составлял 0°. Уровень речевого сигнала при выполнении речевой аудиометрии в свободном звуковом поле составлял 65 дБ УЗД.

Оценка распознавания фонем проводилась по методике, предложенной И.В Королёвой [4]. Для оценки распознавания гласных предъявлялись слоги с согласным [п] (всего 10 слогов). Для оценки распознавания согласных предъявлялись слоги с гласным [а] (всего 20 слогов). Материал предъявлялся в случайном порядке живой речью разговорной громкости на расстоянии 1 м, ребенок должен был повторить предъявленный слог. Оценивался процент правильных ответов.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, протокол № 6 от 02.09.2020.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных производилась в программе Statistica 10 на персональном компьютере с операционной системой Windows 7 (Professional edition). Результаты исследования заносились в общую матрицу с применением программы Microsoft Office Excel 2016. Для обработки результатов использовались статистические методы: среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение. Для проверки нормальности исходных данных применялся критерий Шапиро – Уилка. Определено ненормальное распределение, в связи с чем использовались непараметрические методы. Для сравнения несвязанных совокупностей применялся U-критерий

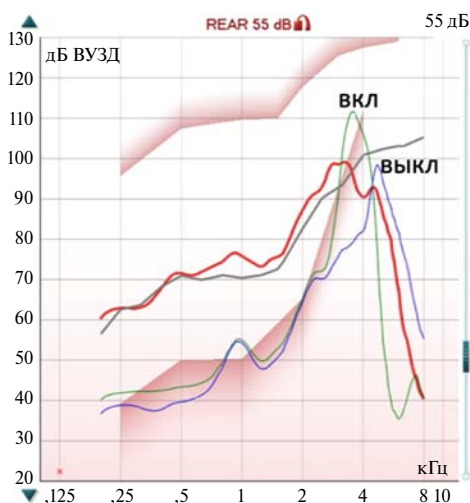


Рис. 8. Верификация функции частотного понижения

Манна – Уитни. В отношении номинальных переменных для сравнительного анализа был использован критерий хи-квадрат. За уровень достоверности был принят $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Дети были разделены на две равные группы по 56 человек.

1. Экспериментальная группа:

- 22 ребенка дошкольного возраста (3–7 лет, средний возраст $5,5 \pm 1,3$ года);
- 34 ребенка школьного возраста (8–17 лет, средний возраст $12,6 \pm 3$ года).

У 32 детей экспериментальной группы определялась двусторонняя тугоухость II степени, у 12 — сочетание II и III степени, у 12 — III степень. У 50 детей диагностирована хроническая сенсоневральная тугоухость, у 2 — слуховая нейропатия, у 4 — кондуктивная/смешанная тугоухость. У 28 детей тугоухость была прелингвальной (у 8 детей — стойкой, у 20 — прогрессирующей), у 17 — перилингвальной, у 11 — постлингвальной.

2. Контрольная группа:

- 21 ребенок дошкольного возраста (3–7 лет, средний возраст $5,7 \pm 1,2$ года);

- 35 детей школьного возраста (8–17 лет, средний возраст $12,4 \pm 3$ года).

У 27 детей контрольной группы определялась двусторонняя тугоухость II степени, у 18 — сочетание II и III степени, у 11 — III степень. У 53 детей имелась хроническая сенсоневральная тугоухость, у 1 — слуховая нейропатия, у 2 — кондуктивная/смешанная тугоухость. У 24 детей тугоухость была прелингвальной (у 13 детей — стойкой, у 11 — прогрессирующей), у 19 — перилингвальной, у 13 — постлингвальной.

Достоверных межгрупповых различий по возрасту ($p > 0,05$; $U = 1537$), полу ($p > 0,05$; $\chi^2 = 2,286$), распределению типов и степеней тугоухости ($p > 0,05$; $\chi^2 = 1,667$), сроку наступления тугоухости ($p > 0,05$; $\chi^2 = 0,585$) определено не было.

Схема проведения исследования представлена на рис. 9.

Основные результаты исследования

Верификация настройки

Процесс настройки СА в экспериментальной группе имел следующие особенности:

- «ручная» коррекция параметров усиления и амплитудной компрессии по итогам объективной верификации потребовалась в 31 случае (55%);
- верификация подавления обратной связи выявила чрезмерное подавление усиления у 8 детей (14%),



Рис. 9. Схема проведения исследования

Результаты электроакустической верификации функций слуховых аппаратов у детей группы ба (n = 56): частота нуждаемости в коррекции настроек, количество случаев

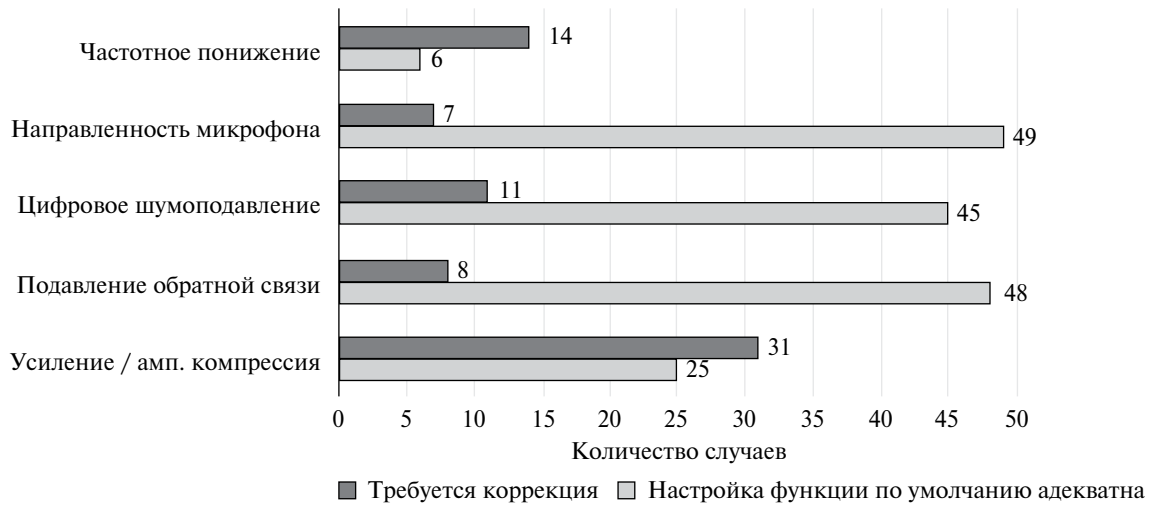


Рис. 10. Частота необходимости коррекции настроек функций СА, установленных по умолчанию у детей экспериментальной группы. Значения — количество случаев.

322

что было откорректировано заменой вкладыша или изменениями настройки;

- неадекватная работа цифрового шумоподавления выявлена у 11 детей (20%), из них у 8 шумоподавление срабатывало в ответ на громкую речь, у 3 — не активировалось в ответ на громкий шум;
- у 7 детей (12,5%) по итогам верификации направленности микрофона было выявлено, что ослабления сигнала, поступающего сзади, не происходит;
- показания к частотному понижению были определены у 20 детей (36%), из них у 14 (70%) настройки параметров функции по итогам электроакустической верификации отличались от предписанных программой.

Таким образом, по данным электроакустической верификации отдельных функций СА неточности настроек по умолчанию и необходимость их коррекции выявляются с частотой от 12 до 70% (рис. 10).

Опросники

Результаты опросника PEACH у детей обеих групп (дошкольный возраст), полученные до слухопротезирования, не показали достоверных межгрупповых различий ($p > 0,05$; $U = 212$). После коррекции слуха выявлялся

прирост баллов в обеих группах. Увеличение показателей продолжалось все время наблюдения без значимой межгрупповой разницы вплоть до 6 мес ($p > 0,05$). С одной стороны, это увеличение было связано с ростом и естественным развитием ребенка, а с другой — с адаптацией к СА, развитием слухового восприятия, выработкой слухового внимания, речевых и коммуникативных навыков. Через 6 мес после первичной настройки выявлена достоверная межгрупповая разница в показателях опросника PEACH. Так, результаты детей экспериментальной группы оказались достоверно выше по сравнению с результатами детей контрольной группы ($p < 0,05$; $U = 151,5$) (рис. 11А).

При оценке качества жизни детей школьного возраста с помощью опросника LIFE на этапе до слухопротезирования также не было обнаружено значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$; $U = 574,5$). После коррекции слуха показатели снижались, что соответствует уменьшению слуховых затруднений у ребенка в различных ситуациях в школе. Достоверные различия были выявлены к 6 мес после первичного слухопротезирования: в экспериментальной группе результаты были достоверно ниже, чем в контрольной ($p < 0,05$; $U = 455$) (рис. 11Б).

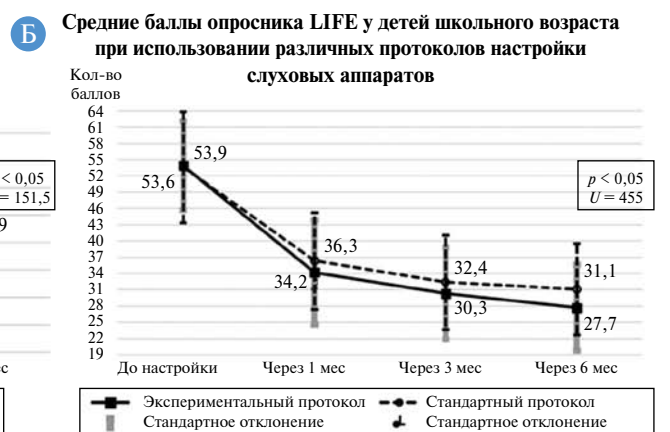
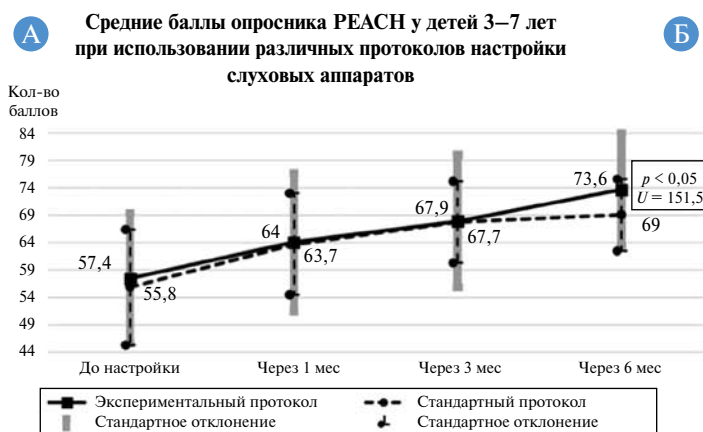


Рис. 11. Результаты опросников PEACH (А) и LIFE (Б) до и в различные периоды после слухопротезирования

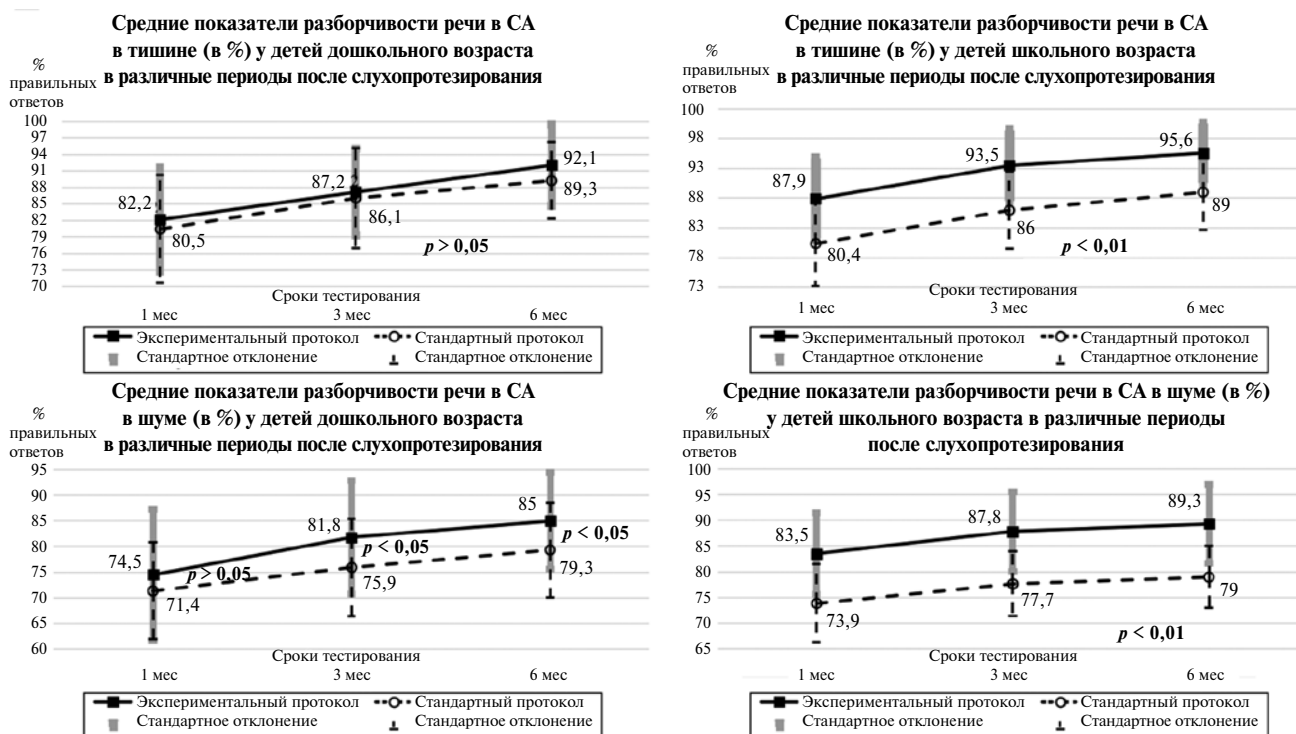


Рис. 12. Результаты речевой аудиометрии в тишине в СА в различные периоды после слухопротезирования

323

При этом в экспериментальной группе 5 детей школьного возраста (15%) к 6 мес после первичного слухопротезирования показали минимально возможный балл анкеты LIFE (18 баллов), что означает отсутствие каких-либо слуховых затруднений в школе. В контрольной группе таких случаев не наблюдалось.

Речевая аудиометрия в СА

В экспериментальной группе разборчивость речи в тишине была выше по сравнению с контрольной группой. При этом у детей дошкольного возраста различия не достигают уровня достоверности ($p > 0,05$), а у школьников различия статистически достоверны на всех этапах тестирования ($p < 0,01$).

У детей экспериментальной группы результаты речевой аудиометрии в СА в шуме были достоверно выше (за исключением детей дошкольного возраста через 1 мес после настройки), чем у детей контрольной группы ($p < 0,05$ у дошкольников; $p < 0,01$ у школьников) (рис. 12).

Распознавание фонем

Оценка фонематического распознавания продемонстрировала, что настройка по экспериментальному

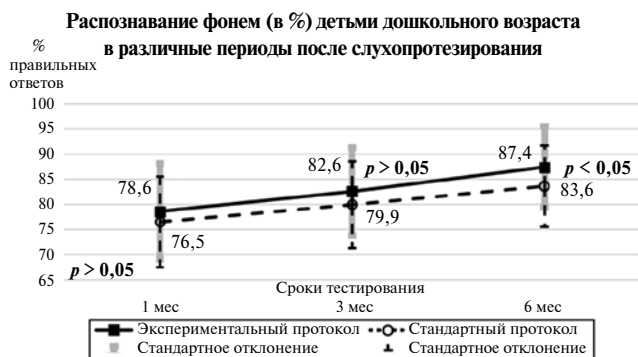


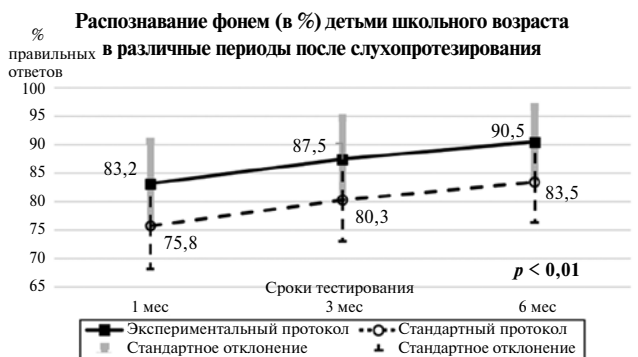
Рис. 13. Результаты оценки распознавания фонем

протоколу впоследствии приводит к лучшим результатам по сравнению с настройкой по стандартному протоколу. Разница между экспериментальной и контрольной группами у дошкольников становится достоверно значимой к 6-му мес использования СА ($p < 0,05$; $U = 161,5$), а у детей школьного возраста статистически значима с 1-го мес ($p < 0,01$; $U = 301$; $U = 287,5$; $U = 274,5$) (рис. 13).

Время использования СА

Выявлено, что дети дошкольного возраста в экспериментальной группе использовали СА несколько дольше, хотя разница не достигает статистической значимости ($p > 0,05$; $U = 209,5$; $U = 180,5$; $U = 192$). Дети школьного возраста (экспериментальная группа) использовали СА достоверно большее количество времени по сравнению с детьми контрольной группы начиная с 3-го мес после первичной настройки ($p < 0,05$; $U = 434$; $U = 432$) (рис. 14).

Выявлено, что среднесуточное время использования детьми обеих групп СА постепенно нарастает с 1-го по 6-й мес, что свидетельствует об адаптации и является одним из индикаторов эффективной коррекции слуха [15].



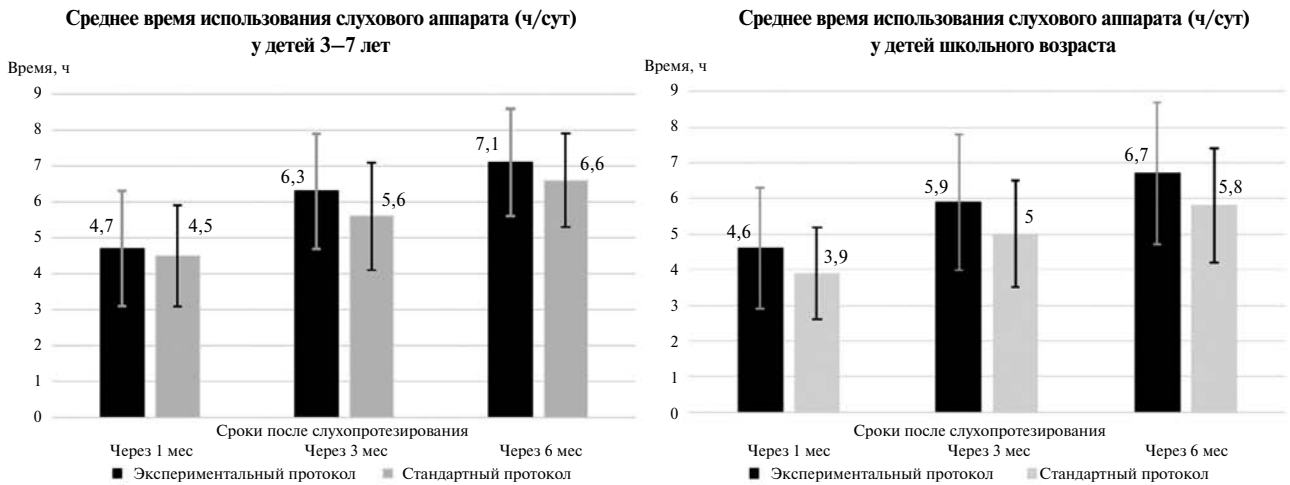


Рис. 14. Среднее время использования СА (ч/сут) в различные периоды после слухопротезирования. Вертикальные линии — стандартное отклонение

Дополнительные результаты исследования

Время настройки

Хронометраж продолжительности настройки показал, что слухопротезирование в соответствии с экспериментальным протоколом требовало достоверно больших временных затрат по сравнению со стандартным протоколом ($p < 0,01$; $U = 0,5$). Кроме того, в обеих группах у детей школьного возраста настройка проходила достоверно быстрее, чем у детей 3–7 лет (рис. 15).

В большинстве случаев в экспериментальной группе у детей дошкольного возраста и у некоторых детей школьного возраста первичную настройку приходилось выполнять за два приема, поскольку маленькому ребенку сложно находиться в кабинете врача более одного часа, сохраняя при этом спокойствие и внимание, необходимые для выполнения всех процедур.

Нежелательные явления

В первые 3–5 дней адаптации к СА у 3 детей экспериментальной и 2 детей контрольной групп возникали жалобы на дискомфорт от громкого шума или бытовых звуков, которые самостоятельно нивелировались в процессе адаптации к концу 1-й нед использования СА.

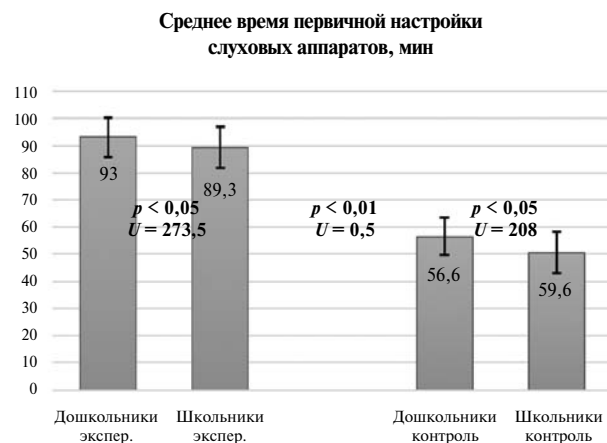


Рис. 15. Среднее время первичной настройки СА при использовании экспериментального и стандартного протоколов настройки у детей дошкольного и школьного возраста. Вертикальные линии — стандартное отклонение

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Протокол педиатрического слухопротезирования, основанный на объективной электроакустической верификации выходных параметров и функций СА, позволяет достоверно повысить эффективность коррекции слуха у детей. Разборчивость речи в тишине в экспериментальной группе у детей дошкольного возраста оказалась выше на 3,1% ($p > 0,05$), а у детей школьного возраста — на 9,3% ($p < 0,01$) по сравнению с детьми контрольной группы. Разборчивость речи в шуме у дошкольников выше на 7,8% ($p < 0,05$), а у школьников — на 13% ($p < 0,01$). Фонематическое различение у дошкольников экспериментальной группы оказалось выше на 4,5% ($p < 0,05$), у школьников — на 9,8% ($p < 0,01$) по сравнению с детьми контрольной группы. Поскольку результаты речевой аудиометрии в современной аудиологии признаются одним из основных индикаторов эффективности как слухопротезирования, так и кохлеарной имплантации [28, 29], то данные, полученные в исследовании, демонстрируют значимое улучшение качества жизни детей при использовании предлагаемого протокола.

Обсуждение основного результата исследования

Настройка СА по предлагаемому протоколу, основанному на электроакустической верификации усиления и функций, требует от сурдолога-протезиста на 42% больше времени, чем настройка по стандартному протоколу. Так, настройка по экспериментальному протоколу занимала в среднем 1,5 ч, а по стандартному протоколу — 53 мин. Кроме того, необходимо наличие оборудования для измерений в реальном ухе и соответствующих компетенций у специалиста.

Однако в ходе проведенного исследования была доказана обоснованность этих затрат. Так, при оценке темпов слухоречевого развития у дошкольников (опросник PEACH) после использования экспериментального протокола результаты оказались на 6% лучше, чем при использовании стандартного протокола, а у школьников (опросник LIFE) — на 11%. Полученные результаты демонстрируют, что в отдаленном периоде после слухопротезирования (6 мес) у детей экспериментальной группы в возрасте 3–7 лет слухоречевое развитие происходит быстрее, а школьники испытывают меньше слуховых затруднений.

Различия были получены и по результатам речевого тестирования. Представленные результаты позволяют утверждать, что применение экспериментального протокола настройки приводит к улучшению разборчивости речи у детей дошкольного и школьного возраста, в особенности в шуме. Вероятно, это связано с тем, что в процессе верификации производятся уточнение значений усиления, амплитудной компрессии и частотного понижения для обеспечения слышимости всего речевого диапазона, оптимизация цифрового шумоподавления и подавления обратной связи во избежание негативного влияния данных алгоритмов на обработку речевых сигналов. В процессе стандартной настройки параметры функций, как правило, устанавливаются по умолчанию.

Согласно литературным данным, распознавание фонем зависит как от восходящих процессов (качество сигнала, соответственно, и настройки СА, состояние рецепторного и проводящего отделов слуховой системы), так и от нисходящего управления (состояние центральных отделов слуховой системы, слуховой памяти) [16]. Нами показано, что при электроакустической верификации настроек СА улучшается распознавание фонем вследствие улучшения качества сигнала.

Об эффективности экспериментального протокола свидетельствует и большее время использования СА. У детей, настройка которым проводилась с применением верификации, среднесуточное время использования СА было выше на 11–12% в зависимости от срока наблюдения.

На основании проведенного исследования была разработана форма протокола педиатрического слухопротезирования (см. табл. 1).

Ограничения исследования

В исследовании не включались дети до 3 лет вследствие невозможности проведения речевой аудиометрии. Однако применение описываемой методики оправданно и при слухопротезировании детей раннего возраста, как это предписывается рекомендациями Ontario Infant Hearing Program (2019) [7]. При этом у детей раннего возраста целесообразно применение верификации СА в куплере (после предварительного измерения RECD). Показано, что верификация в куплере не уступает по точности верификации в реальном ухе [7]. Аналогичным образом в куплере могут быть верифицированы и вышеописанные функции СА, за исключением направленности микрофона.

Заключение

На сегодняшний день в Российской Федерации отсутствует утвержденный клинический протокол педиатрического слухопротезирования. В то же время прогресс технологий современных СА, появление новых алгоритмов и функций требует объективных доказательств их безопасности и эффективности для детей

Таблица 1. Форма протокола педиатрической настройки СА (необходимо отметить подходящий вариант)

Акустические характеристики уха							
Тип передатчика при аудиометрии	<input type="checkbox"/>	Вставные наушники + губчатый вкладыш	<input type="checkbox"/>	Вставные наушники + индивидуальный вкладыш	<input type="checkbox"/>	TDH-39	
	<input type="checkbox"/>	ASSR / КСВП nHL	<input type="checkbox"/>	ASSR / КСВП eHL	<input type="checkbox"/>	Звуковое поле	
RECD	<input type="checkbox"/>	Новое измерение	<input type="checkbox"/>	Ранее измерена	<input type="checkbox"/>	Средневозрастные значения	
Куплер	<input type="checkbox"/>	HA-1	<input type="checkbox"/>	HA-2	<input type="checkbox"/>	0,4 см ³	
Способ измерения	<input type="checkbox"/>	Губчатый вкладыш	<input type="checkbox"/>	Индивидуальный вкладыш			
Причина использования средневозрастных значений							
Модель СА на правом ухе							
Модель СА на левом ухе							
Состояние СА							
Состояние ушных вкладышей							
Электроакустическая верификация: оборудование							
Уровень тихой речи (55 дБ УЗД)	AD	<input type="checkbox"/>	В пределах ±5дБ	<input type="checkbox"/>	Выше цели	<input type="checkbox"/>	Ниже цели
	AS	<input type="checkbox"/>	В пределах ±5дБ	<input type="checkbox"/>	Выше цели	<input type="checkbox"/>	Ниже цели
Уровень нормальной речи (65 дБ УЗД)	AD	<input type="checkbox"/>	В пределах ±5дБ	<input type="checkbox"/>	Выше цели	<input type="checkbox"/>	Ниже цели
		SII	<input type="checkbox"/>	Норма	<input type="checkbox"/>	Не норма	
	AS	<input type="checkbox"/>	В пределах ±5дБ	<input type="checkbox"/>	Выше цели	<input type="checkbox"/>	Ниже цели
		SII	<input type="checkbox"/>	Норма	<input type="checkbox"/>	Не норма	
Уровень громкой речи (75 дБ УЗД)	AD	<input type="checkbox"/>	В пределах ±5дБ	<input type="checkbox"/>	Выше цели	<input type="checkbox"/>	Ниже цели
	AS	<input type="checkbox"/>	В пределах ±5дБ	<input type="checkbox"/>	Выше цели	<input type="checkbox"/>	Ниже цели
Максимальный ВУЗД	AD	<input type="checkbox"/>	В пределах ±5дБ	<input type="checkbox"/>	Выше цели	<input type="checkbox"/>	Ниже цели
	AS	<input type="checkbox"/>	В пределах ±5дБ	<input type="checkbox"/>	Выше цели	<input type="checkbox"/>	Ниже цели

Таблица. Окончание

Дополнительные функции			
Шумоподавление	Активировано	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
	Верификация проведена	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
	Уровень аттенуации	_____ дБ	
Частотное понижение	Активировано	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
	Верификация проведена	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Направленность микрофона	<input type="checkbox"/> Всенаправленный	<input type="checkbox"/> Фиксированно направленный	<input type="checkbox"/> Адаптивно направленный
Подавление обратной связи	<input type="checkbox"/> Тест успешно	<input type="checkbox"/> Тест неуспешно	<input type="checkbox"/> Требуется замена вкладыша
DataLogging	<input type="checkbox"/> Вкл.	<input type="checkbox"/> Выкл.	Время использования СА _____ ч/сут
Вспомогательные слуховые устройства	<input type="checkbox"/> Не требуются	<input type="checkbox"/> Требуются _____	<input type="checkbox"/> Верификация проведена
Дискомфорт на громкие звуки — <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> На низкочастотные	<input type="checkbox"/> На среднечастотные	<input type="checkbox"/> На высокочастотные
Пороги слуха в СА	AD	500 Гц _____	1 кГц _____
		2 кГц _____	4 кГц _____
	AS	500 Гц _____	1 кГц _____
		2 кГц _____	4 кГц _____
Данные речевой аудиометрии в СА (метод, условия тестирования, результат)			
Заключение об эффективности коррекции слуха			
Рекомендации			

326

с нарушениями слуха. Для решения этих задач был разработан алгоритм педиатрического слухопротезирования, предполагающий, помимо стандартных процедур (снятие слепка и изготовление индивидуального ушного вкладыша, измерение RECD, первичная и повторные настройки СА), объективную электроакустическую верификацию выходных параметров и отдельных функций СА: подавления обратной связи, амплитудной и частотной компрессии, направленности микрофона, цифрового шумоподавления. Выявлено, что настройка СА по предлагаемому протоколу занимает на 36–39 мин больше по сравнению со стандартной настройкой. Однако эффективность слухопротезирования по данному протоколу оказалась достоверно выше. По данным опросников REACH и LIFE через 6 мес после первичного слухопротезирования дети, настройка СА которым проводилась по экспериментальному протоколу, имели достоверно более высокие баллы по сравнению с детьми, настройка СА которым проводилась по стандартной методике. При использовании предлагаемого протокола разборчивость речи в тишине у детей дошкольного возраста оказалась выше (но без статистической значимости), а у детей школьного возраста — достоверно выше по сравнению со стандартной настройкой. Показатели разборчивости речи в шуме, фонематического различения, среднесуточное время использования СА у детей экспериментальной группы были достоверно выше по сравнению с таковыми у детей контрольной группы.

Таким образом, применение протокола педиатрического слухопротезирования, основанного на объективной электроакустической верификации выходных параметров и функций СА, позволяет достоверно повысить эффективность коррекции слуха у детей.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена (работа/исследования выполнены) и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Г.Ш. Туфатулин участвовал в формировании дизайна исследования, проводил слухопротезирование и оценку его эффективности, участвовал в написании статьи; Ю.К. Янов осуществлял научное руководство исследованием, сформулировал цель и задачи, проводил корректировку и одобрение рукописи для публикации; С.А. Артюшкин проводил статистическую обработку результатов исследования, участвовал в написании статьи; В.В. Дворянчиков участвовал в написании статьи, корректировке ее текста и одобрении рукописи для публикации. Все авторы статьи утвердили окончательный вариант рукописи и ответственны за достоверность и целостность всех частей данной публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Carney A, Moeller MP. Treatment efficacy: Hearing loss in children. *J. Speech Lang Hear Res.* 1998;41(1):61–84. doi: <https://doi.org/10.1044/jslhr.4101.s61>
- Загорянская М.Е., Румянцева М.Г. Возможности своевременной ранней реабилитации детей с нарушениями слуха // *Российская оториноларингология.* — 2008. — № S1. — С. 257–261. [Zagoryanskaya ME, Romyantseva MG. Vozmozhnosti svoevremennoy rannei reabilitatsii detei s narusheniyami sluha. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2008;(S1):257–261. (In Russ.)]
- Королева И.В. *Диагностика и коррекция нарушений слуховой функции у детей раннего возраста.* СПб.: Издательство КАРО; 2005. [Koroleva IV. *Diagnostika i korrektsiya narusheniy sluhovoi funktsii u detei.* St. Petersburg: KARO; 2005. (In Russ.)]
- Королева И.В. *Основы аудиологии и слухопротезирования.* СПб.: Каро; 2022. [Koroleva IV. *Osnovy audiologii i slukhoprotezirovaniya.* St. Petersburg: KARO; 2022. (In Russ.)]
- Yoshinaga-Itana C, Couter D, Thomson V. Developmental outcomes of children with hearing loss born in Colorado hospitals with and without universal newborn hearing screening programs. *Semin Neonatol.* 2008;6(6):521–529. doi: <https://doi.org/10.1053/siny.2001.0075>
- Ching TY, Dillon H, Marnane V, et al. Outcomes of early- and late-identified children at 3 years of age: findings from a prospective population-based study. *Ear Hear.* 2013;34(5):535–552. doi: <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3182857718>
- Ontario Infant Hearing Program. *Protocol for the provision of amplification. Version 2019.01.* Ontario: Ontario Ministry of Children, Community and Social Services; 2019. 98 p.
- Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *J Early Hear Detect Intervent.* 2019;4(2):1–44.
- Ching TY, Dillon H, Leigh G, Cupples L. Learning from the Longitudinal Outcomes of Children with Hearing Impairment (LOCHI) study: summary of 5-year findings and implications. *Int J Audiol.* 2018;57(sup2):S105–S111. doi: <https://doi.org/10.1080/14992027.2017.1385865>
- Tomblin JB, Harrison M, Ambrose SE, et al. Language outcomes in young children with mild to severe hearing loss. *Ear Hear.* 2015;36 Suppl (0 1):76S–91S. doi: <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000219>
- World Report on Hearing. In: *World Health Organization:* Official website. 3 March 2021. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/world-report-on-hearing>. Accessed on July 6, 2023.
- McCreery RW, Venediktov RA, Coleman JJ, Leech HM. An evidence-based systematic review of directional microphones and digital noise reduction hearing aids in school-age children with hearing loss. *Am J Audiol.* 2012;21(2):295–312. doi: [https://doi.org/10.1044/1059-0889\(2012\)12-0014](https://doi.org/10.1044/1059-0889(2012)12-0014)
- Ching TY, O'Brien A, Dillon H, et al. Directional effects on infants and young children in real life: Implications for amplification. *J Speech Lang Hear Res.* 2009;52(5):1241–1254. doi: [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2009\)08-0261](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2009)08-0261)
- Gou J, Valero J, Marcoux A. The effect of non-linear amplification and low compression threshold on receptive and expressive speech ability in children with severe to profound hearing loss. *J Educ Audiol.* 2002;10:1–14.
- McCreery RW, Walker EA. *Pediatric amplification. Enhancing Auditory Access.* San Diego, CA: Plural Publishing; 2017.
- Pittman AL, Stelmachowicz PG, Lewis DE, Hoover BM. Spectral characteristics of speech at the ear: implications for amplification in children. *J Speech Lang Hear Res.* 2003;46(3):649–657. doi: [10.1044/1092-4388\(2003\)051](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2003)051)
- McCreery RW, Bentler RA, Roush PA. The characteristics of hearing aid fittings in infants and young children. *Ear Hear.* 2013;34(6):701–710. doi: <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31828f1033>
- Туфатулин Г.Ш., Чинг Т., Савельева Е.Е., Савельев Е.С. Русскоязычная версия опросника PEACH (валидация и нормативные данные) // *Вестник оториноларингологии.* — 2021. — Т. 86. — № 2. — С. 10–15. [Tufatulin GSh, Ching T, Savelieva EE, Saveliev ES. Russian version of PEACH scale (validation and normative data). *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2021;86(2):10–15. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20218602110>
- Anderson K, Smaldino J. Listening inventories for education: a classroom measurement tool. *The Hearing Journal.* 1999;52:74–76. doi: <https://doi.org/10.1097/00025572-199910000-00009>
- Seewald R, Moodie S, Scollie S, Bagatto M. The DSL method for pediatric hearing instrument fitting: historical perspective and current issues. *Trends Amplif.* 2005;9(4):145–157. doi: <https://doi.org/10.1177/108471380500900402>
- Feirn R. *Guidelines for Fitting Hearing Aids to Young Infants.* Version 2.0. 2014. 18 p.
- Scollie S, Levy C, Pourmand N, et al. Fitting noise management signal processing applying the American Academy of Audiology Pediatric Amplification Guideline: Verification protocols. *J Am Acad Audiol.* 2016;27(3):237–251. doi: <https://doi.org/10.3766/jaaa.15060>
- Dillon H. *Hearing aids. Second edition.* Sydney: Boomerang press; 2012.
- McCreery RW, Alexander J, Brennan MA, et al. The influence of audibility on speech recognition with non-linear frequency compression for children and adults with hearing loss. *Ear Hear.* 2014;35(4):440–447. doi: <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000027>
- Scollie S, Glista D, Seto J, et al. Fitting frequency-lowering signal processing applying the American Academy of Audiology Pediatric Amplification Guideline: Updates and protocols. *J Am Acad Audiol.* 2016;27(3):219–236. doi: <https://doi.org/10.3766/jaaa.15059>
- Stelmachowicz PG, Mace AL, Kopun JG, Carney E. Long-term and short-term characteristics of speech: implications for hearing aid selection for young children. *J Speech Hear Res.* 1993;36(3):609–620. doi: <https://doi.org/10.1044/jshr.3603.609>
- Бобошко М.Ю., Риехакайнен Е.И. *Речевая аудиометрия в клинической практике.* СПб.: Диалог; 2019. [Boboshko MYu, Riehakainen EI. *Recheyaya audiometriya v klinicheskoi praktike.* St. Petersburg: Dialog; 2019. (In Russ.)]
- Наумова И.В., Пашков А.В., Воеводина К.И., Фатахова М.Т. Восприятие речи и состояние порогов звуковосприятия у пациентов с кохлеарными имплантатами // *Вестник оториноларингологии.* — 2022. — Т. 87. — № 6. — С. 11–13. [Naumova IV, Pashkov AV, Voevodina KI, Fatakhova MT. Speech perception and the state of sound perception thresholds in patients with cochlear implants. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2022;87(6):11–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20228706111>
- Гойхбург М.В., Нечаев Д.И., Бахшиян В.В., Таварткиладзе Г.А. Оценка результатов реабилитации пользователей кохлеарных имплантатов с применением психоакустических методов исследования // *Вестник оториноларингологии.* — 2021. — Т. 86. — № 6. — С. 10–16. [Goykhburg MV, Nechaev DI, Bakhshinyan VV, Tavartkiladze GA. Evaluation of the cochlear implantation users rehabilitation results using psychoacoustic methods. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii.* 2021;86(6):10–16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20218606110>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Туфатулин Газиз Шарифович, д.м.н. [*Gaziz Sh. Tufatulin*, MD, PhD]; адрес: 194356, Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 26, корп. 4 [address: 26/4 Esenina str., Saint Petersburg, 194356, Russian Federation]; e-mail: dr.tufatulin@mail.ru, eLibrary SPIN: 2802-5522, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6809-7764>

Янов Юрий Константинович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Yuri K. Yanov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: 9153764@mail.ru, eLibrary SPIN: 4406-5143, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9195-128X>

Артюшкин Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор [*Sergei A. Artyushkin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: sergei.artyushkin@szgmu.ru, eLibrary SPIN: 5140-4055, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-6157>

Дворяничков Владимир Владимирович, д.м.н., профессор [*Vladimir V. Dvoryanchikov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: 3162256@mail.ru, eLibrary SPIN: 3538-2406, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>

Г.А. Каркашадзе¹, Т.Ю. Гогберашвили¹,
Т.А. Константиныди¹, Е.В. Кайтукова^{1,2},
Е.А. Вишнева^{1,2}, М.А. Солошенко¹, Н.С. Сергеева¹,
К.Е. Эфендиева^{1,2}, Н.В. Устинова¹, А.В. Пашков¹, Е.В. Комарова^{1,2}, О.М. Драпкина³,
Р.Н. Шепель³, К.С. Межидов³, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2}

¹НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского,
Москва, Российская Федерация

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

³Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины,
Москва, Российская Федерация

Одномоментное популяционное исследование распространённости легких когнитивных нарушений у детей среднего школьного возраста

Обоснование. Различные легкие когнитивные нарушения у детей относятся к социально значимым расстройствам, которые часто встречаются в практике детских неврологов, но явный дефицит эпидемиологических данных не позволяет судить о масштабе проблемы. **Цель исследования** — оценить распространённость сочетанных легких когнитивных расстройств в крупной когорте российских детей — учащихся 5-х классов. **Методы.** Проанализированы результаты обследования российских школьников муниципальных образований, представлявших города всех федеральных округов Российской Федерации. Изучены когнитивные функции, исследование которых включало шесть субтестов. По результатам тестирования с помощью способа оценки когнитивных функций при популяционных исследованиях оценивали частоту отнесения участников к группе высокого риска сочетанных легких когнитивных нарушений и вероятность диагноза сочетанных легких когнитивных нарушений. Проводился анализ связей широты результатов, выполненных на уровне легких когнитивных нарушений, интегративной когнитивной успешности, результатов выполнения отдельных когнитивных субтестов с академической успеваемостью и фактором ведущей руки. **Результаты.** В исследование включено 1067 учащихся 5-х классов, завершило его 1036 участников, из них 51% девочек. Принадлежность к кластеру по интегративной когнитивной успешности и представленности ведущей руки не имели половых различий, субтесты на зрительно-пространственное восприятие/память и конструктивный праксис лучше выполняли мальчики ($p < 0,001$ и $p = 0,020$ соответственно), а у девочек отмечалась тенденция к лучшему выполнению субтестов на вербально-логическое мышление и произвольное внимание ($p = 0,050$ и $p = 0,051$ соответственно). Высокий риск сочетанных легких когнитивных нарушений по результатам когнитивного тестирования определен у 30,2% обследованных, а вероятность диагноза сочетанных легких когнитивных нарушений составила 7,5%. Установлено, что из изучаемых факторов с академической успеваемостью сильнее связаны широта результатов, выполненных на уровне легких когнитивных нарушений, и результативность выполнения субтеста на вербально-логическое мышление. В то же время сила этих связей была весьма умеренной. Представленность ведущей руки никак не была связана с когнитивными факторами, включая результативность на уровне легких когнитивных нарушений, но левшество было связано частично с лучшей успеваемостью по литературе. **Заключение.** Результаты исследования впервые на полирегиональной когорте российских школьников продемонстрировали крупный масштаб потенциальной распространённости легких когнитивных нарушений у детей, а также показали ряд закономерностей нейробиологии когнитивного развития.

Ключевые слова: легкие когнитивные нарушения, дети, частота, когнитивные функции, левшество

Для цитирования: Каркашадзе Г.А., Гогберашвили Т.Ю., Константиныди Т.А., Кайтукова Е.В., Вишнева Е.А., Солошенко М.А., Сергеева Н.С., Эфендиева К.Е., Устинова Н.В., Пашков А.В., Комарова Е.В., Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Межидов К.С., Намазова-Баранова Л.С. Одномоментное популяционное исследование распространённости легких когнитивных нарушений у детей среднего школьного возраста. *Вестник РАМН.* 2023;78(4):329–347. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12460>

Обоснование

Когнитивное здоровье детей находится в фокусе особого внимания медицинского сообщества. Из медицинских областей оно выделяется тем, что является предметом пристального интереса общественных и государственных институтов, так как напрямую связано с реализацией личности индивидуума, семейных запросов и ценностей, а также когнитивного потенциала подрастающих поколений в целом. Это обуславливает важность выверенности организационных подходов к решению проблем, связанных с патологией когнитивных функций у детей. Для достижения этой цели на старте необходимо

вести эффективную группировку данных нозологических форм и определить их реальную распространённость.

На основании особенностей течения и социального прогноза можно выделить группы так называемых легких и тяжелых когнитивных нарушений [1].

К тяжелым когнитивным нарушениям относят состояния, сопровождающиеся интеллектуальной недостаточностью (умственной отсталостью) различной степени. Их особенностью является стабильность когнитивного дефекта вследствие наследственно обусловленной олигофрении либо тяжелых органических поражений мозга или регресс при нейродегенеративных расстройствах

(деменции). Интеллектуальный дефект выступает причиной ограничения трудоспособности или инвалидизации, а также полной недееспособности во взрослом возрасте. В педиатрической популяции эта группа когнитивных нарушений относительно мала.

В противовес этим состояниям выделяют значительно более распространенные легкие когнитивные нарушения (ЛКН), которые проявляются когнитивными расстройствами, не достигающими степени умственной отсталости. Они также могут быть стабильными, но, в отличие от тяжелых когнитивных нарушений, обладают потенциалом снижения выраженности проявлений. Нетяжелая исходная степень дефекта и способность к его снижению определяют вариативный прогноз ЛКН, который в любом случае не достигает состояния недееспособности или инвалидности. Возможность снижения степени когнитивного дефекта определяется тем фактом, что в раннем и дошкольном возрастах когнитивные функции находятся в стадии формирования, и, активируя мозговую нейропластичность, внешние лечебно-коррекционные воздействия способны дотравивать или эффективно перестраивать архитектуру исходно неполноценных нейрональных связей. Формирование мозговых функций достигает пика в раннем возрасте, а его активная фаза завершается в дошкольном возрасте [2]. Поэтому максимально ранняя диагностика и весь комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий именно в эти возрастные

периоды являются механизмом, реализующим положительный сценарий исхода ЛКН, который допускает полную личностную состоятельность, трудовую реализацию и получение высшего образования, особенно в случае невыраженности исходного дефекта [3, 4]. В то же время запоздалая диагностика и неадекватность лечебных и реабилитационных подходов вне зависимости от выраженности исходного дефекта способны стать источником учебной неуспешности, а далее — школьной дезадаптации, поведенческих осложнений и будущей личностной несостоятельности, которая будет сопровождаться неуспешностью в труде, внутрисемейных и межличностных взаимоотношениях, асоциальным поведением, деструктивными зависимостями [4–6]. Так, по результатам исследования, проведенного в 2009 г., экономические потери только лишь от алкоголизма, табакокурения и наркомании среди детей и подростков вследствие комплекса медико-психологических причин сопоставимы с 3,8% внутреннего валового продукта Российской Федерации [1]. Среди комплекса медико-психологических причин ЛКН могут занимать важную позицию, однако точные данные о распространенности этой группы расстройств отсутствуют, так как эпидемиологические исследования не проводились ни в России, ни в мире.

В настоящее время к ЛКН относят следующие заболевания: дисфазию развития (специфические расстройства речи), афазию, задержку психического развития,

330

G.A. Karkashadze¹, T.Yu. Gogberashvili¹, T.A. Konstantinidi¹, E.V. Kaytukova^{1, 2}, E.A. Vishneva^{1, 2}, M.A. Soloshenko¹, N.E. Sergeeva¹, K.E. Efendieva^{1, 2}, N.V. Ustinova¹, A.V. Pashkov¹, E.V. Komarova^{1, 2}, O.M. Drapkina³, R.N. Shepel³, K.S. Mezhidov³, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2}

¹Research Institute of Pediatrics and Children’s Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

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

³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

A Single-Stage Population-Based Study of the Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Children of Secondary School Age

Background. Various mild cognitive impairments in children are socially significant disorders that are often found in the practice of pediatric neurologists, but the apparent lack of epidemiological data does not allow us to judge the scale of the problem. **Aims** — the aim of the study was to assess the prevalence of combined mild cognitive disorders in a large cohort of Russian children, 5th grade students at school. **Methods.** The results of the examination of Russian schoolchildren of municipalities representing cities of all federal districts of the Russian Federation (RF) are analyzed. Cognitive functions were tested, which consisted of six subtests. According to the results of testing, using the method of assessing cognitive functions in population studies, the frequency of assigning participants to a high-risk group of combined mild cognitive impairment and the probability of diagnosis of combined mild cognitive impairment were evaluated. The analysis of the links between the breadth of results performed at the level of mild cognitive impairment, integrative cognitive success, the results of individual cognitive subtests with academic performance and the leading hand factor was carried out. **Results.** 1067 5th grade students at school were included in the study, 1036 participants completed it, 51% of them girls. Belonging to the cluster of integrative cognitive successes and representation of the leading hand had no gender differences, subtests for visual-spatial perception/memory and constructive practice were better performed by boys ($p < 0.001$ and $p = 0.020$), and girls, as a rule, performed better subtests for verbal-logical thinking and voluntary activity. attention ($p = 0.050$ and $p = 0.051$). According to the results of cognitive testing, a high risk of combined mild cognitive impairment was detected in 30.2% of the examined, and the probability of diagnosis of combined mild cognitive impairment was 7.5%. It was found that of the studied factors, the breadth of the results obtained at the level of moderate cognitive impairment and the effectiveness of the verbal-logical thinking subtest are more related to academic performance. At the same time, the strength of these ties was very moderate. The image of the leading hand was in no way associated with cognitive factors, including academic performance at the level of moderate cognitive impairment, but left-handedness was partially associated with better academic performance in literature. **Conclusions.** The results of the study, conducted for the first time on a multi-regional cohort of Russian schoolchildren, demonstrated a wide scale of the potential prevalence of mild cognitive impairment in children, and also revealed a number of patterns in the neurobiology of cognitive development.

Keywords: cognitive disorders, children, frequency, cognitive functions, handedness

For citation: Karkashadze GA, Gogberashvili TYu, Konstantinidi TA, Kaytukova EV, Vishneva EA, Soloshenko MA, Sergeeva NE, Efendieva KE, Ustinova NV, Pashkov AV, Komarova E.V., Drapkina OM, Shepel RN, Mezhidov KS, Namazova-Baranova LS. A Single-Stage Population-Based Study of the Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Children of Secondary School Age. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(4):329–347. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12460>

дислексию (нарушения моторного развития), дисграфию, диспраксию, акалькулию, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), легкое когнитивное расстройство, смешанное специфическое расстройство психологического развития. Все эти состояния отражены самостоятельными позициями в МКБ-10 и диагностируются в разные периоды — в раннем, дошкольном и школьном возрастах.

Основаниями для группировки этих состояний в ЛКН являются следующие:

- 1) основное клиническое проявление — разнообразные нетотальные когнитивные дефициты, вызывающие трудности познавательной и учебной деятельности;
- 2) схожесть вариантов течения и прогноза;
- 3) высокая внутригрупповая коморбидность.

При этом высокая внутригрупповая коморбидность подтверждается данными исследований: при специфических учебных нарушениях (дислексии, дисграфии, дискалькулии) 33% детей имели СДВГ, 17,8% — расстройства праксиса (моторного развития) и 11% — речевые нарушения [5]; при специфических нарушениях речи (дисфазии развития) около трети детей страдают и моторно-координаторными нарушениями [6, 7]; при дискалькулиях от 20 до 60% детей имеют другие трудности в обучающей деятельности, такие как дислексии и СДВГ [8].

В свою очередь, при СДВГ различные специфические нарушения речи встречаются в 45–90% случаев [9]; диспраксии составляют примерно треть [10], дислексии и дискалькулии — суммарно 20–25% [11, 12].

Высокая коморбидность предполагает сходство этиопатологических факторов данных состояний. Действительно среди биологических причин, например расстройств речи и СДВГ, выявляют схожие факторы, такие как перинатальные поражения мозга и различные факторы неблагополучия беременности, а также нарушения питания [9, 13]. Работа европейских ученых показала наличие общего патогенетического звена в виде тонких нарушений слухового восприятия у детей с СДВГ и дислексиями [14]. Примечательно, что дислексии и другие когнитивные нарушения гораздо чаще фиксируются у детей с невнимательным вариантом СДВГ, чем с гиперактивным [12, 15]. Дискуссии о гетерогенности двух крайних вариантов СДВГ ведутся уже давно, и на основании результатов исследований коморбидности СДВГ предполагают наличие частичных различий в этиологии двух доменов СДВГ [12, 14]. Так, невнимательный тип СДВГ этиологически более схож с другими когнитивными нарушениями.

Общеизвестно, что каждое из рассматриваемых состояний частично обусловлено полигенной предрасположенностью, исследования также показывают частичную пересекательность генетических факторов [16]. Современные нейрогенетические исследования вообще свидетельствуют о том, что большая часть генетического воздействия связана с общими эффектами, отраженными в уровне интеллекта в целом, а не с эффектами, специфичными для каждой способности [17, 18], что поддерживает понимание средства состояний из группы ЛКН.

Возвращаясь к вопросам эпидемиологии, следует отметить высокую распространенность отдельных состояний из группы ЛКН у детей различных возрастов, по данным единичных (кроме проблематики СДВГ) публикаций: для специфических расстройств речи — 3,7–7,6% [19–21]; для дислексий — 5,3–7% [22, 23]; для дискалькулий — 3,0–6,5% [24]; для СДВГ — 4–6% [11, 25]; для моторно-координационных расстройств

(диспраксий) — около 5% [26]. При этом подобных исследований крайне мало, и в основном они сосредоточены на дошкольном возрасте.

Таким образом, состояния из группы ЛКН обладают определенной схожестью этиологии, однородными функциональными нарушениями, сопоставимыми степенью тяжести, течения и прогнозом. Именно вариативность личностного и социально значимого прогноза в зависимости от своевременности и адекватности диагностически-лечебных мероприятий обуславливает особую актуальность проблемы ЛКН. С организационной точки зрения группировка данных состояний и уточнение их частоты среди российских детей способны, актуализировав проблематику, оценить ее реальный масштаб и дать старт системному подходу к оказанию своевременной, эффективной и комплексной помощи таким детям, значимо улучшив потенциальный социально-личностный прогноз в дальнейшем.

Необходимо отметить, что невозможно рассчитать распространенность всей группы расстройств путем суммирования показателей нозологий, ее составляющих, вследствие высокой внутригрупповой коморбидности: часто одни и те же дети страдают несколькими патологическими состояниями. Использование для этой цели актуальных статистических отчетных форм также не сможет прояснить ситуацию: фиксируемая преимущественно неврологами заболеваемость по обращаемости составлена неуточненными неврологическими шифрами МКБ-10, так как уточненные коды представлены в психиатрической рубрике.

В связи с вышеизложенным для адекватной оценки частоты встречаемости ЛКН у школьников было принято решение о проведении скринингового популяционного наблюдения. В данной публикации представлена первая часть проведенного исследования, в которой дополнительно к изучению частоты встречаемости ЛКН изучены взаимосвязи ЛКН и когнитивных функций с успеваемостью и ведущей рукой. В отдельной публикации будет представлена вторая часть исследования — анализ связи когнитивных параметров с соматическими факторами здоровья.

Цель исследования — определить распространенность сочетанных ЛКН в когорте российских детей — учащихся 5-х классов.

Методы

Обоснование дизайна исследования

Размер выборки определялся на основании расчета с учетом ожидаемой распространенности изучаемых состояний. Выбор возраста обследуемых (учащиеся 5-х классов, 10–12 лет) осуществлен на основании научного подхода — именно к данному возрасту уже достаточно точно и стабильно по сравнению с младшими детьми выкристаллизовывается успеваемость, анализ которой был крайне важен для исследования. С целью получения масштабного решения задач исследования было запланировано включение в наблюдение школьников крупных городов семи различных российских регионов; при этом Москва и Санкт-Петербург были исключены, так как выделяются особыми условиями образовательной среды. Сплошное формирование выборки должно было быть обеспечено обследованием участников целыми классами непосредственно в школе. В мировой практике исследования со сплошным когнитивным тестированием

большого количества детей крайне редки и касаются в основном мононарушений, которые возможно выявить одним или двумя краткосрочными тестами: например, распространенности дискалькулий [24]. Сплошное обследование большого количества участников с необходимыми для постановки нескольких диагнозов полноценным разнообразным когнитивным тестированием и врачебным осмотром является весьма ресурсозатратным, поэтому не рассматривалось в качестве дизайна. В зарубежных популяционных исследованиях, когда планировалось тестирование слишком трудоемко (например, при выявлении расстройства речи), используют схему селективного скрининга: из большой выборки с применением родительских и учительских опросников, документальных данных или краткосрочного 10-минутного когнитивного тестирования одной функции отбирается относительно немногочисленная группа риска, которую далее полноценно обследуют для верификации диагноза [20, 21].

Краткосрочность тестирования — обязательное условие для массового одномоментного обследования учеников в школе без отрыва от обучающего процесса, поэтому в нашем исследовании использовался «метод-посредник» — краткосрочное 20-минутное когнитивное тестирование шести основных когнитивных функций для охвата всех 11-летних участников. Параллельно было проведено обследование методом-посредником двух небольших групп 11-летних детей: с уже установленными сочетанными диагнозами из группы ЛКН и здоровых. Сравнение результатов тестирования методом-посредником этих двух групп позволило получить так называемый ключ — риск наличия сочетанных ЛКН в зависимости от результата тестирования методом-посредником [27]. После сопоставления результатов запланированного обследования с ключом, а также с успеваемостью планировалось получить вероятную частоту сочетанных ЛКН у детей обследованной крупной когорты. Учет успеваемости обязателен, так как одним из критериев постановки диагнозов этой группы является наличие проблем с обучением и социализацией [28, 29]. Эта схема принципиально отличается от схемы селективного скрининга: выделение из первоначальной когорты на основании документальных данных группы высокого риска из плохо успевающих детей и далее углубленное обследование этой группы риска. Использование метода-посредника позволило оценить, пусть и усеченно, все основные когнитивные функции у всех детей, открыв дополнительные возможности определения когнитивного профиля обследованной когорты, а также связей когнитивных функций с успеваемостью, правшеством/левшеством и параметрами здоровья, повысив общую научную значимость результатов.

Дизайн исследования

Использовали данные скринингового (одномоментного) обследования российских школьников, проведенного в период с декабря 2016 по апрель 2018 г. в рамках реализации совместного проекта Российской Федерации и Европейского регионального бюро ВОЗ [30, 31]. Выборку базового исследования составили школьники муниципальных образований, представлявших города всех федеральных округов России — Дальневосточного (ДФО), Сибирского (СФО), Уральского (УФО), Приволжского (ПФО), Центрального (ЦФО), Северо-Западного (СЗФО) и Южного (ЮФО), чтобы отразить все вероятные географические, климатические, социально-экономические и этнические различия на-

селения. Для повышения воспроизводимости данных в УФО было принято решение провести скрининговое обследование в двух городах (далее в тексте и в таблицах — УФО1 и УФО2). Муниципальные образования в каждом субъекте РФ были выбраны случайным образом местными органами управления образованием. На основании региональных запросов после завершения представленного скринингового обследования группой специалистов была дополнительно проведена оценка углубленного когнитивного тестирования участников исследования, в том числе анализ взаимосвязей с результатами академической успеваемости.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- учащиеся 5-х классов обучения в средних общеобразовательных школах;
- возраст на момент обследования — >10 лет 6 мес 1 дня, < 12 лет 5 мес 29 дней.

Критерии невключения:

- сильная головная боль и другие симптомы ухудшения самочувствия в день обследования, зарегистрированные во время осмотра участников неврологом;
- острое инфекционное заболевание или обострение основного заболевания в день обследования (определялось на основании задокументированного заключения, предоставленного школьным врачом);
- тяжелые двигательные и сенсорные нарушения, зарегистрированные во время осмотра неврологом.

Условия проведения

Исследование проводили в указанных городах на базе государственных средних общеобразовательных школ: в каждом городе от трех до пяти школ. Выбор школ осуществлен при участии местных департаментов образования, которые получали от местных органов здравоохранения подготовленное исследовательским коллективом письмо — приглашение к участию в исследовании. Условиями включения школ было: обучение школьников по стандартной среднеобразовательной программе и расположение школ в различных районах города. В каждой включенной в исследование школе приглашали принять участие в исследовании отдельные классы с наибольшей долей устно согласившихся родителей принять участие в исследовании. Приглашение в виде электронного письма вместе с формами информированного добровольного согласия пересылалось родителям администрацией школ. Запланированное время на ответ — 1 нед, повторная рассылка не проводилась. К исследованию в школе допускались дети, чьи законные представители предоставили информированное добровольное согласие в бумажной форме.

Продолжительность исследования

Обследование участников в школах проводили в учебный период с апреля 2017 по апрель 2018 г. одной и той же группой исследователей. В течение одного дня обследовали по одному-два класса. В одной школе обследование проводили в течение 1–3 дней в зависимости от количества включенных классов. Статистическая обработка данных и подготовка публикации проводилась в 2022 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования: доля участников, соответствующая критериям ЛКН, среди обследованной когорты детей.

Дополнительные исходы исследования:

- корреляция с полом представленности участников с различным количеством субтестов, выполненных на уровне ЛКН;
- корреляция с академической успеваемостью:
 - представленности участников с различным количеством субтестов, выполненных на уровне ЛКН;
 - результатов выполнения отдельных когнитивных субтестов;
 - представленности кластеров интегративной когнитивной успешности, представленности ведущей руки;
- корреляция представленности ведущей руки:
 - с представленностью участников с различным количеством субтестов, выполненных на уровне ЛКН;
 - результатами выполнения отдельных когнитивных субтестов;
 - представленностью кластеров интегративной когнитивной успешности.

Анализ в подгруппах

Для определения связей с кластерами интегративной успешности формировались две подгруппы детей с «успешным» и «неуспешным» когнитивным кластером. Для определения связей с различным количеством субтестов, выполненных на уровне ЛКН, формировалось семь подгрупп с 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 субтестами, выполненными на уровне ЛКН. Для определения связей с представленностью ведущей руки формировались две подгруппы — с ведущей правой и левой рукой. Для качественного анализа выделяли подгруппы в соответствии со средним баллом (оценкой) за успеваемость: четыре подгруппы для дисциплины «математика», по три подгруппы для дисциплин «русский язык» и «литература».

Методы регистрации исходов

Оценка когнитивных функций проводилась с помощью когнитивного тестирования, которое было представлено батареей из шести субтестов. Все субтесты входят в состав различных психометрических методик и валидированы для применения у детей и подростков (табл. 1). Каждый субтест оценивает отдельный когнитивный процесс. Результат выполнения каждого субтеста имеет количественное выражение. Тестирование проводилось одновременно двумя медицинскими психолога-

ми, каждый из которых проводил строго определенные субтесты. Один участник проходил тестирование в течение 20–23 мин.

Оценка интегративной когнитивной успешности проводилась путем отнесения участника к «более успешному» или «менее успешному» когнитивному кластеру по результатам выполнения всех шести когнитивных субтестов, таким образом, оценка была категориальной и состояла из двух вариантов. (Процедура деления на когнитивные кластеры представлена в разделе статистического анализа.)

Оценки успеваемости представлены в баллах 2, 3, 4, 5 по итогам ближайшей к моменту обследования завершенной учебной четверти/семестра. В зависимости от метода статистического анализа оценка успеваемости могла рассматриваться как в количественном, так и категориальном выражении. Данные об успеваемости участников по трем предметам (русский язык, литература, математика) получены от дирекций школ.

Оценка ведущей руки проводилась на основании консенсусного совпадения оценок психологами о ведущей руке, которой выполнялись задания. Исключались дети, по которым мнения двух психологов по ведущей руке не совпадали. Также из этой оценки исключались дети, которые по консенсусной оценке психологов обладали ведущей правой рукой, но отвечали «да» на вопрос из полуструктурированного интервью невролога: «Помнишь ли ты, что раньше активно использовал(а) в игре или учебе левую руку, или делаешь это сейчас?», и дети, которые по консенсусной оценке психологов обладали ведущей левой рукой, но отвечали «да» на вопрос из полуструктурированного интервью невролога: «Помнишь ли ты, что раньше активно использовал(а) в игре или учебе правую руку, или делаешь это сейчас?». Таким образом, достигли цель — получить максимально «чистые» в условиях скоротечного обследования группы праворуких и леворуких детей, исключив явных и скрытых амбидекстров, а также ранее переученных левшей.

Оценка количества субтестов, выполненных на уровне ЛКН, была категориальной и состояла из семи вариантов: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 субтестов, выполненных на уровне сочетанных ЛКН. Выполнение субтеста на уровне ЛКН определялось соотношением результата выполнения субтеста участника с тестовым критерием отнесения к группе высокого риска по ЛКН [27].

Таблица 1. Основные характеристики применяемых когнитивных субтестов

Оцениваемая субтестами когнитивная деятельность	Наименование субтеста и методики, в которой он представлен	Результат оценки
Кратковременная слухоречевая память	«Запоминание 10 слов», нейропсихологическая диагностика по Лурия [32, 33]	Процент точно воспроизведенных слов из 10 предложенных слов
Наглядно-образное мышление	«Понимание сюжетных картинок», Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-I) [34]	Процент разложенных в правильной последовательности картинок из трех серий картинок (сюжетов)
Вербально-логическое мышление	«Простые аналогии», нейропсихологическая диагностика по Лурия [32, 33]	Процент правильно указанных аналогий их пяти предъявленных аналогий
Конструктивный праксис	«Кубики Кооса», Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-I) [34]	Процент правильно выполненных заданий из трех предложенных заданий
Зрительно-пространственное восприятие/память	«Мнемотест», компьютерный психофизиологический комплекс «Психомат» [35]	Процент правильных находений световых образов после их 20 предъявлений в различных локациях
Произвольное внимание	«Внимание по расстановке чисел», компьютерный психофизиологический комплекс «Психомат» [35]	Процент безошибочных действий при расстановке чисел от 1 до 25 в порядке возрастания

Риск наличия сочетанных ЛКН у участвовавшего в исследовании определяли на основании результата выполнения субтестов с применением способа оценки когнитивных функций детей школьного возраста при популяционных исследованиях.

Вероятность диагноза сочетанных ЛКН у участвовавшего в исследовании определяли на основании выполнения субтестов с применением способа оценки когнитивных функций детей школьного возраста при популяционных исследованиях и данных об успеваемости участника.

Расчет вероятной частоты сочетанных ЛКН в общей выборке проводили в два этапа.

Сначала рассчитывали результаты выполнения субтестов каждого участника на предмет их соответствия уровню ЛКН (табл. 2) и сравнивали полученные данные. По результатам сравнения из дальнейшего обсчета полностью исключали выборки двух городов, показавших наибольшую долю участников с тремя и более субтестами, выполненными на уровне ЛКН; затем исключали выборки двух городов, показавших наименьшую долю участников с тремя и более субтестами на уровне ЛКН. Таким образом, далее в расчетах использовали результаты всех участников оставшихся четырех городов. Данную поправочную процедуру осуществляли для нивелирования возможного влияния на результат включения местными администрациями в исследование школ с преобладающим контингентом участников из семей с социально-экономическим статусом, отличающимся от среднепопуляционного в обоих направлениях.

К слабоуспевающим относили участников, которые из трех оценок успеваемости по разным дисциплинами имели две и более оценок «3» или одну оценку «2».

Частоту вероятного диагноза ЛКН в выборке рассчитывали по результатам выявленного у участников наличия риска сочетанных ЛКН (табл. 3 [27]) и «отнесения» данных участников к слабоуспевающим в учебе.

Расчет проводили следующим образом: для каждого количества субтестов, выполненных на уровне ЛКН (0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6), определяли количество участников (K_0, K_1, \dots, K_6), которые выполнили данное количество субтестов на уровне ЛКН, из них выделяли количество слабоуспевающих (C_0, \dots, C_6) и долю слабоуспевающих ($ДС_0, \dots, ДС_6$) в процентах ($ДС = K/C \times 100$). Затем рассчитывали количество участников с высоким риском ЛКН ($КВР_0, \dots, КВР_6$) по формуле $КВР = K \times ВР/100$, где $ВР_0, \dots, ВР_6$ — вероятность ЛКН из табл. 3. На основании этого определяли долю участников с высоким риском ЛКН ($ДВР_0, \dots, ДВР_6$) по данному количеству субтестов среди скорректированной ранее выборки. Суммируя $ДВР_0 + ДВР_1 + ДВР_2 + ДВР_3 + ВР_4 + ДВР_5 + ДВР_6$, получали долю участников с высоким риском ЛКН по всей

выборке. Затем определяли количество участников с вероятным диагнозом сочетанных ЛКН ($КВД_0, \dots, КВД_6$) по формуле $КВД = КВР \times ДС/100$. На основании этого определяли долю участников с вероятным диагнозом сочетанных ЛКН ($ДВД_0, \dots, ДВД_6$) по данному количеству субтестов в скорректированной выборке. Суммируя $ДВД_0 + ДВД_1 + ДВД_2 + ДВД_3 + ДВД_4 + ДВД_5 + ДВД_6$, получали долю участников с вероятным диагнозом сочетанных ЛКН в выборке.

Этическая экспертиза

Проведение базового исследования, частью которого является данное исследование, было одобрено локальным независимым этическим комитетом [30]. План непосредственно данного фрагмента исследования с этическим комитетом не согласовывали в связи с наличием информированных добровольных согласий законных представителей на использование результатов обследования в медицинских, научных и образовательных целях с сохранением врачебной тайны.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки рассчитывался на основании формулы Кохрейна [36]:

$$N = (Z^2 \times P \times (1 - P)) / E^2,$$

где n — объем выборки; Z — значение стандартного нормального распределения, связанное с выбранным уровнем значимости (α); p — ожидаемая распространенность; E — допустимая погрешность.

Значение стандартного нормального распределения для 95%-го доверительного интервала составляло 1,96; ожидаемая распространенность на основе опубликованных данных использовалась в двух версиях: минимальной — 3% ($P = 0,03$) и максимальной — 10% ($P = 0,10$); допустимая погрешность рассчитывалась для 5% ($E = 0,05$) и 1% ($E = 0,01$). Размер генеральной совокупности исследования крупный, поэтому игнорировался, так как крупные генеральные совокупности (более 1000) не оказывают существенного влияния на расчет ожидаемой выборки по Кохрейну. Результаты расчета показали, что для 5% погрешности размер выборки должен составлять от 45 (в случае предполагаемой распространенности 3%) до 139 (в случае предполагаемой распространенности 10%) участников. Для 1% погрешности размер выборки должен составлять от 1118 (в случае предполагаемой распространенности 3%) до 3453 (в случае предполагаемой распространенности 10%) участников.

Методы статистического анализа данных. Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических про-

334

Таблица 2. Тестовые критерии отнесения к группе риска легких когнитивных нарушений

Субтест	Запоминание 10 слов	Понимание сюжетных картинок	Простые аналогии	Кубики Кооса	Мнемотест	Внимание по расстановке чисел
Результат, %	≤ 40	≤ 40	≤ 67	≤ 67	≤ 64	≤ 68,26

Таблица 3. Вероятность риска легких когнитивных нарушений при различном количестве субтестов, выполненных на уровне легких когнитивных нарушений

Выполнение субтестов на уровне ЛКН	0 из 6	1 из 6	2 из 6	3 из 6	4 из 6	5 из 6	6 из 6
Вероятность ЛКН по способу оценки когнитивных функций [27], %	4,54	4,54	31,83	54,56	77,28	90,92	95,46

грамм IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM, США). Также статистический анализ выполнялся с использованием модулей matplotlib, scipy, pandas и numpy в Python версии 3.9 и R версии 4.1.3. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили).

Проверка на нормальность распределения по одновыборочному критерию Колмогорова–Смирнова показала в целой выборке значимые различия ($p < 0,001$) с нормальностью распределения всех результатов выполнения когнитивных субтестов и всех показателей успеваемости. В связи с этим анализ различий по данным результатам между подгруппами осуществлялся с помощью непараметрических статистических критериев.

Сравнение независимых подгрупп проводили при помощи критерия Манна–Уитни (в случае сравнения двух выборок) и критерия Краскела–Уоллиса (в случае сравнения трех и более выборок). Для сравнения категориальных признаков в таблицах 2×2 использовали критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Поправка на множественные сравнения (false discovery rate, FDR) были рассчитаны для корректировки множественной проверки гипотез, на результаты FDR следует ориентироваться, выявляя значимые различия при сравнении более двух групп. Также для сравнения количественных параметров применялся корреляционный анализ по Спирмену (ввиду ненормальности распределения), а для сравнения категориальных параметров — корреляционный анализ по Тау-б Кендалла.

Для кластеризации данных использовался алгоритм кластеризации k -средних в анализе данных, оптимальное количество кластеров для заданного набора данных определялось с помощью суммы квадратов ошибок (SSE). Проверка гипотез была двусторонней, значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Устное согласие на проведение исследования было получено от 1212 родителей детей, обучавшихся в 5-х классах, из них подписанные информированные согласия предоставили 1108 родителей. В день обследования присутствовали 1088 детей (20 детей не явились на обследова-

ние), из них в исследование включено 1067 детей (у 11 детей к моменту начала обследования отмечены признаки недомогания, острой респираторной инфекции, у 10 детей были выявлены двигательные и сенсорные нарушения, не совместимые с выполнением тестов). Завершили исследование 1036 детей (табл. 4) (14 детей было исключено из числа участников по причине недомогания — головная боль, боли в животе, слабость; 17 детей было исключено по причине неготовности завершить начатое обследование). В анализ были включены данные всех 1036 участников, завершивших исследование. Из них все прошли когнитивное тестирование и оценку представленности ведущей руки, а данные об успеваемости были предоставлены на 988 детей. Представленность ведущей руки определялась согласно процедуре, описанной в разделе «Методы исследования». Исходя из ее результатов, представленность ведущей правой руки определялась у 889 детей, а левой — у 68. В итоге данные этих 957 участников включались в расчеты по представленности ведущей руки, представленность ведущей руки у остальных участников определялась как сомнительная.

Размер выборки для максимально ожидаемой 10%-й распространенности превышал почти в 7,5 раза минимально требуемое количество в случае допустимой погрешности в 5%; для погрешности в 1% размер выборки уступал в 3,3 раза необходимому количеству. Для минимально ожидаемой распространенности в 3% размер выборки в 23 раза превышал необходимое количество в случае допустимой погрешности в 5% и был почти равен необходимому объему в случае допустимой погрешности в 1%. Таким образом, объем выборки был признан достаточным.

Девочки несколько результативнее выполняли субтесты на вербально-логическое мышление и имели тенденцию к лучшему вниманию, а мальчики — субтесты на зрительное восприятие/память и конструктивный праксис (табл. 5).

Продуктивность выполнения различных когнитивных тестов весьма слабо, но высокосвязно связана между собой (табл. 6). Это свидетельствует о том, что набор тестов действительно оценивает качественно отличающиеся друг от друга когнитивные процессы, другими словами, представляет спектр недублируемых когнитивных функций. Наибольшая связь определяется между вербально-логическим мышлением и конструктивным

Таблица 4. Половозрастная и региональная характеристика участников

Показатель	Группа										
	Все	СЗФО	УФО1	ПФО	ЮФО	ЦФО	СФО	УФО2	ДФО	p -value ¹	q -value ²
Количество участников											
Общее количество (N)	1036	116	122	119	153	134	168	79	145		
Возраст										<0,001	<0,001
Возраст, медиана (IQR), лет	11,33 (11,10; 11,61)	11,22 (10,86; 11,59)	11,29 (11,09; 11,50)	11,12 (10,85; 11,36)	11,33 (11,16; 11,57)	11,36 (11,20; 11,61)	11,62 (11,41; 11,88)	11,41 (11,16; 11,69)	11,22 (11,02; 11,35)		
Возраст, ранги, лет	9,95; 12,42	9,97; 12,11	10,70; 12,02	9,95; 12,08	10,89; 11,91	10,88; 12,42	10,48; 12,39	10,67; 12,25	10,51; 11,94		
Пол										0,011	0,026
Женский пол, N (%)	529 (51)	70 (60)	54 (44)	56 (47)	79 (52)	74 (55)	99 (59)	31 (39)	66 (46)		
Мужской пол, N (%)	507 (49)	46 (40)	68 (56)	63 (53)	74 (48)	60 (45)	69 (41)	48 (61)	79 (54)		

¹ Kruskal–Wallis rank sum test; Pearson’s Chi-squared test; Fisher’s exact test.

² False discovery rate correction for multiple testing.

Примечание. УФО1 и УФО2 — два города в Уральском федеральном округе.

Таблица 5. Показатели результативности выполнения когнитивных субтестов, %

	Краткосрочная слухоречевая память, точность выполнения		Зрительно-пространственное восприятие/память, точность выполнения		Внимание, точность выполнения заданий		Наглядно-образное мышление, точность выполнения		Конструктивный праксис, точность выполнения		Вербально-логическое мышление, точность выполнения	
	<i>m</i>	<i>δ</i>	<i>m</i>	<i>δ</i>	<i>m</i>	<i>δ</i>	<i>m</i>	<i>δ</i>	<i>m</i>	<i>δ</i>	<i>m</i>	<i>δ</i>
Девочки	51,9	14,3	82,3	13,8	80,6	14,8	78,2	23,6	56,2	37,3	71,9	24,1
Мальчики	50,3	14,8	86,3	12,5	78,9	15,7	78,2	23,2	60,8	37,6	68,4	24,7
Всего	51,1	14,5	84,3	13,3	79,8	15,3	78,2	23,4	58,5	37,5	70,2	24,3
<i>p</i>	0,096		< 0,001		0,051		0,978		0,02		0,05	

Примечание. *m* — среднее значение; *δ* — среднеквадратичное отклонение; *p* — достоверность различий между группами девочек и мальчиков (дисперсионный анализ).

Таблица 6. Корреляция между отдельными когнитивными функциями (результативностью выполнения когнитивных субтестов)

Когнитивные функции		Краткосрочная слухоречевая память	Наглядно-образное мышление	Вербально-логическое мышление	Конструктивный праксис	Зрительно-пространственное восприятие / память	Произвольное внимание
		Краткосрочная слухоречевая память	<i>r</i>	1,000	0,107	0,178	0,122
	<i>p</i>	—	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000
Наглядно-образное мышление	<i>r</i>	0,107	1,000	0,136	0,194	0,044	0,092
	<i>p</i>	< 0,001	—	< 0,001	< 0,001	0,029	0,007
Вербально-логическое мышление	<i>r</i>	0,178	0,136	1,000	0,278	0,091	0,125
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	—	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Конструктивный праксис	<i>r</i>	0,122	0,194	0,278	1,000	0,259	0,116
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—	< 0,001	< 0,001
Зрительно-пространственная память	<i>r</i>	0,103	0,044	0,091	0,259	1,000	0,195
	<i>p</i>	0,002	0,029	< 0,001	< 0,001	—	< 0,001
Произвольное внимание	<i>r</i>	0,133	0,092	0,125	0,116	0,195	1,000
	<i>p</i>	< 0,001	0,007	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—

Примечание. *r* — корреляция Пирсона; *p* — достоверность различий. Полужирным выделены значения *r* > 0,2.

Таблица 7. Распределение участников по когнитивным кластерам

	Когнитивный кластер				Всего	
	Успешный		Неуспешный			
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Девочки	308	58,2	221	41,8	529	100,0
Мальчики	323	63,7	184	36,3	507	100,0
Всего	631	60,9	405	39,1	1036	100,0
<i>p</i>	—	> 0,05	—	> 0,05	—	—

Примечание. *N* — количество наблюдений; *p* — достоверность различий (критерий Хи-квадрат).

праксисом, а также между конструктивным праксисом и зрительно-пространственным восприятием/памятью, данные связи выглядят логичными с точки зрения представлений о формировании и взаимосвязанности когнитивных функций. Также слабо связаны между собой произвольное внимание и зрительно-пространственное восприятие/память, что объясняется их нейродинамическим сродством. Наглядно-образное мышление связано с конструктивным праксисом сильнее, чем с вербально-логическим мышлением.

Наибольший вклад в деление участников на когнитивные кластеры внесли конструктивный праксис и в меньшей степени — вербально-логическое мышление, осталь-

ные когнитивные функции внесли в кластеризацию менее значимый вклад (табл. 7, рис. 1).

Интегративная успешность когнитивных функций не различалась для девочек и мальчиков (табл. 8).

Достоверность различий (критерий Хи-квадрат, *p* < 0,5) в пропорциях между мальчиками и девочками достигнута: по математике и литературе — между группой «5 баллов» и остальными группами, по русскому языку — между всеми группами. Таким образом, успеваемость у девочек была несколько выше, чем у мальчиков, особенно по русскому языку (табл. 9).

Распределение «праворуких» и «левоуких» детей по полу было одинаковым (табл. 10).

Основные результаты исследования

По результатам первого этапа оценки вероятной частоты сочетанных ЛКН в обследованной выборке были получены результаты, отраженные в табл. 11.

На втором этапе был проведен расчет вероятности диагнозов ЛКН у когорты школьников, за исключением участников УФО1, УФО2, ПФО и СФО, которые показали два самых высоких и два самых низких результата среди городов по частоте 3, 4, 5 и 6 признаков ЛКН (табл. 12). Тем самым был нивелирован риск субъективизма при включении школ в исследование, а результат — сосредоточен на усредненной популяции школьников.

Таким образом, высокий риск сочетанных ЛКН только по когнитивным показателям в данной когорте участников составил 30,2%, а вероятная частота ЛКН с поправкой на успеваемость — 7,5%.

На рис. 2 представлена структура когнитивных субтестов, внесших максимальный вклад в результаты, соответствующие уровню ЛКН.

Основной вклад в соответствие результатов тестирования уровню ЛКН вносили конструктивный праксис (участвует во всех 10 комбинациях) и вербально-логическое мышление (участвует в 8 комбинациях), в то время как зрительно-пространственная память не вносила решающий вклад в регистрацию отклонений на уровне ЛКН (участвует всего в одной комбинации).

Дополнительные результаты исследования

Достоверных различий в результативности выполнения когнитивных субтестов на уровне ЛКН между девочками и мальчиками выявлено не было.

По критерию Хи-квадрат достоверны различия между пропорциями (по математике — рис. 3):

- для успеваемости 2 — между количеством субтестов 0, 1, 2, с одной стороны, и 5, с другой;
- для успеваемости 3 — между количеством субтестов 0, 1, с одной стороны, и 2, 3, 4, 5, 6, с другой; между 2, с одной стороны, и 4, 5, 6, с другой; между 3 и 5;
- для успеваемости 4 — между количеством субтестов 1, 2, с одной стороны, и 3, 5, с другой;
- для успеваемости 5 — между количеством субтестов 0, с одной стороны, и 1, 2, 3, 4, 5, с другой; между 1, с од-

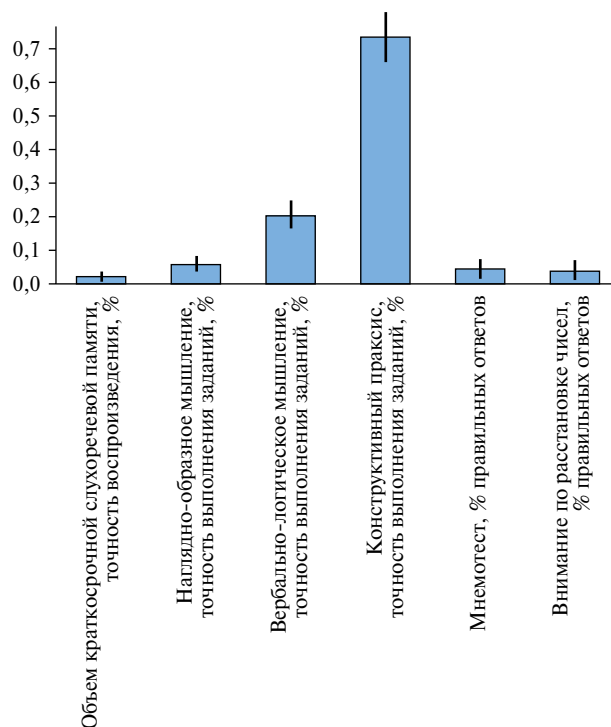


Рис. 1. Вклад результативности выполнения отдельных когнитивных субтестов в кластеризацию участников по интегративной когнитивной успешности

Примечание. По вертикальной оси представлен вес признака относительно других в условных единицах.

ной стороны, и 2, 3, 4, 5, с другой; между 2, 3, с одной стороны, и 4, с другой.

По критерию Хи-квадрат достоверны различия между пропорциями (по русскому языку — рис. 4):

- для успеваемости 3 — между количеством субтестов 0, 1, 2, с одной стороны, и 3, 4, 5, 6, с другой; между 3, с одной стороны, и 5, 6 с другой;
- для успеваемости 4 — между количеством субтестов 0, 1, 2, с одной стороны, и 5, с другой; между 2 и 6;

Таблица 8. Распределение академической успеваемости (средние значения)

	Математика		Русский язык		Литература	
	<i>m</i>	δ	<i>m</i>	δ	<i>m</i>	δ
Девочки	4,07	0,66	4,06	0,68	4,49	0,61
Мальчики	3,96	0,66	3,75	0,65	4,20	0,64
Всего	4,02	0,66	3,90	0,68	4,34	0,64
<i>p</i>	0,008		< 0,001		< 0,001	

Примечание. *m* — среднее значение; δ — среднеквадратичное отклонение; *p* — достоверность различий между группами девочек и мальчиков.

Таблица 9. Распределение академической успеваемости (по баллам)

	Математика								Русский язык								Литература					
	2 балла		3 балла		4 балла		5 баллов		3 балла		4 балла		5 баллов		3 балла		4 балла		5 баллов			
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%		
Девочки	0	0,0	90	18,2	278	56,3	126	25,5	91	18,4	278	56,3	125	25,3	29	5,9	194	39,3	271	54,9		
Мальчики	4	0,8	105	21,3	291	58,9	94	19,0	181	36,6	257	52,0	56	11,3	62	12,6	272	55,1	160	32,4		
Всего	4	19,7	195	19,7	569	57,6	220	22,3	272	27,5	535	54,1	181	18,3	91	9,2	466	47,2	431	43,6		

Примечание. *N* — количество наблюдений.

Таблица 10. Распределение представительства ведущей руки

	Ведущая рука				Всего	
	Левая		Правая			
	N	%	N	%	N	%
Девочки	27	5,4	471	94,6	498	100
Мальчики	41	8,9	418	91,1	459	100
Всего	68	—	889	—	957	—
<i>p</i>		> 0,05		> 0,05	—	—

Таблица 11. Частота результатов когнитивных субтестов, соответствующих уровню легких когнитивных нарушений, у школьников всей обследованной когорты

Выполнение субтестов на уровне ЛКН	Количество участников (n)/ частота от общего числа (%)							
	СЗФО	УФО1	ПФО	ЮФО	ЦФО	СФО	УФО2	ДФО
0 из 6	13/11	25/20	5/4,2	33/22	15/11	16/9,5	17/22	10/6,9
1 из 6	36/31	32/26	18/15	44/29	38/28	41/24	22/28	39/27
2 из 6	39/34	37/30	40/34	34/22	40/30	47/28	21/27	49/34
3 из 6	17/15	19/16	30/25	33/22	30/22	42/25	14/18	31/21
4 из 6	8/6,9	8/6,6	20/17	7/4,6	8/6,0	13/7,7	4/5,1	12/8,3
5 из 6	2/1,7	1/0,8	5/4,2	1/0,7	3/2,2	7/4,2	1/1,3	3/2,1
6 из 6	1/0,9	0/0%	1/0,8	1/0,7	0/0	2/1,2	0/0	1/0,7
Всего 3, 4, 5, 6 из 6	28/24,5	28/23,4	56/47	42/28	41/30,2	63/38,1	19/24,4	47/32,1

Таблица 12. Вероятная частота сочетанных легких когнитивных нарушений в когорте школьников Северо-Западного, Южного, Центрального и Дальневосточного федеральных округов

Количество субтестов, выполненных на уровне ЛКН	Количество участников (K) / из них, количество слабоуспевающих (C)	Доля слабоуспевающих (K/C × 100 = ДС), %	Вероятность высокого риска ЛКН по выполнению когнитивных субтестов по заданному способу ¹ (ВР), %	Количество участников высокого риска ЛКН по когнитивным субтестам (K × ВР/100 = КВР) / доля от общей когорты, %	Количество участников с вероятными сочетанными ЛКН (КВР × ДС/100) / доля от общей когорты, %
0 из 6	69/6	8,6	4,54	3,1/0,6	0,3/0,06
1 из 6	149/18	12,1	4,54	6,8/1,4	0,8/0,2
2 из 6	156/20	12,8	31,83	49,7/9,4	6,4/1,2
3 из 6	108/27	25	54,56	58,9/11,0	14,7/2,9
4 из 6	34/13	38,2	77,28	26,3/4,9	10/1,9
5 из 6	9/4	44,4	90,92	8,2/1,5	3,6/0,7
6 из 6	3/3	100	95,46	2,9/0,5	2,9/0,5
Всего	516/91	17,6	—	155,9/30,2 ²	38,7/7,5 ²

¹ Вероятность из запатентованного способа, представленного в разделе «Методы исследования».

² В ячейке оба значения представлены как суммация данных из верхнего ряда ячеек, а не как расчет по формуле, представленной в заглавной ячейке.

- для успеваемости 5 — между количеством субтестов 0, 1, с одной стороны, и 3, 4, 5, с другой; между 0 и 2; между 2 и 4.

По критерию Хи-квадрат достоверны различия между пропорциями (по литературе — рис. 5):

- для успеваемости 3 — между количеством субтестов 0, с одной стороны, и 3, 5, 6, с другой; между 1, с одной стороны, и 2, 3, 4, 5, 6, с другой;
- для успеваемости 4 — между количеством субтестов 0, с одной стороны, и 3, 4, с другой; между 1 и 4;
- для успеваемости 5 — между количеством субтестов 0, 1, с одной стороны, и 2, 3, 4, с другой; между 2 и 4.

Как видно на рис. 3–5, большее количество субтестов, выполненных на уровне ЛКН, соответствует более низ-

кой успеваемости, особенно по математике и русскому языку. Таким образом, результативность выполнения когнитивных субтестов на уровне ЛКН и академическая успеваемость в обследуемой когорте являются тесно взаимосвязанными показателями социальной успешности/неуспешности.

Проведен анализ распределения связи между интегративной когнитивной успешностью (принадлежность к более или менее успешному когнитивному кластеру) и академической успеваемостью (рис. 6).

Результаты свидетельствуют о том, что среди удовлетворительно успевающих по всем предметам достоверно преобладают участники из низкого когнитивного кластера, а среди отличников по математике и литературе —

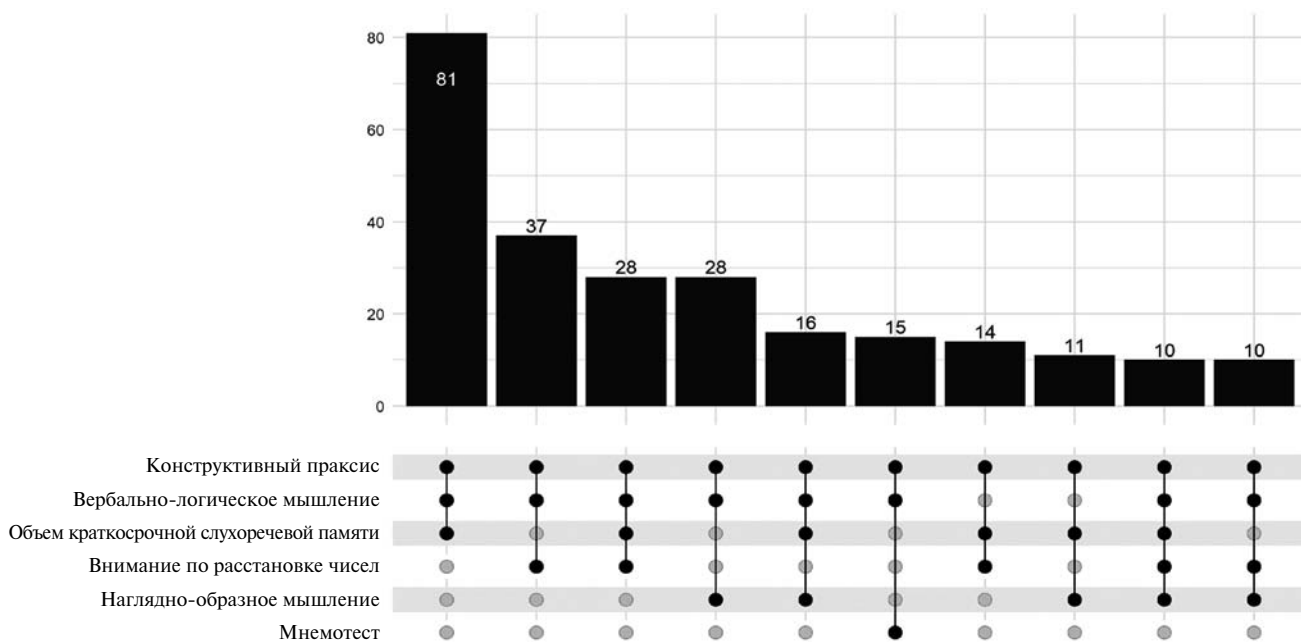


Рис. 2. Частота вариантов комбинаций отклоненных когнитивных функций на уровне легких когнитивных нарушений (три и более отклоненные функции) у каждого участника

Примечание. В нижней части рисунка черными точками представлены когнитивные функции, которые отклонены в каждом конкретном сочетании; в верхней части — количество участников с каждым конкретным сочетанием отклоненных функций.

339

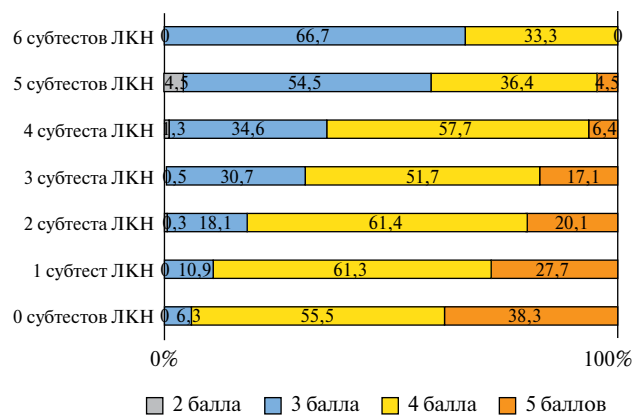


Рис. 3. Успеваемость по математике при различном количестве субтестов, выполненных на уровне легких когнитивных нарушений
Примечание. $p < 0,001$ Fisher's Exact Test.

представители высокого когнитивного кластера, тогда как среди хорошо успевающих кластеры представлены относительно равномерно. Таким образом, интегративный показатель когнитивных функций достоверно связан с успеваемостью. В большей степени это касается успеваемости по математике: успешный когнитивный кластер имел среди своих представителей в 2 раза меньше успевающих на «3» и почти в 2 раза больше успевающих на «5».

Далее была изучена связь с академической успеваемостью отдельных когнитивных функций. Для качественного анализа использовали балл за успеваемость как не количественный, а группирующий категориальный показатель и таким образом анализировали различия между группами успеваемости (табл. 13–15).

Показатели вербально-логического мышления достоверно различались между всеми балльными подгруппами по всем предметам, опередив, таким образом, все другие функции по степени связи с успеваемостью. Также

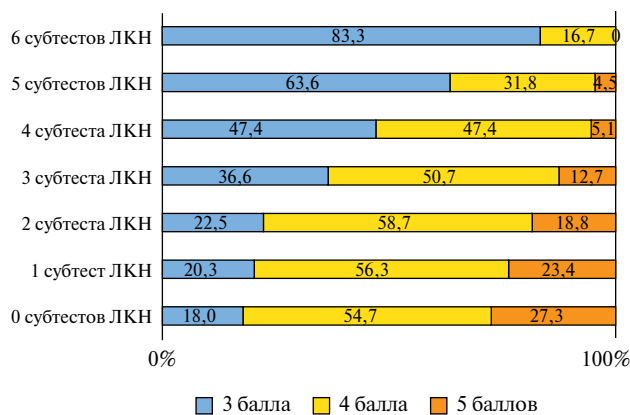


Рис. 4. Успеваемость по русскому языку при различном количестве субтестов, выполненных на уровне легких когнитивных нарушений
Примечание. $p < 0,001$ Fisher's Exact Test.

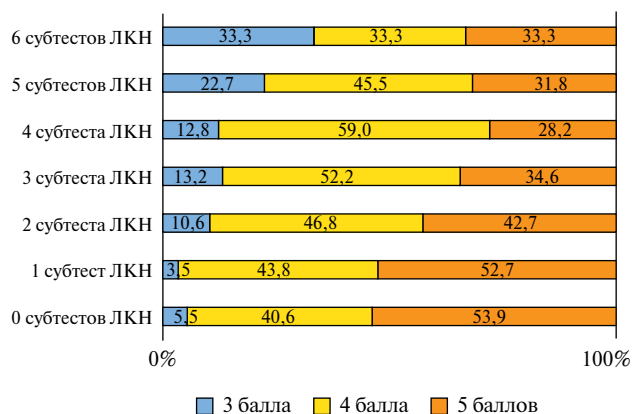


Рис. 5. Успеваемость по литературе при различном количестве субтестов, выполненных на уровне легких когнитивных нарушений
Примечание. $p < 0,001$ Fisher's Exact Test.

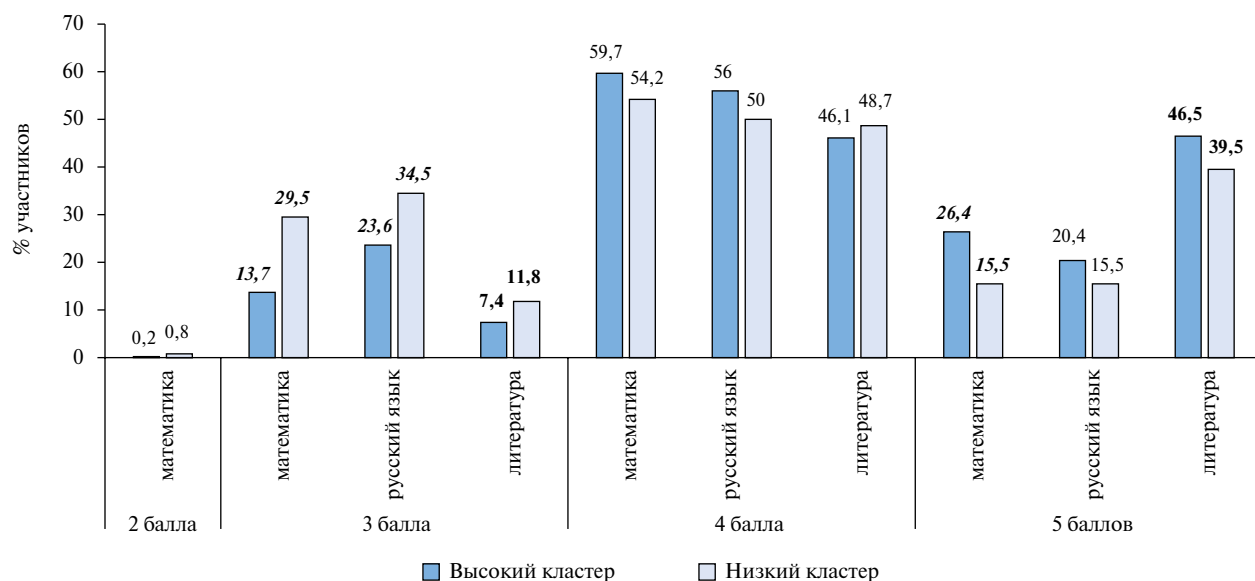


Рис. 6. Академическая успеваемость участников различных когнитивных кластеров

Примечание. Полужирным курсивом выделены показатели, различающиеся с $p < 0,001$, полужирным — различающиеся с $p < 0,05$.

340

Таблица 13. Результативность тестирования отдельных когнитивных функций при различной успеваемости по математике

Когнитивная функция	Успеваемость											
	2 балла			3 балла			4 балла			5 баллов		
	<i>t</i>	<i>δ</i>	<i>Me</i>	<i>t</i>	<i>δ</i>	<i>Me</i>	<i>t</i>	<i>δ</i>	<i>Me</i>	<i>t</i>	<i>δ</i>	<i>Me</i>
Краткосрочная слухоречевая память	32,50	9,57	35,00	47,20	14,17	50,00 ⁴⁵	51,14	14,44	50,00 ³	54,77	13,60	50,00 ³
Наглядно-образное мышление	75,25	16,50	67,00	73,49	23,98	67,00 ⁴⁵	79,31	23,16	83,50 ³	80,79	22,81	100,00 ³
Вербально-логическое мышление	20,00	28,28	10,00	58,97	26,61	60,00 ⁴⁵	71,12	22,65	80,00 ³⁵	80,00	19,77	80,00 ³⁴
Конструктивный праксис	25,00	50,00	0,00	41,89	38,45	33,00 ⁴⁵	61,71	36,12	67,00 ³	67,02	34,06	67,00 ³
Зрительно-пространственное восприятие/память	58,05	24,67	63,59	80,01	15,66	81,81 ⁴⁵	84,80	12,73	85,71 ³	86,97	11,56	88,89 ³
Произвольное внимание	62,74	17,05	69,24	75,97	16,31	78,51 ⁴⁵	79,89	14,81	82,35 ³⁵	83,30	14,62	85,71 ³⁴

Примечание. *t* — среднее значение; *δ* — среднеквадратичное отклонение; *Me* — медиана. ^{2, 3, 4, 5} — значение $p < 0,05$ по критерию Краскела–Уоллиса для независимых выборок (в значения значимости внесена поправка Бонферрони для нескольких испытаний); номер верхнего индекса означает разницу с баллом успеваемости: 2, 3, 4 или 5 баллов. Полужирным и подчеркиванием выделены индексы с $p < 0,001$.

Таблица 14. Результативность тестирования отдельных когнитивных функций при различной успеваемости по русскому языку

Когнитивная функция	Успеваемость								
	3 балла			4 балла			5 баллов		
	<i>t</i>	<i>δ</i>	<i>Me</i>	<i>t</i>	<i>δ</i>	<i>Me</i>	<i>t</i>	<i>δ</i>	<i>Me</i>
Краткосрочная слухоречевая память	47,15	14,48	50,00 ⁴⁵	52,21	14,30	50,00 ³	53,76	13,59	50,00 ³
Наглядно-образное мышление	74,46	25,02	67,00 ⁴	79,98	22,71	100,00 ³	80,07	21,93	67,00
Вербально-логическое мышление	61,07	26,80	60,00 ⁴⁵	72,22	22,25	80,00 ³⁵	79,56	20,22	80,00 ³⁴
Конструктивный праксис	52,22	39,98	67,00	60,90	36,35	67,00	62,65	34,44	67,00
Зрительно-пространственное восприятие/память	83,05	15,24	85,71	84,08	13,16	85,71	86,36	11,11	86,67
Произвольное внимание	76,08	17,19	78,15 ⁴⁵	80,69	14,13	83,33 ³⁵	82,81	14,50	85,71 ³⁴

Примечание. *t* — среднее значение; *δ* — среднеквадратичное отклонение; *Me* — медиана. ^{2, 3, 4, 5} — значение $p < 0,05$ по критерию Краскела–Уоллиса для независимых выборок (в значения значимости внесена поправка Бонферрони для нескольких испытаний), номер верхнего индекса означает разницу с баллом успеваемости: 2, 3, 4 или 5 баллов. Полужирным и подчеркиванием выделены индексы с $p < 0,001$.

Таблица 15. Результативность тестирования отдельных когнитивных функций при различной успеваемости по литературе

Когнитивная функция	Успеваемость								
	3 балла			4 балла			5 баллов		
	<i>m</i>	δ	<i>Me</i>	<i>m</i>	δ	<i>Me</i>	<i>m</i>	δ	<i>Me</i>
Краткосрочная слухоречевая память, <i>T</i> (%)	44,25	14,02	40,00 ⁴⁵	50,71	14,01	50,00 ³	52,97	14,52	50,00 ³
Наглядно-образное мышление, <i>T</i> (%)	75,11	22,77	67,00	77,39	23,98	67,00	80,39	22,62	100,00
Вербально-логическое мышление, <i>T</i> (%)	57,14	27,74	60,00 ⁴⁵	67,94	24,04	60,00 ³⁵	76,08	21,69	80,00 ³⁴
Конструктивный праксис, <i>T</i> (%)	49,45	39,92	33,00 ⁴⁵	57,47	37,90	67,00 ³	62,29	35,56	67,00 ³
Зрительно-пространственное восприятие/память, <i>T</i> (%)	81,37	13,17	81,53 ⁵	84,02	14,33	85,71	85,02	12,47	86,66 ³
Произвольное внимание, <i>T</i> (%)	75,90	18,18	79,29 ⁴⁵	79,25	14,59	82,09 ³	81,20	15,22	85,71 ³⁴

Примечание. *T* — точность выполнения заданий; *m* — среднее значение; δ — среднее квадратичное отклонение; *Me* — медиана. ^{2, 3, 4, 5} — значение $p < 0,05$ по критерию Краскела–Уоллиса для независимых выборок (в значения значимости внесена поправка Бонферрони для нескольких испытаний), номер верхнего индекса означает разницу с баллом успеваемости: 2, 3, 4 или 5 баллов. Полу жирным и подчеркиванием выделены индексы с $p < 0,001$.

Таблица 16. Величина статистики критерия Краскела–Уоллиса по достоверным различиям продуктивности когнитивных функций между группами по-разному успевающих детей

Когнитивная функция	Между оценками 3 и 4			Между оценками 3 и 5			Между оценками 4 и 5		
	Математика	Русский язык	Литература	Математика	Русский язык	Литература	Математика	Русский язык	Литература
Краткосрочная слухоречевая память	–74,3 ¹	–98,7	–130,5	–151,3	–134,7	–171,9	–77,1	—	—
Наглядно-образное мышление	–64,6	–55,9	—	–81,3	—	—	—	—	—
Вербально-логическое мышление	–126,8	–114,1	–104,7	–230,8	–201,7	–197,3	–103,9	–87,7	–92,5
Конструктивный праксис	–141,1	–58,5	—	–179,1	–68,6	–88,3	—	—	—
Зрительно-пространственное восприятие/память	–83,0	—	—	–130,6	—	–81,7	—	—	—
Произвольное внимание	–68,2	–66,7	—	–140,4	–118,1	–85,6	–72,3	—	–46,9

¹ Отрицательное значение величины свидетельствует о том, что при первом балле за успеваемость медиана ниже, чем при втором балле.

для вербально-логического мышления характерны максимальные величины статистики критерия (табл. 16). Краткосрочная слухоречевая память и произвольное внимание различались между большинством пар оценок всех предметов, но величина статистики критерия при данных функциях была выше при различной успеваемости по русскому языку, тогда как по другим предметам величина критерия статистики для обеих функций была небольшой. В целом величины для краткосрочной слухоречевой памяти были несколько выше, в том числе по русскому языку. Конструктивный праксис уступил по связанности с успеваемостью уже указанным когнитивным функциям и различался для всех пар оценок только по русскому языку, а по литературе не было показано различий ни по одной паре оценок. При этом величина статистик критерия по русскому языку для конструктивного праксиса ниже, чем для краткосрочной слухоречевой памяти и тем более вербально-логического мышления. Наглядно-образное мышление и зрительно-пространственное восприятие/память уступили другим когнитивным функциям в связях с успеваемостью, ограничившись различиями между частью пар оценок по математике и русскому языку с низкими величинами статистики критерия (особенно наглядно-образное мышление).

С целью сравнения, какой из исследованных факторов сильнее связан с успеваемостью, был проведен кор-

реляционный анализ между этими факторами и академической успеваемостью.

В первую очередь следует отметить, что даже наиболее сильные связи когнитивных факторов с академической успеваемостью являются весьма умеренными по силе, а отдельные когнитивные функции связаны с успеваемостью слабо или вообще не связаны (табл. 17). Наибольшей связью с успеваемостью обладают результативность субтестов на уровне ЛКН и вербально-логическое мышление, в то время как интегративная когнитивная успешность и конструктивный праксис слабо связаны только с одной дисциплиной — математикой. Кратковременная слухоречевая память и произвольное внимание очень слабо связаны со всеми дисциплинами, наглядно-образное мышление связано со всеми дисциплинами на границе достоверности различий, а зрительно-пространственное восприятие/память слабо связано с математикой и никак не связано с другими дисциплинами. В целом из дисциплин математика обладает наибольшей связанностью с исследованными факторами, а литература — наименьшей.

Проведен корреляционный анализ связей между исследованными когнитивными факторами и успеваемостью с фактором ведущей руки. Даже слабой связи между ЛКН и ведущей рукой не определялось: коэффициент корреляции Кендалла был почти нулевым: $r = 0,04$ —

Таблица 17. Корреляция между исследованными когнитивными факторами и академической успеваемостью

Когнитивный фактор		Успеваемость		
		Математика	Русский язык	Литература
Количество субтестов на уровне ЛКН	<i>r</i>	-0,300	-0,242	-0,193
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
«Успешный» когнитивный кластер	<i>r</i>	0,208	0,113	0,088
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	0,005
Краткосрочная слухоречевая память	<i>r</i>	0,185	0,173	0,146
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Наглядно-образное мышление	<i>r</i>	0,101	0,082	0,077
	<i>p</i>	0,002	0,011	0,016
Вербально-логическое мышление	<i>r</i>	0,279	0,25	0,22
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Конструктивный праксис	<i>r</i>	0,211	0,092	0,089
	<i>p</i>	< 0,001	0,004	0,005
Зрительно-пространственное восприятие/память	<i>r</i>	0,163	0,053	0,061
	<i>p</i>	< 0,001	0,105	0,062
Произвольное внимание	<i>r</i>	0,174	0,148	0,104
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	0,001

Примечание. *r* — корреляция Спирмена; *p* — достоверность различий. Полужирным выделены значения $r > 0,2$.

между ведущей рукой и количеством тестов, соответствующим уровню ЛКН, $r = 0,002$ — между ведущей рукой и наличием/отсутствием трех и более тестов, соответствующим уровню ЛКН (при $p > 0,05$). Интегративная когнитивная успешность (принадлежность к когнитивным кластерам) никак не связана с ведущей рукой: $r = 0,056$ (при $p > 0,05$). Ни одна из отдельных когнитивных функций также не связана с ведущей рукой — все коэффициенты были ниже 0,1 (при $p > 0,05$).

При корреляционном анализе также не было обнаружено связей между успеваемостью и ведущей рукой — все коэффициенты были ниже 0,1 (при $p > 0,05$). Но для связи с успеваемостью по литературе было получено приближение к границе достоверности различий — $p = 0,084$, что было подтверждено и при анализе с помощью критерия Манна–Уитни для независимых выборок. В связи с этим для уточнения был проведен качественный анализ, в котором балл за успеваемость использовался не как количественный, а как группирующий категориальный показатель (рис. 7).

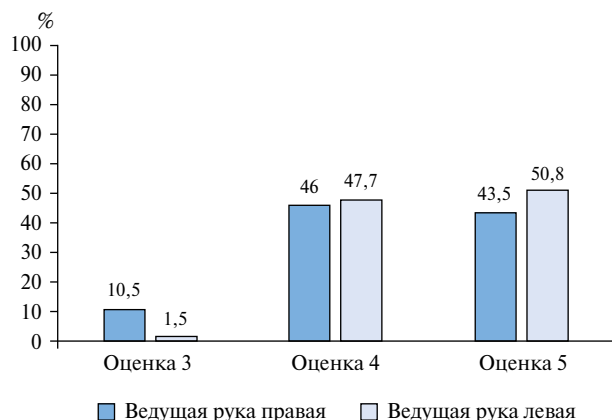


Рис. 7. Распределение по ведущей руке среди групп участников с различной успеваемостью по литературе

Среди успевающих по литературе на 3 балла существенно преобладали «праворукие», различие по критерию Хи-квадрат было достоверным ($p < 0,05$).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Установлен высокий риск сочетанных ЛКН по когнитивным параметрам у 11-летних российских детей в пределах 30,2%. Вероятная частота наличия диагноза сочетанных ЛКН в данной когорте детей составляет 7,5%, что также является высоким показателем.

Ограничения исследования

Размер выборки для ожидаемой максимальной 10%-й распространенности превышал более чем в 7 раз минимально требуемое количество при допустимой погрешности в 5%. С учетом выявленной частоты вероятного диагноза ЛКН в 7,5% объем нашей выборки в 1036 участников показал достаточный уровень даже для 1%-й (точнее, 0,97%-й) погрешности, что является вызывающим высокое доверие показателем. Вместе с тем необходимо отметить, что хотя исследование сосредоточено на крупной выборке 5-х классов из семи различных регионов, выбор участников не осуществлялся на основе полной демографической, социоэкономической и культурной стратификации. Соответственно, необходима определенная осторожность в экстраполяции результатов на российскую популяцию детей в целом. При этом экстраполяция результатов на жителей крупных российских городов выглядит достаточно достоверной.

Краткосрочность метода-посредника — когнитивного тестирования (20–23 мин) — предопределяет погрешность в его способности точно отражать когнитивные нарушения.

Вероятность высокого риска сочетанных ЛКН и диагноза сочетанных ЛКН по результатам использования

метода-посредника определялась в ходе разработки способа диагностики на когорте детей Московского региона. По нашим наблюдениям в Московском регионе система образовательных требований со стороны родителей может быть выше, чем в некоторых других регионах. Уровень образовательных требований может оказывать влияние на результативность выполнения когнитивных тестов. Таким образом, несовпадение уровня образовательных требований между регионом, в котором методика разрабатывалась, и регионами, в котором она использовалась, может исказить реальную картину, связанную с когнитивными нарушениями, в данном случае в сторону завышения частоты расстройств в нестоличных городах, в которых проводилось данное исследование.

Обсуждение основного результата исследования

Представленная работа — первое отечественное и мировое исследование, объектом изучения которого стала распространенность ЛКН у детей. Выявленный риск сочетанных ЛКН по когнитивным параметрам для 11-летних школьников составил 30,2%, что является высоким показателем. Представленное выше ограничение, обоснованное предположением о влиянии общей образовательной среды на продуктивность выполнения когнитивных тестов, может смягчить драматичность оценки результата. По нашему мнению, вариативные региональные особенности образовательной среды формируются большей частью не собственно школой, а общественно-родительскими запросами и требованиями. Поэтому весьма вероятно, что в менее требовательной образовательной среде далеко не все дети из группы риска будут иметь трудности обучения. Но, с другой стороны, косвенный фигурант указанного ограничения — московские образовательные условия, которые могли повысить порог тестирования при разработке популяционного способа по сравнению с условиями некоторых регионов, во многом ориентированы на максимальную успешность прохождения экзаменов, а экзамены сдают во всей стране по единым государственным стандартам. Поэтому в данном аспекте 30,2% когнитивных тестирований на уровне ЛКН можно рассматривать как весьма сильный ограничительный барьер, по крайней мере для достижения в будущем этими детьми высоких учебно-образовательных результатов. В связи с этим полученные данные имеют высокую ценность не только для здравоохранения и медицинских специалистов, но и для общественно-государственных институтов, ответственных за образование, семейную и молодежную политику.

В целом вероятность сочетанных ЛКН с поправкой на учебную неуспешность в обследованной когорте учащихся 5-х классов составляет 7,5%. Достаточно большой объем нашей выборки позволяет рассчитывать на достоверность этого результата с 1%-й допустимой погрешностью. К сожалению, отсутствует возможность сопоставления полученных результатов с какими-либо иными данными (российскими). В то же время сравнение с зарубежными исследованиями малоинформативно, так как социально-образовательные и культурные различия между государствами и мировыми регионами значимо влияют на интерпретацию образовательной неуспешности и непродуктивности выполнения отдельных тестов на мышление, чтение, письмо и другие функции в различных странах. Тем не менее полученные результаты не противоречат единичным публикациям о распространенности отдельных состояний, особенно если учесть, что в целом встречаемость каждого состояния

из группы ЛКН варьирует в пределах 4–7%. Вследствие коморбидности, характерной для ЛКН, реальная доля детей, страдающих хотя бы одним из данных состояний, существенно ниже их суммарной частоты, при этом доля страдающих сразу несколькими расстройствами еще ниже. Не следует забывать и о том, что основные немногочисленные доступные данные о распространенности сконцентрированы в основном на дошкольном возрасте. Таким образом, полученные результаты сопоставимы с единичными зарубежными результатами о распространенности отдельных состояний из группы ЛКН. Вероятно, что в младшем школьном и дошкольном возрастах распространенность сочетанных ЛКН в России выше, так как с возрастом их частота снижается. Полученный результат демонстрирует масштаб проблемы, актуализируя ее медицинскую составляющую, решение которой лежит в области своевременной ранней выявляемости патологии, совершенствования статистического учета, оказания медицинской помощи таким пациентам, включая аспекты междисциплинарного взаимодействия.

На уровне ЛКН наиболее часто выполнялись субтесты на конструктивный праксис и вербально-логическое мышление. Таким образом, эти функции можно охарактеризовать в качестве самых чувствительных к сочетанным ЛКН, и они могут рассматриваться в качестве приоритетных точек ранних вмешательств для деманифестации и профилактики ЛКН в динамике развития ребенка. Полученный результат, вероятно, объясняется тем, что данные функции формируются позднее созревающими мозговыми структурами и когнитивные процессы с их участием требуют интеграции ранее сформированных способностей и регуляторного компонента [37]. Опираясь на данное предположение, можно спрогнозировать, что относительно нетяжелый этиологический повреждающий фактор в меньшей степени способен повредить более простые базовые функции и в большей степени препятствует формированию более тонко устроенных сложных интегративных функций. Это подтверждается и самой высокой корреляцией между данной парой когнитивных функций (конструктивный праксис и вербально-логическое мышление) по сравнению с другими парами когнитивных функций по результатам нашего исследования. При этом для эффективных лечебно-коррекционных и педагогических подходов следует учитывать и выявленную в нашем исследовании гендерную специфичность: превалирование способностей к конструктивному праксису у мальчиков и сильную тенденцию к несколько лучшему вербально-логическому мышлению у девочек.

Интерес также представляют отдельные дополнительные результаты исследования, интерпретация некоторых из них выходит за рамки медицинской науки в ее узком понимании. Выявленная связь когнитивных факторов с академической успеваемостью — ожидаемый логичный факт, который скорее подтверждает адекватность выбранной когнитивной методологии, чем претендует на научную новизну [38–40]. Но полученные результаты, возможно, неожиданно для широкой медицинской общественности продемонстрировали, что развитость когнитивных функций, проанализированная по трем разным направлениям (широта патологической недостаточности функций, интегративная когнитивная успешность, продуктивность отдельных когнитивных функций), не имеет сильной связи с академической успеваемостью, как можно было бы предположить. Иными словами, когнитивные функции не обладают монопольным влиянием на школь-

ную успеваемость детей, оставляя место характерологически-личностным особенностям и мотивации, которая, в свою очередь, зависима от социального воздействия семьи и общества [41]. Связь ведущих когнитивных факторов с успеваемостью была весьма умеренной и колебалась в пределах $r = 0,2–0,3$ (для психологических исследований такие значения корреляций принято считать умеренными [39, 42]). Возможно, полученные данные ниже истинных, так как в исследовании для достижения основной цели применялось сокращенное по времени и функционалу когнитивное тестирование. В то же время зарубежный систематический обзор с метаанализом данных показал сопоставимо близкую связь интеллекта с успеваемостью ($r = 0,367$; $p < 0,001$) с учетом того, что интеллект представляет собой более цельный и обобщенный продукт, чем успешные когнитивные кластеры или отдельные когнитивные функции [38].

Необходимо отметить, что научная дискуссия о приоритетности вклада конкретных или общих когнитивных способностей продолжается на протяжении долгого времени [43]. В этом отношении результаты нашего исследования сложно интерпретировать однозначно: вербально-логическое мышление связано с успеваемостью с такой же силой, как и ЛКН, при этом сильнее, чем интегративная когнитивная успешность; однако другие когнитивные функции существенно уступают им в связях с успеваемостью. Особенно показателен частичный и ближе к слабому вклад в успеваемость конструктивного праксиса — мощного когнитивного фактора, который оказался ведущим критерием деления на успешный и неуспешный когнитивные кластеры, а также ведущим видом когнитивных функций, вовлеченным в результаты тестирования на патологическом уровне. Очень слабую связь с успеваемостью показало и наглядно-образное мышление, которое является ведущей формой мышления у дошкольников, уступив слухоречевой памяти и произвольному вниманию. Очевидная неравномерность вклада когнитивных функций в школьную успеваемость рождает ряд дискуссионных моментов. Во-первых, насколько адекватно использовать максимально широкий спектр субтестов в популяционных исследованиях когнитивных функций, которые ориентированы на успеваемость. Возможно, следует сузить их спектр, но расширить (или углубить) оставшиеся избранные субтесты. Кроме того, вероятно, следует усилить вербально-логическую составляющую или добавить субтесты, направленные на выявление когнитивных предикторов дислексии, дисграфии или импульсивности выбора. Во-вторых, гипотетический интерес может заключаться в том, насколько образовательные программы адекватно учитывают интересы школьников с развитым наглядно-образным мышлением, которое требует особых педагогических подходов. Что касается конструктивного праксиса, возможно, его вклад в успеваемость раскрывается после достижения 11-летнего возраста по мере усложнения учебной программы новыми дисциплинами (такими как геометрия, физика, информатика), недостаток исследований не позволяет подтвердить или опровергнуть это предположение. А возможно, что система современной оценки знаний школьников по принципу тест-контроль не позволяет объективно оценивать когнитивные функции.

Особых преимуществ по когнитивным функциям, включая интегративную когнитивную успешность, у представителей какого-либо пола не зафиксировано, поэтому, вероятно, лучшая академическая успеваемость девочек обусловлена не когнитивными в узком пони-

мании, а более глобальными мотивационно-поведенческими факторами.

Количество субтестов, выполненных на уровне ЛКН, и вербально-логическое мышление показали наибольшую связь с успеваемостью по математике и русскому языку в пределах $r = 0,242–0,3$. Интегративная когнитивная успешность уступила им по силе связи с успеваемостью, отметившись лишь в умеренной связи с математикой. По-видимому, это является следствием того, что не все субтесты, которые формируют интегративную успешность, вносят существенный вклад в успеваемость.

Относительно невысокий вклад когнитивных функций в академическую успеваемость может вызывать определенные сомнения в актуальности их изучения с точки зрения влияния на будущую успешность. Однако результаты крупного метаанализа показывают, что интеллект (в данном случае его рассматривали как наиболее близкий когнитивный конструкт к изучаемым когнитивным параметрам) вносит чуть больший (но в целом сопоставимый) вклад в будущий социально-экономический успех, чем родительский социально-экономический статус и школьная академическая успеваемость. При этом интеллект играет независимую от других факторов роль в реализации социально-экономического успеха [39].

Успеваемость по литературе в наименьшей степени связана с когнитивными факторами: на нее существенно влияют лишь количество субтестов, выполненных на уровне ЛКН, и вербально-логическое мышление, а сила связей уступает математике и русскому языку. В теоретическом представлении предмет литературы должен быть хотя бы умеренно связан с обоими видами мышления, другими функциями, так как предъявляет требования к пониманию прочитанного, умению целенаправленно воспринимать текст, выделять сюжетные линии и анализировать; однако по результатам нашего исследования успеваемость не отражает этого. Это свидетельствует о том, что система требований к данному предмету меньше учитывает когнитивные возможности, вероятно, играет роль и больший субъективизм оценок по сравнению с математикой и русским языком.

Вопрос влияния ведущей руки на когнитивные функции и поведение детей и взрослых продолжает обсуждаться и быть предметом исследований, в том числе с участием генетических и функционально нейровизуализационных инструментов, при этом консенсус в этом направлении нейронаук по-прежнему не достигнут [44]. В нашей работе не выявлено каких-либо связей ведущей руки с когнитивными функциями и факторами, что соотносится с другими научными данными, свидетельствующими о независимости глобального уровня когнитивного и интеллектуального развития от ведущей латерализации сенсомоторных функций [44, 45]. Выявляемые же исследователями различия, например, в области пространственной ориентации [44, 46], речевых функций [47] или мышления [48] достаточно специфичны и требуют акцентированного изучения, к которым использованное в исследовании краткосрочное тестирование, очевидно, не относится. В целом полученные данные в ряду результатов других исследований лишают сторонников переучивания детей с левой ведущей руки на правую мотивировки о разной когнитивной успешности правой и левой руки.

Вместе с тем результаты нашего исследования демонстрируют, что с леворукостью частично связана лучшая успеваемость по литературе: у леворуких по сравнению с праворукими значительно и достоверно меньше оце-

нок «3» и имеется тенденция к большей доле оценок «5» по этому предмету. Отдельные работы показывают, что леворукие люди лучше решают творческие задачи [49, 50], более выразительны в эмоциях [51] и воспринимают речь согласно контекстуальному пониманию того, что происходит «сейчас» [47]. Частичные успехи в успеваемости по литературе могут быть обусловлены этими факторами.

Заключение

Выделение группы ЛКН служит цели оптимизации медицинской помощи этой категории детей на основании высокой внутригрупповой коморбидности, схожести клинических проявлений, единых задач комплексного лечения, адресованного профилактике личностной и социальной неуспешности. Предполагаемая высокая распространенность в условиях широкого спектра социально значимых исходов (от нормы до девиантного и асоциального поведения) обуславливает как огромную социально-экономическую значимость для общества, так и медицинскую актуальность проблемы, которая явно недооценивается, о чем говорят дефицит эпидемиологических данных по отдельным состояниям и отсутствие сведений по группе в целом. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что вероятная частота сочетанных ЛКН у 11-летних российских детей составляет 7,5%, а группа их высокого риска — почти 30,2%. В условиях, когда каждое подобное популяционное исследование обладает определенными ограничениями, целесообразно ставить вопрос об организации серии эпидемиологических наблюдений для полного понимания масштаба проблемы. Результаты исследования позволяют предположить, что правильная организация медицинских сил и средств, направленная на раннюю диагностику и комплексное лечение данных расстройств, способна принести большую социально-экономическую отдачу се-

мье и обществу. При этом главной мишенью коррекционно-восстановительного лечения должно быть оптимальное формирование вербально-логического мышления и конструктивного праксиса. Дополнительные результаты исследования продемонстрировали, как медицинские исследования способны обогатить знаниями когнитивную и социальную нейробиологию.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Г.А. Каркашадзе — планирование исследования, методическая подготовка, проведение исследования, статистическая обработка и анализ, подготовка публикации; Т.Ю. Гогберашвили — методическая подготовка, проведение исследования; Т.А. Константиныди — проведение исследования; Е.В. Кайтукова — организация исследования; Е.А. Вишнева — подготовка публикации; М.А. Солошенко — статистическая обработка и анализ; Н.Е. Сергеева — подготовка публикации; К.Е. Эфендиева — методическая подготовка, проведение исследования; Н.В. Устинова — подготовка публикации; А.В. Пашков — методическая подготовка; Е.В. Комарова — методическая подготовка; О.М. Драпкина — методическая подготовка; Р.Н. Шепель — подготовка публикации; К.С. Межидов — организация этапа исследования; Л.С. Намазова-Баранова — планирование и организация исследования, контроль проведения исследования, подготовка публикации. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

345

ЛИТЕРАТУРА

1. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8. — № 5. — С. 6–12. [Karkashadze GA, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Current problems of diagnosis and treatment of mild cognitive impairments in children. *Pediatric Pharmacology*. 2011;8(5):37–41. (In Russ.)]
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А. *Новые нейробиологические подходы к профилактике и лечению перинатальных поражений ЦНС*. — М.: Российская академия наук, 2017. — 106 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA. *Novye nejrobiologicheskie podhody k profilaktike i lecheniyu perinatal'nyh porazhenij CNS*. Moscow: Rossijskaya akademiya nauk; 2017. 106 s. (In Russ.)]
3. O'Neill S, Rajendran K, Mahubani SM, et al. Preschool Predictors of ADHD Symptoms and Impairment during Childhood and Adolescence. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(12):95. doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0853-z>
4. Arts E, Orobio de Castro B, Luteijn E, et al. Improving social emotional functioning in adolescents with Developmental Language Disorders: A mini review and recommendations. *Front Psychiatry*. 2022;13:966008. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.966008>
5. Margari L1, Buttiglione M, Craig F, et al. Neuro-psychopathological comorbidities in learning disorders. *BMC Neurol*. 2013;13:198. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-198>
6. Flapper BC, Schoemaker MM. Developmental coordination disorder in children with specific language impairment: comorbidity and impact on quality of life. *Res Dev Disabil*. 2013;34(2):756–763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.10.014>
7. Cheng HC, Chen HY, Tsai CL, et al. Comorbidity of motor and language impairments in preschool children of Taiwan. *Res Dev Disabil*. 2009;30(5):1054–1061. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.02.008>
8. Matthews M, Nigg JT, Fair DA. Attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2014;16:235–266. doi: https://doi.org/10.1007/7854_2013_249
9. Rosenbaum S, Simon P. (eds). *Speech and Language Disorders in Children: Implications for the Social Security Administration's Supplemental Security Income Program*. Committee on the Evaluation of the Supplemental Security Income (SSI) Disability Program for Children with Speech Disorders and Language Disorders; Board on the Health of Select Populations; Board on Children, Youth, and Families; Institute of Medicine; Division of Behavioral and Social Sciences and Education; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Washington, DC: National Academies Press; 2016.
10. Tsui KW, Lai KY, Lee MM, et al. Prevalence of motor problems in children with attention deficit hyperactivity disorder in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2016;22(2):98–105. doi: <https://doi.org/10.12809/hkmj154591>

11. Adler LA, Spencer ThJ, Wilens TE. (eds). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults and Children. Cambridge University Press; 2015. 392 p.
12. Tosto MG, Momi SK, Asherson P, et al. A systematic review of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and mathematical ability: current findings and future implications. *BMC Med.* 2015;13:204. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0414-4>
13. Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Pharmacother.* 2014;48(2):209–225. doi: <https://doi.org/10.1177/1060028013510699>
14. Serrallach B, Groß C, Bernhofs V, et al. Neural Biomarkers for Dyslexia, ADHD, and ADD in the Auditory Cortex of Children. *Front Neurosci.* 2016;10:324. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00324>
15. Greven CU, Kovas Y, Willcutt EG, et al. Evidence for shared genetic risk between ADHD symptoms and reduced mathematics ability: a twin study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55(1):39–48. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12090>
16. Mueller KL, Tomblin JB. Examining the comorbidity of language disorders and ADHD. *Top Lang Disord.* 2012;32(3):228–246. doi: <https://doi.org/10.1097/TLD.0b013e318262010d>
17. Plomin R, Deary IJ. Genetics and intelligence differences: five special findings. *Mol Psychiatry.* 2015;20(1):98–108. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2014.105>
18. Plomin R, Kovas Y. Generalist genes and learning disabilities. *Psychol Bull.* 2005;131(4):592–617. doi: <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.4.592>
19. Weindrich D, Jennen-Steinmetz C, Laucht M, et al. Epidemiology and prognosis of specific disorders of language and scholastic skills. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2000;9(3):186–194. doi: <https://doi.org/10.1007/s007870070042>
20. Tomblin JB, Records NL, Buckwalter P, et al. Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *J Speech Lang Hear Res.* 1997;40(6):1245–1260. doi: <https://doi.org/10.1044/jslhr.4006.1245>
21. Norbury CF, Gooch D, Wray C, et al. The impact of nonverbal ability on prevalence and clinical presentation of language disorder: evidence from a population study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016;57(11):1247–1257. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12573>
22. Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, et al. Incidence of reading disability in a population-based birth cohort, 1976–1982, Rochester, Minn. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(11):1081–1092. doi: <https://doi.org/10.4065/76.11.1081>
23. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fletcher JM, et al. Prevalence of reading disability in boys and girls. Results of the Connecticut Longitudinal Study. *JAMA.* 1990;264(8):998–1002.
24. Jovanović G, Jovanović Z, Banković-Gajić J, et al. The frequency of dyscalculia among primary school children. *Psychiatr Danub.* 2013;25(2):170–174.
25. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):942–948. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>
26. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
27. Каркашадзе Г.А., Гогберашвили Т.Ю., Константиноиди Т.А., и др. Патент № 2701399 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Способ оценки когнитивных функций детей школьного возраста при популяционных исследованиях: № 2019112551: заявл. 24.04.2019; опубл. 26.09.2019. [Karkashadze GA, Gogberashvili TYu, Konstantinidi TA, i dr. Patent № 2701399 C1 Rossijskaya Federaciya, MPK A61B 5/00. Sposob ocenki kognitivnyh funkcij detej shkol'nogo vozrasta pri populyacionnyh issledovaniyah: № 2019112551: zayavl. 24.04.2019: opubl. 26.09.2019. (In Russ.)]
28. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013. 992 p.
29. International Classification of Diseases. 10th Revision. World Health Organization, 2010.
30. Намазова-Баранова Л.С., Елецкая К.А., Кайтукова Е.В., и др. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования // *Педиатрическая фармакология.* — 2018. — Т. 15. — № 4. — С. 333–342. [Namazova-Baranova LS, Yeletskaia KA, Kaytukova EV, et al. Evaluation of the Physical Development of Children of Secondary School Age: an Analysis of the Results of a Cross-Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology.* 2018;15(4):333–342. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i4.1948>
31. Дубоносова Е.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., и др. Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди подростков в Российской Федерации: результаты одномоментного популяционного анализа серопревалентности // *Педиатрическая фармакология.* — 2021. — Т. 18. — № 6. — С. 451–459. [Dubonosova EYu, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Cytomegalovirus Infection in Adolescents of Russian Federation: Results of Cross-Sectional Population Analysis of Seroprevalence. *Pediatric pharmacology.* 2021;18(6):451–459. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2297>
32. *Схема нейропсихологического исследования высших психических функций и эмоционально-личностной сферы* / под ред. Е.Д. Хомской. — М.: Институт общегуманитарных исследований, 2007. — 64 с. [Skhema nejropsihologicheskogo issledovaniya vysshih psichicheskikh funkcij i emocional'no-lichnostnoj sfery / pod red. E.D. Homskoj. Moscow: Institut obshchegumanitarnyh issledovaniy; 2007. 64 s. (In Russ.)]
33. Челышева М.В. *Особенности нейропсихологических синдромов у детей с локальными поражениями головного мозга в разные возрастные периоды*: дис. ... канд. психол. наук. Специальность 19.00.04 «Медицинская психология». — М., 2005. — 200 с. [Chelysheva MV. Osobennosti nejropsihologicheskikh sindromov u detej s lokal'nymi porazheniyami golovnogogo mozga v raznye vozrastnye periody: dis. ... kand. psihol. nauk. Special'nost' 19.00.04 "Medicinskaya psihologiya". Moscow; 2005. 200 s. (In Russ.)]
34. Wechsler D. *Wechsler intelligence scale for children — revised*. N.Y.: Psychological Corporation; 1974.
35. Матвеев Е.В., Надеждин Д.С., Калинин А.В. Компьютерный комплекс для физиологических исследований «Психомат» // *Медицинская техника.* — 1991. — № 2. — С. 39–41. [Matveev EV, Nadezhdin DS, Kalinin AB. Komp'yuternyj kompleks dlya fiziologicheskikh issledovaniy "Psichomat". *Medicinskaya tekhnika.* 1991;2:39–41. (In Russ.)]
36. Cochran WG. *Sampling Techniques*. 3rd ed. N.Y.: Wiley Press; 1977.
37. Лурья А.Р. *Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга.* — М., 1969. [Luriya AR. *Vysshie korkovye funkcii cheloveka i ih narusheniya pri lokal'nyh porazheniyah mozga.* Moscow; 1969. (In Russ.)]
38. Lozano-Blasco R, Quílez-Robres A, Usán P, et al. Types of Intelligence and Academic Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intell.* 2022;10(4):123. doi: <https://doi.org/10.3390/jintelligence10040123>
39. Strenze T. Intelligence and socioeconomic success: A meta-analytic review of longitudinal research. *Intelligence.* 2007;35(5):401–426. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intell.2006.09.004>
40. Hoffmann MS, Leibenluft E, Stringaris A, et al. Positive Attributes Buffer the Negative Associations between Low Intelligence and High Psychopathology with Educational Outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;55(1):47–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.10.013>

41. Wong MM, Csikszentmihalyi M. Motivation and academic achievement: the effects of personality traits and the quality of experience. *J Pers.* 1991;59(3):539–574. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.1991.tb00259.x>
42. Hemphill J.F. Interpreting the magnitudes of correlation coefficients. *Am Psychol.* 2003;58(1):78–79. doi: <https://doi.org/10.1037/0003-066x.58.1.78>
43. Kell HJ, Lang JWB. The Great Debate: General Ability and Specific Abilities in the Prediction of Important Outcomes. *J Intell.* 2018;6(3):39. doi: <https://doi.org/10.3390/jintelligence6030039>
44. Somers M, Shields LS, Boks MP, et al. Cognitive benefits of right-handedness: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;51:48–63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.01.003>
45. Ntolka E, Papadatou-Pastou M. Right-handers have negligibly higher IQ scores than left-handers: Systematic review and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;84:376–393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.007>
46. Mellet E, Jobard G, Zago L, et al. Relationships between hand laterality and verbal and spatial skills in 436 healthy adults balanced for handedness. *Laterality.* 2014;19(4):383–404. doi: <https://doi.org/10.1080/1357650X.2013.796965>
47. Prat CS, Gallée J, Yamasaki BL. Getting language right: Relating individual differences in right hemisphere contributions to language learning and relearning. *Brain Lang.* 2023;239:105242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2023.105242>
48. Turner BO, Marinsek N, Ryhal E, et al. Hemispheric lateralization in reasoning. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1359:47–64. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.12940>
49. Mihov KM, Denzler M, Förster J. Hemispheric specialization and creative thinking: a meta-analytic review of lateralization of creativity. *Brain Cogn.* 2010;72(3):442–448. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.12.007>
50. Lindell AK. Lateral thinkers are not so laterally minded: hemispheric asymmetry, interaction, and creativity. *Laterality.* 2011;16(4):479–498. doi: <https://doi.org/10.1080/1357650X.2010.497813>
51. Lindell A. Lateralization of the expression of facial emotion in humans. *Prog Brain Res.* 2018;238:249–270. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.06.005>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [**George A. Karkashadze**, MD, PhD];
адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, с. 1 [address: 10/1 Fotieyov str., 119333, Moscow, Russian Federation];
e-mail: karkga@mail.ru, SPIN-код: 6248-0970, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Гогберашвили Тинатин Юзовна, к.психол.н. [**Tinatina Yu. Gogberashvili**, PhD of Psychological Sciences];
e-mail: tinatina2004@mail.ru, SPIN-код: 5723-4805, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-7490>

Константиниди Татьяна Анатольевна, к.м.н. [**Tatiana A. Konstantinidis**, MD, PhD]; e-mail: tkonstantinidi@list.ru,
SPIN-код: 7971-2040

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н. [**Elena V. Kaitukova**, MD, PhD]; e-mail: sunrise_ok@mail.ru,
SPIN-код: 1272-7036, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор РАН [**Elena A. Vishneva**, MD, PhD, Professor of the RAS];
e-mail: vishneva.e@yandex.ru; SPIN-код: 1109-2810, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Солошенко Маргарита Александровна, к.м.н. [**Margarita A. Soloshenko**, MD, PhD]; e-mail: margosoloshenko@mail.ru,
SPIN-код: 2954-9873, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-0880>

Сергеева Наталья Евгеньевна [**Natalia E. Sergeeva**]; e-mail: natalia_023@mail.ru, SPIN-код: 9332-5010,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7218-8434>

Эфендиева Камила Евгеньевна, к.м.н. [**Kamilla E. Efendieva**, MD, PhD]; e-mail: kamillaef@inbox.ru,
SPIN-код: 5773-3901, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Устинова Наталья Вячеславовна, д.м.н. [**Natalia V. Ustinova**, MD, PhD]; e-mail: ust-doctor@mail.ru,
SPIN-код: 5003-3852

Пашков Александр Владимирович, д.м.н. [**Alexander V. Pashkov**, MD, PhD]; e-mail: avpashkov.mail@gmail.com,
SPIN-код: 2779-8496, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3197-2879>

Комарова Елена Владимировна, д.м.н. [**Elena V. Komarova**, MD, PhD]; e-mail: dr.klv@rambler.ru,
eLibrary SPIN: 2581-8021, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6000-5418>

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [**Oksana M. Drapkina**, MD, PhD,
Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru, SPIN-код: 4456-1297,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Шепель Руслан Николаевич, к.м.н. [**Ruslan N. Shepel**, MD, PhD]; e-mail: r.n.shepel@mail.ru,
SPIN-код: 3115-051, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8984-9056>

Межидов Казбек Султанович, к.м.н. [**Kazbek S. Mezhidov**, MD, PhD]; e-mail: kmezhidov@mail.ru,
SPIN-код: 6906-6680, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6032-6286>

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Leila S. Namazova-Baranova**, MD, PhD,
Professor, Academician of the RAS]; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com, SPIN-код: 1312-2147,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

А.Н. Сурков^{1,2}, А.А. Баранов^{1,3},
А.Л. Аракелян¹, Е.Е. Бессонов¹, Н.В. Журкова¹,
Д.А. Лабаш², М.И. Ивардава^{1,2}

¹Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского,
Москва, Российская Федерация

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

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

Нутритивная поддержка при болезнях накопления гликогена: эволюция лечения и нерешенные противоречия

Печеночные формы болезней накопления гликогена (БНГ) представляют собой группу заболеваний, при которых аномальное накопление или расщепление гликогена приводит к потенциально опасным для жизни гипогликемическим состояниям и метаболическим нарушениям. Применение специализированной диетотерапии с добавлением сырого кукурузного крахмала значительно улучшило результаты лечения БНГ, превратив патологию, ранее считавшуюся смертельной, в состояние, при котором люди могут чувствовать себя удовлетворительно при надлежащем уходе. Несмотря на многолетние исследования, единое мнение об оптимальном диетическом лечении БНГ отсутствует. В статье описана эволюция диетотерапии печеночных форм БНГ (типы 0, I, III, VI, IX и XI), представлены исторические и современные подходы к профилактике гипогликемии и связанных с ней осложнений.

Ключевые слова: болезни накопления гликогена, кетоз, лактат, гипогликемия, диетотерапия, кукурузный крахмал

Для цитирования: Сурков А.Н., Баранов А.А., Аракелян А.Л., Бессонов Е.Е., Журкова Н.В., Лабаш Д.А., Ивардава М.И. Нутритивная поддержка при болезнях накопления гликогена: эволюция лечения и нерешенные противоречия. *Вестник РАМН.* 2023;78(4):348–355. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11605>

348

Введение

Печеночные формы болезней накопления гликогена (БНГ) представляют собой группу врожденных нарушений метаболизма, вызванных аномалиями ферментов, катализирующих синтез или расщепление гликогена. Впервые БНГ была описана E. von Gierke в 1929 г. [1], и в настоящее время существуют по крайней мере 15 признанных типов, из которых 7 протекают с поражением печени (типы 0, I, III, IV, VI, IX, XI).

Важно отметить, что ранее отсутствие широкой возможности проведения молекулярно-генетического обследования в Российской Федерации делало в ряде случаев невозможной верификацию не только типа БНГ, но и самого заболевания, в связи с чем оставался неясным прогноз болезни в каждом конкретном случае. В наших предыдущих работах по результатам применения технологии массивного параллельного секвенирования впервые в стране на относительно большой выборке пациентов ($n = 74$) было показано, что в структуре

A.N. Surkov^{1,2}, A.A. Baranov^{1,3}, A.L. Arakelyan¹, E.E. Bessonov¹,
N.V. Zhurkova¹, D.A. Labash², M.I. Ivardava^{1,2}

¹Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

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

³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Nutritional Support in Glycogen Storage Diseases: Evolution of Treatment and Unresolved Contradictions

Hepatic forms of glycogen storage diseases (GSD) are a group of diseases in which abnormal accumulation or cleavage of glycogen leads to potentially life-threatening hypoglycemic conditions and metabolic disorders. The use of specialized diet therapy with the addition of raw corn starch has significantly improved the results of GSD treatment, turning a pathology previously considered fatal into a condition in which people can feel satisfactory with proper care. Despite many years of research, there is no consensus on the optimal dietary treatment of GSD. This article describes the evolution of dietary therapy of hepatic forms of GSD (types 0, I, III, VI, IX and XI), presents historical and modern approaches to the prevention of hypoglycemia and related complications.

Keywords: glycogen storage diseases, ketosis, lactate, hypoglycemia, diet therapy, corn starch

For citation: Surkov A.N., Baranov A.A., Arakelyan A.L., Bessonov E.E., Zhurkova N.V., Labash D.A., Ivardava M.I. Nutritional Support in Glycogen Storage Diseases: Evolution of Treatment and Unresolved Contradictions. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(4):348–355. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11605>

БНГ среди российских детей наиболее часто встречается IX тип (35,1%), второй по частоте оказалась БНГ I типа (29,7%). Тип III занимает третью по частоте позицию (27,0%). Самыми редкими оказались типы VI (6,8%) и IV (1,4%). Высокая частота встречаемости БНГ IX типа может указывать как на характерные особенности российской популяции, так и на недообследованность детей с этой патологией, приводящую к значительному количеству ошибочных диагнозов, устанавливаемых лишь на основании клинической картины болезни, без лабораторного подтверждения. Молекулярно-генетическое исследование имеет решающее значение для быстрой верификации диагноза, своевременного назначения специализированной диетотерапии, профилактики осложнений, а также увеличения продолжительности и качества жизни пациентов с БНГ [2].

Гипогликемия характерна для всех печеночных форм БНГ из-за aberrантного превращения гликогена в глюкозу. Лечение, однако, варьирует в зависимости от задействованного метаболического пути. Различают 3 основных типа БНГ, протекающих с поражением печени [3, 4]:

- 1) БНГ с дефектами гликогенолиза и глюконеогенеза (типы Ia и Ib);
- 2) БНГ с дефектным гликогенолизом, но интактным глюконеогенезом (типы III, VI и IX);
- 3) БНГ с измененным запасом гликогена (типы 0, IV и XI).

БНГ I типа вызвана дефицитом глюкозо-6-фосфатазы (тип Ia) или переносчика глюкозо-6-фосфата (тип Ib) и представляет собой наиболее тяжелую из печеночных форм БНГ с точки зрения эугликемии, поскольку превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу — заключительный этап как гликогенолиза, так и глюконеогенеза. К основным проявлениям заболевания относят гипогликемию, гиперлактаемию, гипертриглицеридемию, гиперурикемию, гепатомегалию и низкорослость. Воспалительные заболевания кишечника и иммунодефицитные состояния специфичны для БНГ типа Ib [4].

Типы 0, III, VI и IX — это кетотические формы БНГ, они проявляются менее тяжелой гипогликемией, поскольку лактат, аминокислоты и глицерин, образующиеся в результате окисления жирных кислот, могут служить предшественниками глюконеогенеза [3, 5].

БНГ III типа представляет собой дефект «девятящего» фермента и проявляется гепатомегалией, кетотической гипогликемией, нарушением роста, миопатией и неврологическими нарушениями. При отсутствии строгого соблюдения режима питания возникает риск развития цирроза печени и гипертрофической кардиомиопатии [6, 7]. БНГ VI типа, также известная как болезнь Герса, и БНГ IX возникают в результате нарушения активности фосфорилазы. Длительное голодание или интеркуррентное заболевание часто приводят к кетозу и легкой гипогликемии, поскольку глюконеогенез не нарушен [8]. БНГ типа IX ранее считалась доброкачественным заболеванием ввиду легкого течения, однако в дальнейшем при открытии нескольких подтипов оказалось, что существует широкий диапазон клинических проявлений [9]. Обычно данная патология проявляется в раннем детстве гепатомегалией и задержкой роста, хотя могут формироваться фиброз/цирроз печени, которые регрессируют при оптимальном лечении [10, 11].

При БНГ 0 типа отмечается аномальный синтез гликогена, что проявляется гипогликемией, которая, однако, имеет тенденцию быть более легкой, чем при других типах заболевания. Также наблюдаются низкорослость, отставание в развитии и лабораторные отклонения —

характерными признаками заболевания являются постпрандиальный лактоацидоз и кетоз натощак. Печень при этой форме заболевания нормальных размеров [12].

БНГ XI типа (синдром Фанкони — Биккеля) возникает в результате дефекта транспорта глюкозы через глюкозный канал GLUT-2 в печени, поджелудочной железе, почках и кишечнике и классически проявляется низким ростом, гипогликемией, гепатомегалией, гипофосфатемическим рахитом, постпрандиальной гипергликемией и дисфункцией проксимальных почечных канальцев [13].

Безусловно, такие тяжелые метаболические нарушения отрицательно влияют на качество жизни пациентов с БНГ [14, 15].

Хотя БНГ типа IV также причисляют к печеночной форме патологии (нарушение активности «ветвящего» фермента), она не будет рассматриваться в настоящей публикации ввиду недостатка литературы и отсутствия четких рекомендаций по диетотерапии при этом заболевании, исход которого чаще всего неблагоприятен без выполнения трансплантации печени. Ввиду разнообразия патофизиологических механизмов при различных типах БНГ рекомендации по лечению сильно различаются в зависимости от основного ферментного дефекта. Ферментозаместительная терапия БНГ до настоящего времени не разработана, поэтому диетотерапия остается основным методом лечения этой патологии уже в течение последних 50 лет. Однако, несмотря на значительный прогресс в уходе за людьми с БНГ, по-прежнему существуют противоречия в вопросах надлежащей диетотерапии. Так, клиницистами обсуждаются семь аспектов, вызывающих наибольшее количество дискуссий: соответствующие диетические ограничения; дозирование пищевых углеводов; ежедневная доза сырого кукурузного крахмала (СКК); использование крахмала восковой кукурузы пролонгированного действия; использование непрерывного кормления; кетогенная диета; пищевые добавки [3].

Диетические ограничения

Основными целями лечения всех печеночных форм БНГ являются предотвращение гипогликемии и минимизация ацидоза. Гомеостаз глюкозы тонко регулируется сложной интеграцией гормонов (например, глюкагона, гормона роста, адреналина и кортизола) и метаболических путей (например, гликогенолиза, глюконеогенеза и окисления жирных кислот). Контррегуляция начинается, когда концентрация глюкозы составляет $< 3,9$ ммоль/л. При БНГ типа I шунтирование глюкозо-6-фосфата по альтернативным путям приводит к накоплению лактата, триглицеридов и мочевой кислоты. При кетоформах БНГ преобладают кетокилоты (особенно β -гидроксисутират) ввиду повышенного окисления жирных кислот [3].

Впервые идея нутритивной поддержки при БНГ возникла в 1939 г., когда было опубликовано исследование, по данным которого ребенок с гипогликемией и гепатомегалией не продемонстрировал повышения уровня глюкозы в крови после перорального или внутривенного введения галактозы. Однако концентрация лактата в крови была достаточно высокой, что вызвало респираторный дистресс-синдром на фоне метаболического ацидоза [16]. В свою очередь, R. Schwartz и соавт. в 1956 г. [17] продемонстрировали, что употребление фруктозы также влияет на повышение концентрации лактата и усиливает связанный с этим ацидоз. В результате была предпринята попытка ограничения потребления сахаров, требующих

печеночного метаболизма, и предложено лечение смесью сгущенного молока и воды с добавлением мальтозы и казеина [14]. Однако единое мнение, в каком объеме следует ограничить потребление этих углеводов, до настоящего времени отсутствует [18]. Равно как и не проводилось исследований для определения точного порога, при котором фруктоза и галактоза вызывают биохимические отклонения при БНГ типа I. Тем не менее, по данным Коннектикутского университета, где имеется опыт 20-летнего наблюдения за пациентами с БНГ, для оптимизации метаболического контроля необходимо ограничение количества упоминаемых сахаров до $< 2,5$ г/прием пищи [3]. В дополнение ко всем фруктам, содержащим большое количество фруктозы, пациентам рекомендуется ограничить и другие продукты (овощи, молочные продукты), в которых присутствуют высокие концентрации натуральных сахаров. Алкоголь также должен быть ограничен в связи с прямым токсическим действием на печень и своим аберрантным метаболизмом при БНГ. Кроме того, следует избегать всех сладких напитков, причем важно отметить, что искусственные подсластители также могут отрицательно влиять на метаболический контроль. В частности, сорбит метаболизируется во фруктозу во время переваривания, а также оказывает слабительное действие, как и другие сахарные спирты (например, мальтит) [3].

Портокавальное шунтирование

В 1960-х гг. были предприняты попытки портокавального шунтирования для поддержания концентрации глюкозы в крови в большом круге кровообращения у пациентов с БНГ [17, 19–21]. Посредством этого оперативного вмешательства выполняли соединение воротной вены с нижней поллой веной, отводя кровотоки от печени. В результате шунтирования примерно 75% пищевых углеводов могли миновать печень, что, в свою очередь, ограничивало запасы гликогена в гепатоцитах и сохраняло углеводы для использования в качестве источника энергии для организма. После этой процедуры рекомендовалась высокоуглеводная диета. Хотя данное вмешательство и позволило увеличить интервалы между кормлениями, ночная гипогликемия по-прежнему сохранялась [22]. Таким образом, БНГ оставались почти повсеместно фатальными заболеваниями, пока в практику не была внедрена непрерывная терапия глюкозой.

Непрерывное питание

В 1972 г. было обнаружено, что декстроза как компонент полного парентерального питания улучшает все метаболические нарушения, связанные с БНГ I типа. В течение 4 нед после начала полного парентерального питания у пациентов наблюдались эугликемия, уменьшение выраженности гепатомегалии и улучшение биохимических маркеров метаболического контроля [23]. Последующие исследования показали, что высокое потребление глюкозы, превышающее предполагаемую потребность в ней, также приводило к снижению концентрации лактата и триглицеридов [24]. В то же время I.M. Vint и соавт. [25] пришли к выводу, что непрерывное внутрижелудочное питание было столь же эффективным, как парентеральное питание и портокавальное шунтирование, но без дополнительного риска инвазивного вмешательства. Они так-

же установили, что выведение субстрата и/или гормонов из печени, как при портокавальном шунтировании и парентеральном питании, не является существенным для устранения аномалий, связанных с БНГ, а непрерывное питание само по себе приводит к достижению тех же целей [25]. Вместо хирургического вмешательства были предложены круглосуточное энтеральное питание с высоким содержанием глюкозы или режим ночного капельного кормления в сочетании с употреблением крахмалистой пищи каждые 3 ч в течение дня [24]. Несмотря на то, что непрерывное кормление и было эффективным, такие проблемы, как отказ помпы, смещение и негерметичность зондов, могли привести к значительному снижению эффективности терапии, тяжелым гипогликемиям, судорогам, а в худшем случае — к летальному исходу [3].

Хотя стало очевидно, что для уменьшения выраженности лабораторных отклонений требуются более высокие дозы углеводов, количественная оценка точных потребностей не проводилась до 1976 г., когда D.M. Vieg и соавт. [26] опубликовали результаты изотопных исследований, демонстрирующих порог гликогенолиза. Так, оказалось, что потребность в глюкозе не зависит от возраста или массы тела, а скорее коррелирует с размером головного мозга. Исходя из этого, было создано математическое уравнение, которое до настоящего времени используется для оценки потребности в глюкозе у детей в возрасте ≤ 8 лет:

$$Y = 0,0014X^3 - 0,214X^2 + 10,411X - 9,084,$$

где Y — мг глюкозы в минуту, а X — масса тела в килограммах.

Однако формула имеет ряд ограничений — она малоинформативна при массе тела пациента > 30 кг, также с ее помощью нельзя оценить потребность в глюкозе в период полового созревания. Кроме того, установлено, что взрослым требуется меньше глюкозы на килограмм массы тела в минуту, чем детям в периоды интенсивного роста [27].

Несмотря на многолетние дискуссии, так и не было достигнуто консенсуса относительно преимуществ использования непрерывного энтерального питания по сравнению с прерывистым круглосуточным поступлением СКК [28, 29]. Некоторые клиницисты рекомендуют оставить это решение на усмотрение пациента [28], в то время как другие отмечают, что ввиду высокого уровня инсулина на фоне непрерывного кормления предпочтительнее использовать СКК [30].

Потребность в углеводах

Исторически сложилось так, что при БНГ количество углеводов в рационе не ограничивалось с целью поддержания эугликемии. В настоящее время известно: если общая энергия углеводов из СКК и пищи превышает используемую, гликоген будет продолжать накапливаться, что еще больше усугубит гепатомегалию. Важно отметить, что чрезмерное потребление углеводов также приводит к гиперинсулинемии, которая может вызвать рикошетную гипогликемию. Пациенты с БНГ, которые расходуют меньше энергии, чем потребляют, будут иметь избыточную массу тела, у них могут отмечаться резкие скачки уровня глюкозы в крови (т.н. «американские горки»), что способствует нарастанию гиперлипидемии,

повышению уровня печеночных трансминаз и развитию общей метаболической нестабильности. Таким образом, пациентам рекомендуется употреблять сложные углеводы вместо простых. Хотя никаких официальных исследований опубликовано не было, согласно данным Коннектикутского университета, рекомендуется употреблять не более 15 г общего количества углеводов за каждый основной прием пищи и только 5 г углеводов на каждый перекус [3].

A.I. Dagli и D.A. Weinstein [8] признали возможность избыточного употребления углеводов при кетотических формах БНГ. Согласно клиническим рекомендациям по БНГ III типа Американской коллегии медицинской генетики [7], для устранения гипогликемии таким пациентам необходима меньшая доза СКК в сравнении с БНГ I типа [31]. Для типов VI и IX углеводы должны составлять 45–50% от суточной нормы. Следует помнить, что основные метаболические потребности меняются с возрастом, поэтому поступление как углеводов, так и белков должно регулярно корректироваться [26]. Мониторинг уровня глюкозы и кетонов в крови необходим для определения оптимального баланса белка и СКК на любой стадии заболевания. Что касается БНГ типов 0 и XI, то литературные данные, рекомендуемые конкретное количество углеводов, отсутствуют.

Сырой кукурузный крахмал

В 1970-х гг. исследования были сосредоточены на поиске источников углеводов с медленным высвобождением, которые могли бы поддерживать нормальную концентрацию глюкозы у пациентов с БНГ более 3 ч. Были протестированы многочисленные крахмалы и углеводы, но наиболее эффективным оказался СКК [31], поскольку он имел ряд преимуществ перед другими видами крахмала и компонентами непрерывного питания. Так, применение СКК приводило к снижению концентрации инсулина — в отличие от непрерывного кормления [32]. В результате оказалось возможным использовать меньшие количества СКК, а дозы глюкозы, эквивалентные 5,3–7,6 мг/кг/мин, могли поддерживать эугликемию, в то время как непрерывное кормление требовало 8–10 мг/кг/мин для поддержания нормальных концентраций глюкозы. При этом было обнаружено, что прерывистый прием СКК снижает запасы гликогена [32].

СКК также обладает нейропротекторным действием в случае эпизодов гипогликемии. Отказ помпы или проблемы с зондом, особенно возникающие в момент высокого уровня инсулина, вызывают быстрое снижение концентрации глюкозы в крови. Кроме того, инсулин подавляет образование альтернативных видов энергии (т.е. кетонов и лактата) и таким образом создает предпосылки к возникновению судорог. Напротив, при применении СКК отмечается более медленная скорость снижения уровня глюкозы, а более низкие концентрации инсулина способствуют накоплению лактата при БНГ типа I, что позволяет избежать судорог и, соответственно, повреждения центральной нервной системы. При типах БНГ 0, III, VI, IX и XI, когда снижается уровень глюкозы, в результате окисления жирных кислот образуются кетоны, которые могут служить альтернативным источником энергии. Хотя другие формы крахмала усваиваются быстрее или медленнее, чем кукурузный, преимущество последнего состоит в том, что он наиболее точно соответствует основным метаболическим потребностям, и это

позволяет избежать избыточного накопления гликогена и возникновения гипогликемии [3].

СКК остается основой для поддержания эугликемии при БНГ, но режим его дозирования с годами изменился. Изначально предлагалось 2 варианта введения СКК: большие дозы 2 раза в день или 1,75 г/кг каждые 6 ч. Несмотря на то, что потребление СКК снижало риск летального исхода, улучшения метаболического контроля у пациентов не происходило [33]. В связи с этим была предпринята попытка добавления декстрозы к СКК, однако это только усилило выработку инсулина и привело к большей нестабильности состояния больных [34]. Также существовали опасения относительно способности пациентов и/или членов их семей придерживаться этого строгого режима ввиду специфических вкусовых качеств и недостаточной пищевой ценности СКК [35]. Ряд авторов считали дисбактериоз, низкий pH кишечника, а также кишечное воспаление непосредственными осложнениями диетотерапии с применением СКК [36]. Более поздние исследования продемонстрировали улучшение метаболического контроля при употреблении СКК каждые 3–5 ч [37]. При этом установлено, что увеличение дозы не продлевает продолжительность его действия на > 5 ч, а при интервальном дозировании СКК сверх этого порога происходит усиление контррегуляции, что приводит к повышению концентрации триглицеридов и лактата.

Несмотря на опасения по поводу возможного развития нутритивной недостаточности, вызванной серьезными диетическими ограничениями и зависимостью от крахмала [35], с 1990-х гг. стало широко применяться частое дневное введение СКК у детей с БНГ начиная с возраста 6–12 мес, поскольку у детей более младшего возраста отмечается недостаточная выработка панкреатической амилазы для переваривания СКК. Пероральное введение глюкозы младенцам в возрасте до 6 мес рекомендовалось каждые 1,5–2,5 ч [38, 39], в то время как пероральное введение СКК детям старшего возраста было показано 5–6 раз в сутки [40].

Нужно отметить, что чаще всего на практике СКК дозируют по объему (т.е. столовыми или мерными ложками), а не по весу, что приводит к отсутствию точности измерений, и в рекомендациях последних лет предпочтение отдается взвешиванию СКК на граммовых весах [41]. При БНГ крахмал смешивают с водой или другим напитком, не содержащим сахара, до полного растворения, а затем сразу же используют. Хранение разведенного СКК не допускается. Важно, что крахмал следует хранить в герметичном контейнере при комнатной температуре и употребить в течение 1 мес после открытия упаковки [3].

Регулярное титрование дозы СКК и оценка метаболического контроля необходимы как детям, так и взрослым в целях приспособления к изменяющимся метаболическим потребностям (половое созревание, физическая активность, интеркуррентные заболевания и др.). Также в будущем предстоит понять, влияет ли старение организма на дозировку СКК и метаболический контроль [3].

Кукурузный крахмал пролонгированного действия

Лечение традиционным СКК улучшило маркеры метаболического контроля у пациентов с БНГ всех типов, однако средняя продолжительность между приемами СКК составляла 4,25 ч, что требовало как минимум одного кормления в течение ночи [37]. В связи с этим актуальным являлся поиск крахмала с более медленной ско-

ростью всасывания, введение которого в рацион могло бы продлить период сна у людей с БНГ. Так, эффективность нового крахмала восковой (восковидной) кукурузы была продемонстрирована у пациентов с БНГ I типа [42]. Этот продукт значительно удлинял время эугликемии между ночными кормлениями, что снижало риск летального исхода, улучшало сон и качество жизни [43]. Крахмал восковой кукурузы пролонгированного действия одобрен к применению с 2009 г., однако нет единого мнения относительно возраста, с которого его следует назначать. Во многих странах он разрешен у детей с ≥ 2 лет, но в США — только с ≥ 5 лет [30, 44]. На сегодняшний день отсутствуют данные, демонстрирующие безопасность и эффективность пролонгированной формы СКК в когорте пациентов более раннего возраста. Единственное краткосрочное пилотное исследование показало отсутствие различий между обычным и восковидным СКК в отношении продолжительности поддержания эугликемии у детей в возрасте 3 и 4 лет [45]. Все пациенты с БНГ типов 0, III, VI и IX хорошо переносили крахмал восковой кукурузы, однако большинство субъектов с Ib типом, склонных к воспалительным заболеваниям кишечника, прекратили его прием в связи с усилением абдоминального болевого синдрома, метеоризма и диареи. Кроме того, выраженный вкус кукурузы и зернистая текстура также стали причинами прекращения использования восковидного СКК пациентами с разными типами БНГ [30, 44]. В Российской Федерации крахмал восковой кукурузы не входит в клинические рекомендации по ведению детей с БНГ, поэтому опыта применения его у российских пациентов не имеется [5].

Несмотря на то, что СКК с пролонгированным действием используется в клинической практике уже более 8 лет, рекомендации по его дозировке не опубликованы. Некоторые пациенты не могут переносить объем, необходимый для поддержания эугликемии в течение ночи, а вкус, консистенция, относительно высокая стоимость и сложности с приобретением этой формы крахмала продолжают вызывать проблемы. В связи с риском развития воспалительных заболеваний кишечника и возможной пищевой непереносимостью рекомендуется соблюдать осторожность при использовании крахмала восковой кукурузы при БНГ типа Ib [30]. На сегодняшний день имеется мало данных, демонстрирующих эффективность формы пролонгированного действия в дневное время [30, 46]. Поскольку потребность в энергии в течение дня выше, чем ночью, медленно высвобождаемый крахмал восковой кукурузы может усваиваться недостаточно быстро, чтобы удовлетворить дневные потребности.

Кетогенная диета

Кетогенные диеты в настоящее время широко используются при многих нарушениях обмена веществ [47]. Питание, содержащее низкое или нулевое количество углеводов, приводит к расщеплению жира с образованием кетонов как энергетической альтернативы недостатка глюкозы в энергетических циклах. Хотя при БНГ типа I рекомендуется ограниченное потребление углеводов, кетогенные диеты в данном случае демонстрируют неудовлетворительные результаты. Важно отметить, что БНГ I является гипокетотическим расстройством, предположительно, из-за подавления липолиза, индуцированного малонил-КоА [48, 49]. Использование кетогенных диет в популяции пациентов с БНГ типа Ia было связано с тя-

желой гипогликемией, неврологическими повреждениями и инсультами [3].

С другой стороны, в нескольких публикациях подчеркиваются положительные результаты применения как высокобелковых, так и кетогенных диет при лечении кетотических типов БНГ — 0, III, IV, VI, IX и XI [10, 50, 51]. Так, например, сообщалось о купировании кардиомиопатии и уменьшении выраженности гепатомегалии и миопатии [50]. Однако на сегодняшний день ни в одной публикации не определена оптимальная концентрация β -гидроксibuтирата при использовании кетогенной диеты. Кроме того, высокие концентрации кетонов также могут усугублять повышение концентраций печеночных трансаминаз в крови, задерживать рост и способствовать остеопорозу [3].

Потребность в белке

Понимание роли высокобелковой диеты при БНГ развивалось с годами. Так, J. Fernandes и F. Huijing [52] еще в 1968 г. выступали за частое кормление небольшими порциями пищи с высоким содержанием белка при БНГ типа III. Десять лет спустя J.V. Leonard и соавт. [53] описали диету с двойной возрастной нормой белка для предотвращения вторичных метаболических нарушений. Высказывалось мнение о возможности непрерывного энтерального питания с высоким содержанием белка [7, 54]. По данным клинических рекомендаций по ведению пациентов с БНГ III типа, необходимое количество белка составляет 3–4 г/кг массы тела [3]. Дотацию белка титруют, чтобы повлиять на мышечную симптоматику, снизить концентрацию креатинкиназы и нормализовать общие показатели состояния питания (общий белок и преальбумин). Критики высокого потребления белка выразили обеспокоенность по поводу влияния белка на функцию почек, но G.O. Okeschuku и соавт. [55] показали отсутствие значительных почечных осложнений, связанных с высоким потреблением белка при кетотических формах БНГ. Рекомендованное количество белка для типов 0, VI и IX составляет 2–3 г белка/кг массы тела/сут [56], а для БНГ типа XI — 2–2,5 г белка/кг/сут [57]. Белок служит альтернативным источником энергии, который уменьшает запасы гликогена и увеличивает концентрацию преальбумина [57].

Пищевые добавки

Ввиду дефицита важных нутриентов и витаминов, вызванного диетическими ограничениями, пациентам с БНГ показан регулярный прием поливитаминов и препаратов кальция, не содержащих сахара. При БНГ Ib рекомендована дотация витамина D для предотвращения остеопороза, витамина E — для поддержки образования и функционирования нейтрофилов [10, 58, 59]. При БНГ XI типа, помимо витамина D, часто требуется добавка фосфата и бикарбоната [13, 57].

Заключение

Специализированная диетотерапия способствовала тому, что БНГ, ранее считавшиеся смертельными заболеваниями, преобразовались в состояния с относительно положительным прогнозом [60]. Именно диетотерапия,

а не лекарственные средства остается основным методом лечения этой патологии. Ввиду редкости БНГ чрезвычайно актуальным является многоцентровое сотрудничество для наблюдения большей группы пациентов разных этнических принадлежностей. Обмен схемами лечения, дающими эффективные результаты, улучшит качество жизни и расширит объем знаний детей и взрослых, живущих с этими редкими заболеваниями. Кроме того, в современной России остро стоит проблема переживания людьми тяжелых хронических заболеваний как ситуаций, в которых они сталкиваются с необходимостью осознать себя в новом социальном и личностном качестве — «хронических больных» и «пациентов» внутри отечественной системы здравоохранения. Весьма важной составляющей благополучия пациента с тяжелой хронической патологией и членов его семьи является формирование правосознания в процессе социализации. Особенно это касается тех случаев, когда заболевание возникло в детстве. Нарушения соматического статуса существенно влияют на взаимоотношения между индивидуумом и обществом, формируя особую социальную ситуацию развития. Соответственно, создаются предпосылки для появления пациентских организаций, основная цель которых — защита прав пациентов, что очень актуально и для людей, страдающих БНГ. Не менее важную роль в обеспечении пациента квалифицированной медицинской помощью играет профессиональная компетентность медицинского работника, которая, в частности, должна предусматри-

вать стратегию партисипативности. Все вышесказанное позволит добиться лучших результатов лечения пациентов с БНГ, и поэтому дальнейшие работы должны идти в указанных направлениях.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.Н. Сурков — концепция работы, написание статьи, редактирование; А.А. Баранов — руководство написанием статьи, итоговое редактирование; А.Л. Аракелян — сбор данных, изучение и анализ информации, систематизация полученных результатов, итоговая переработка статьи; Е.Е. Бессонов — составление статьи, итоговая переработка статьи; Н.В. Журкова — концепция работы, редактирование; Д.А. Лабаш — анализ и систематизация полученных результатов; М.И. Ивардава — концепция работы, редактирование. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. von Gierke E. Hepato-nephromegalia glycogenica. *Beitr Path Anat.* 1929;82:497–513.
2. *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)*. Baltimore, MD: McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD); August 2019. Available online: <https://omim.org>. Accessed on August 30, 2023.
3. Ross KM, Ferrecchia IA, Dahlberg KR, et al. Dietary Management of the Glycogen Storage Diseases: Evolution of Treatment and Ongoing Controversies. *Adv Nutr.* 2020; 11(2):439–446. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz092>
4. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: современные представления (часть I) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 2. — С. 30–42. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.208> [Surkov AN. Glycogenosis in children: modern aspects (part I). *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2012;11(2):30–42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.208>
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н. и др. Ведение детей с гликогеновой болезнью (нозологические формы с поражением печени). Современные клинические рекомендации // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 4. — С. 303–317. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2159> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Surkov AN, et al. Management of Children with Glycogen Storage Disease (Liver Involvement Forms). Best Practice Guidelines. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2020;17(4):303–317. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2159>
6. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inheri Metab Dis.* 2016;39(5):697–704. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9932-2>
7. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med.* 2010;12(7):446–463. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181e655b6>
8. Labrador E, Weinstein DA. Glycogen storage disease type VI. In: *Gene Reviews [Internet]*. Adam MP, Pagon RA, Wallace SE, et al., eds. Seattle, WA: University of Washington, National Center for Biotechnology Information; 2009.
9. Bali DS, Goldstein JL, Fredrickson K, et al. Variability of disease spectrum in children with liver phosphorylase kinase deficiency caused by mutations in the PHKG2 gene. *Mol Genet Metab.* 2014;111(3):309–313. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.12.008>
10. Tsilianidis LA, Fiske LM, Siegel S, et al. Aggressive therapy improves cirrhosis in glycogen storage disease type IX. *Mol Genet Metab.* 2013;109(2):179–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.03.009>
11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н. и др. *Гликогеновая болезнь у детей: учебное пособие*. М.: — ПедиатрЪ; 2012. — 128 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Surkov AN, et al. *Glikogenovaya bolezni' u detei*: Study guide. Moscow, Pediatr; 2012. 128 p. (In Russ.)]
12. Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, Wolfsdorf J. Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia. *Mol Genet Metab.* 2005;87(4):284–288. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.10.006>
13. Santer R, Steinmann B, Schaub J. Fanconi–Bickel syndrome — a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med.* 2002;2(2):213–227. doi: <https://doi.org/10.2174/1566524024605743>
14. Сурков А.Н., Черников В.В., Силоян А.Л. Качество жизни как критерий оценки состояния здоровья детей с болезнями накопления гликогена // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2019. — Т. 98. — № 6. — С. 220–227. [Surkov AN, Chernikov VV, Silonyan AL. Quality of life as a criterion for assessing the health status of children with glycogen storage diseases. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2019;98(6):220–227. (In Russ.)]

15. Сурков А.Н., Черников В.В., Баранов А.А. и др. Результаты оценки качества жизни детей с печеночной формой гликогеновой болезни // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 4. — С. 90–94. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.759> [Surkov AN, Chernikov VV, Baranov AA, et al. Results of Life Quality Evaluation in Children with Hepatic Variant of Glycogen Disease. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2013;10(4):90–94. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.759>
16. Himwich HE, Baker Z, Fazekas JF. Respiratory metabolism of infant brain. *Am J Physiol*. 1939;125:601–606.
17. Schwartz R, Ashmore J, Renold AE. Galactose tolerance in glycogen storage disease. *Pediatr*. 1957;19(4 Pt 1):585–595.
18. Derks TGJ, Nemeth A, Adrian K, et al. Hepatic glycogen storage diseases: toward one global collaborative network. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2017;5(5):1–4. doi: <https://doi.org/10.1177/2326409817733009>
19. Sexton AW, Marchioro TL, Waddell WR. Liver deglycogenation after portacaval transposition. *Surg Forum*. 1964;15:120–122.
20. Starzl TE, Marchioro TL, Sexton AW, et al. The effect of portacaval transposition on carbohydrate metabolism: experimental and clinical observations. *Surgery*. 1965;57:687–697.
21. Riddell AG, Davies RP, Clark AD. Portacaval transposition in the treatment of glycogen storage disease. *Lancet*. 1966;2(7474):1146. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)90470-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)90470-3)
22. Starzl TE, Brown BI, Blanchard H, Brettschneider L. Portal diversion in glycogen storage disease. *Surgery*. 1969;65(3):504–506.
23. Folkman J, Philippart A, Tze WJ, Crigler J. Portacaval shunt for glycogen storage disease: value of prolonged intravenous hyperalimentation before surgery. *Surgery*. 1972;72(2):306–314.
24. Greene HL, Slonim AE, O'Neill JA Jr, Burr IM. Continuous nocturnal intragastric feeding for management of type I glycogen storage disease. *N Engl J Med*. 1976;294(8):1125–1129. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197602192940805>
25. Burr IM, O'Neill JA, Karzon DT, et al. Comparison of the effects of total parenteral nutrition compared to portacaval shunt on a patient with type I glycogen storage disease. *J Pediatr*. 1974;85(6):792–795. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(74\)80342-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(74)80342-2)
26. Bier DM, Leake RD, Haymond MW, et al. Measurement of “true” glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes*. 1977;26(11):1016–1023. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.26.11.1016>
27. Fernandes J, Leonard JV, Moses SW, et al. Glycogen storage disease: recommendations for treatment. *Eur J Pediatr*. 1988;147(3):226–228. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00442683>
28. Derks TGJ, Martens DH, Sentner CP, et al. Dietary treatment of glycogen storage disease type Ia: uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding? *Mol Genet Metab*. 2013;109(1):1–2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.02.005>
29. Phillips A. More questions: 10 years later from glycogen storage disease patient support groups in Europe. *Eur J Pediatr*. 2002; 161(Suppl 1):102–105. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02680005>
30. Ross KM, Brown LM, Corrado MM, et al. Safety and efficacy of chronic extended release cornstarch therapy for glycogen storage disease type I. *JIMD Rep*. 2015;26:85–90. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2015_488
31. Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB. Cornstarch therapy in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med*. 1984;310(3):171–175. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198401193100306>
32. Crigler JF, Folkman JI. Glycogen storage disease: new approaches to therapy. *Ciba Found Symp*. 1978;(55):331–351. doi: <https://doi.org/10.1002/9780470720363.ch17>
33. Rake J, Visser G, Labruno P, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I — European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002;161(Suppl 1): 112–119. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1016-7>
34. Wolfsdorf JI, Plotkin RA, Laffel LM, Crigler JF Jr. Continuous glucose for treatment of patient with type I glycogen-storage disease: comparison of the effects of dextrose and uncooked cornstarch on biochemical variables. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(6):1043–1050. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.6.1043>
35. Kishnani PS, Boney A, Chen YT. Nutritional deficiencies in a patient with glycogen storage disease type Ib. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22(7):795–801. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1005549823146>
36. Colonetti K, Bento dos Santos B, Nalin T, et al. Hepatic glycogen storage diseases are associated to microbial dysbiosis. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214582. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214582>
37. Weinstein DA, Wolfsdorf JI. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type Ia glycogen storage disease. *Eur J Pediatr*. 2002;161 Suppl 1: S35–S39. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1000-2>
38. Wolfsdorf JI, Holm IA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: phenotypic, genetic, and biochemical characteristics and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(4):801–823. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70103-1](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70103-1)
39. Weinstein DA, Koeberl DD, Wolfsdorf JI. Inborn errors of metabolism: type I glycogen storage disease. In: *National Organization of Rare Diseases Guide to Rare Disorders*. Gruson ES, ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 450–451.
40. Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(Suppl. 1): 15–21. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181818ea5>
41. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014;16(11):e1. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2014.128>
42. Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(5):1272–1276. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26352>
43. Rousseau-Nepton I, Huot C, Laforte D, et al. Sleep and quality of life of patients with glycogen storage disease on standard and modified uncooked cornstarch. *Mol Genet Metab*. 2018;123(3): 326–330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.09.003>
44. Ross KM, Brown LM, Corrado MM, et al. Safety and efficacy of long-term use of extended release cornstarch therapy for glycogen storage disease types 0, III, VI, and IX. *J Nutri Thera*. 2015;4(4): 137–142. doi: <https://doi.org/10.6000/1929-5634.2015.04.04.5>
45. Bhattacharya K, Orton RC, Qi X, et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(3):350–357. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0479-0>
46. Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr*. 2015;4(3):240–248. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2015.04.07>
47. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The ketogenic diet: a practical guide for pediatricians. *Pediatr Ann*. 2016;45(12):e446–e450. doi: <https://doi.org/10.3928/19382359-20161109-01>
48. Derks TGJ, van Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):537–543. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9811-2>
49. Ontko JA, Johns ML. Evaluation of malonyl-CoA in the regulation of long-chain fatty acid oxidation in the liver. Evidence for an unidentified regulatory component of the system. *Biochem J*. 1980; 192(3):959–962. doi: <https://doi.org/10.1042/bj1920959>
50. Valayannopoulos V, Bajiolle F, Arnoux JB, et al. Successful treatment of severe cardiomyopathy in glycogen storage disease type III with d,l-3-hydroxybutyrate, ketogenic and high-protein diet. *Pediatr Res*. 2011;70(6):638–641. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318232154f>

51. Sentner CP, Caliskan K, Vletter WB, Smit GP. Heart failure due to severe hypertrophic cardiomyopathy reversed by low calorie, high protein dietary adjustments in a glycogen storage disease type IIIa patient. *JIMD Rep.* 2012;5:13–16. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2011_111
52. Fernandes J, Huijing F. Branching enzyme-deficiency glycogenosis: studies in therapy. *Arch Dis Child.* 1968;43(229):347–352. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.43.229.347>
53. Leonard JV, Frances DE, Dunger DB. The dietary management of hepatic glycogen storage disease. *Proc Nutr Soc.* 1979;38(3):321–324. doi: <https://doi.org/10.1079/pns19790055>
54. Slonim AE, Coleman RA, Moses WS. Myopathy and growth failure in debrancher enzyme deficiency: improvement with high-protein nocturnal enteral therapy. *J Pediatr.* 1984;105(6):906–911. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(84\)80075-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(84)80075-x)
55. Okechuku GO, Shoemaker LR, Damska M, et al. Tight metabolic control plus ACE inhibitor therapy improves GSD I nephropathy. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(5):703–708. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0054-2>
56. Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2019;21(4):772–789. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0364-2>
57. Gupta N, Nambam B, Weinstein DA. Late diagnosis of Fanconi–Bickel syndrome: challenges with the diagnosis and literature review. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2016;4(6):1–6. doi: <https://doi.org/10.1177/2326409816679430>
58. Minarich LA, Silverstein J. Vitamin D update: shining light on the debate. *Contemp Pediatr.* 2011;28(3):46–55.
59. Melis D, Minopoli G, Balivo F, et al. Vitamin E improves clinical outcome of patients affected by glycogen storage disease type Ib. *JIMD Rep.* 2016;25:39–45. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2015_461
60. Damska M, Labrador EB, Kuo CL, Weinstein DA. Prevention of complications in glycogen storage disease type Ia with optimization of metabolic control. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(5):327–331. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12540>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сурков Андрей Николаевич, д.м.н. [*Andrej N. Surkov*, MD, PhD]; **адрес:** 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2 [**address:** 2 Abrikosovsky lane, 119991, Moscow, Russian Federation]; **e-mail:** surkov@gastrockb.ru, **eLibrary SPIN:** 4363-0200, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Баранов Александр Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Aleksandr A. Baranov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** baranov@pediatr-russia.ru, **eLibrary SPIN:** 3570-1806, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Аракелян Анна Леоновна [*Anna L. Arakelyan*, MD]; **e-mail:** a.silonyan@mail.ru, **eLibrary SPIN:** 4218-7060, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6837-9753>

Бессонов Евгений Евгеньевич [*Evgenij E. Bessonov*, MD]; **e-mail:** bessonov@gastrockb.ru, **eLibrary SPIN:** 2463-1374, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5549-857X>

Журкова Наталья Вячеславовна, к.м.н. [*Natal'ya V. Zhurkova*, MD, PhD]; **e-mail:** n1972z@yandex.ru, **eLibrary SPIN:** 4768-6310, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Лабаш Диана Ахмадовна [*Diana A. Labash*, MD]; **e-mail:** desyunya@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0009-8508-5245>

Ивардава Марика Индикоевна, к.м.н. [*Marika I. Ivardava*, MD, PhD]; **e-mail:** makussa@mail.ru, **eLibrary SPIN:** 4865-4688, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4669-9510>

Е.В. Фролова^{1, 2}, Э.Х. Самсоныя¹, С.И. Емельянов¹,
Д.Ю. Богданов¹, Р.А. Баширов²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

²Больница Центросоюза Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Гастростомия: Эволюция оперативной техники

В статье представлен анализ доступных на сегодняшний день данных о развитии и совершенствовании оперативной техники гастростомии. Подробно изложена эволюция оперативной техники гастростомии, описаны основные технические варианты формирования гастростомы посредством: «открытого» лапаротомного оперативного доступа, малоинвазивного лапароскопического оперативного доступа, эндоскопического оперативного доступа (чрескожная пункционная эндоскопическая гастростомия) и посредством методики чрескожной рентгенологической пункционной гастростомии. Описаны основные недостатки и технические трудности наложения гастростомы при применении различных методик оперативной техники. Представлены данные литературы о клинических результатах наложения гастростомы. Выделены и описаны варианты осложнений гастростомии, связанные как с техническими погрешностями в оперативной технике, так и непосредственно с функционированием самой гастростомы. В результате анализа литературных данных определено, что на сегодняшний день наиболее перспективной — технически и клинически эффективной — является оперативная техника и методика чрескожной пункционной эндоскопической гастростомии.

Ключевые слова: гастростома, оперативная техника, эндоскопическая гастростомия

Для цитирования: Фролова Е.В., Самсоныя Э.Х., Емельянов С.И., Богданов Д.Ю., Баширов Р.А. Гастростомия: эволюция оперативной техники. Вестник РАМН. 2023;78(4):356–362. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn7051>

356

Введение

Врачи различных специальностей как хирургическо-го, так и терапевтического профиля в клинической практике встречаются с тяжелообольными пациентами, нуждающимися в осуществлении нутритивной поддержки. Основную группу таких пациентов составляют больные с дисфагией различного генеза (неврологического, онкологического, посттравматического). Многочисленными исследованиями доказано, что адекватная нутритивная поддержка у тяжелообольных пациентов влияет на течение и исход заболевания, риски возникновения осложнений, длительность пребывания в стационаре, качество и продолжительность жизни [1].

Энтеральное питание — научно обоснованный процесс субстратного обеспечения организма необходимыми питательными веществами, вводимыми через желудок или тонкую кишку. При поддержке нутритивного статуса у тяжелообольных пациентов, в частности, с дисфагией предпочтение стоит отдавать именно энтеральному питанию, так как оно является более физиологичным по срав-

нению с парэнтеральным, не требует строгих стерильных условий, снижает риск бактериальной транслокации и бактериемии, а также обосновано экономически [2].

Энтеральное питание возможно проводить консервативно с применением зондового питания (назогастрального и назоэнтерального зонда) либо специальных хирургических вмешательств (гастростомии и еюностомии). В связи с наличием высоких рисков осложнений, таких как аспирация, носовые кровотечения, пролежни, трахеопищеводные свищи, катаральные, эрозивные и язвенные изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, кровотечения, при длительном — свыше 4 нед — применении зондового питания рекомендовано применение хирургических вмешательств с формированием гастростомы или еюностомы [2, 3].

В данной статье мы сделаем отсылку к истории развития гастростомии, рассмотрим ее различные методики и современный подход к формированию гастростомы у нуждающихся в ней пациентов.

Гастростомия (от др.-греч. γαστήρ — желудок и ὅρα — отверстие, проход) — хирургическая операция,

E.V. Frolova^{1, 2}, E.Kh. Samsonyan¹, S.I. Emelianov¹, D.Yu. Bogdanov¹, R.A. Bashirov²

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

²Centrosyuz Hospital of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Gastrostomy: Evolution of Surgical Techniques

Up to date data analysis of development and advance of gastrostomy surgical technique as well as its evolution are presented in details. Principal technical modalities of gastrostomy creation including laparotomy, miniminvasive laparoscopic approach, percutaneous endoscopic and percutaneous X-ray endoscopic gastrostomy are summarized alongside with their technical pitfalls and disadvantages. Clinical data of gastrostomy is imposed. Possible options of complications caused by technical drawbacks and functioning of gastrostomy are highlighted and described. Analysis of literature review allowed us make the conclusion of percutaneous endoscopic gastrostomy to be the most perspective from the technical and clinical efficacy point of view.

Keywords: gastrostomy, surgical technique, endoscopic gastrostomy

For citation: Frolova EV, Samsonyan EK, Emelianov SI, Bogdanov DY, Bashirov RA. Gastrostomy: Evolution of Surgical Techniques. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2023;78(4):356–362. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn7051>

закрывающаяся в образовании искусственного соустья полости желудка с окружающей средой через переднюю брюшную стенку для питания больного и/или проведения необходимых терапевтических мероприятий (декомпрессии, введения лекарственных средств, бужирования, лучевой терапии и т.д.) в связи с непроходимостью пищевода, обусловленной органическими или функциональными заболеваниями [4].

Эволюция оперативной техники и методик формирования гастростомы

История гастростомии берет свое начало в первой половине XIX в., когда в 1837 г. норвежским военным хирургом Кристианом Эгебергом была предложена идея наложения свища желудка для лечения пациента со стриктурой пищевода, однако сам К. Эгеберг никогда не выполнял эту операцию [5, 6]. Первые оперативные вмешательства с формированием гастростомы были выполнены на собаках русским хирургом, профессором Василием Александровичем Басовым, который по этому поводу в ноябре 1842 г. прочитал в Московском обществе испытателей природы свой знаменитый доклад «Замечания об искусственном пути в желудок животных», а в декабре того же года опубликовал результаты экспериментов и выводы из них в *Bulletin de la Société Imperiale des naturalistes de Moscou* в сборнике Дубовицкого «Записки по части врачебных наук».

Впервые операция гастростомии на человеке была выполнена 13 ноября 1849 г. в Страсбурге французским хирургом Жан-Жаком Эммануэлем Седилло, который прооперировал больного с раковой непроходимостью пищевода. Ж.-Ж.Э. Седилло ввел больному канюлю с широкими бортами через прокол желудочной стенки, но удержать ему ее не удалось, «ибо тяжесть желудка тотчас же увлекла ее в полость живота». Спустя час после операции пациент скончался вследствие осложнений [7]. Первый успешный опыт оперативного вмешательства с формированием гастростомы у человека был зарегистрирован в 1875 г. в Лондоне английским хирургом Сиднеем Джонсом — пациент скончался спустя 40 дней после операции [8]. Немного позднее, в 1876 г., французский хирург Верней произвел операционное вмешательство с формированием гастростомы пациенту с рубцовым сужением пищевода вследствие ожога, после которого пациент прожил 15 мес. и умер от туберкулеза легких [7].

В России первая гастростомия на человеке была выполнена в 1877 г. в Москве хирургом Владимиром

Федоровичем Снегиревым с неблагоприятным исходом. А в 1879 г. доктор медицины Николай Васильевич Склифосовский впервые в России провел успешную операцию гастростомии пациенту с раком пищевода [9].

Можно с уверенностью сказать, что как работы Н.И. Пирогова и Ф.И. Иноземцева по применению наркоза в хирургии и учение Д. Листера «об антисептическом методе в хирургической практике» открыли новую эру в развитии хирургии, так и опыты В.А. Басова открыли целую эпоху в желудочной хирургии.

Широкое использование гастростомии в практической медицине началось в 1891 г. после того, как О. Witzel предложил методику наложения гастростомии, которая заключалась в создании из передней стенки желудка косяго канала путем сшивания серозно-мышечными швами стенки желудка над резиновой трубкой-зондом диаметром 24–28 Fr (Fr — French = 0,33 мм) (рис. 1). Данная методика позволила создать относительно герметичный свищ, препятствующий вытеканию желудочного содержимого, что являлось одной из проблем при наложении гастростомы. Однако некоторые авторы отмечали такие недостатки методики О. Witzel, как: выпадение гастростомической трубки и трудности повторного ее введения (42,3%), при этом у 3,5% больных повторное введение трубки было невозможным, а 4,2% пациентов требовалась повторная операция; вытекание желудочного содержимого мимо трубки (35,2%); мацерация кожи вокруг гастростомы (17,6%); расхождение краев раны (7,7%) [4].

Более простой метод гастростомии путем формирования прямого канала в экспериментах на собаках был разработан в 1894 г. М. Stamm. Впервые данную методику на человеке выполнил Е.Ж. Senn в 1896 г., а в этом же году В. Kader выполнил схожую модификацию данной операции [11–13]. Методика формирования гастростомы по Stamm–Senn–Kader (по Stamm — в зарубежной литературе) заключается в образовании прямого гастростомического канала в просвет желудка путем наложения кисетного шва на переднюю стенку желудка, в центре которого делают отверстие и вставляют зонд, затем кисетный шов надежно завязывают вокруг зонда, следом накладывают второй кисетный шов на 1–1,5 см снаружи от первоначального шва и продвигают зонд внутрь желудка, завязывая второй кисетный шов, и инвертируют стенку желудка вокруг зонда, желудок затем подшивают к передней брюшной стенке (рис. 2).

При каждой из гастростомий — и по Witzel, и по Stamm–Senn–Kader, если пациент больше не нуждается в гастростоме, зонд удаляют и свищ обычно спонтанно

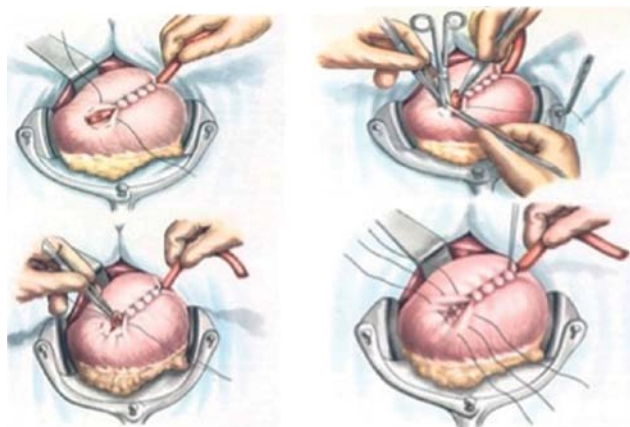


Рис. 1. Гастростомия по Witzel

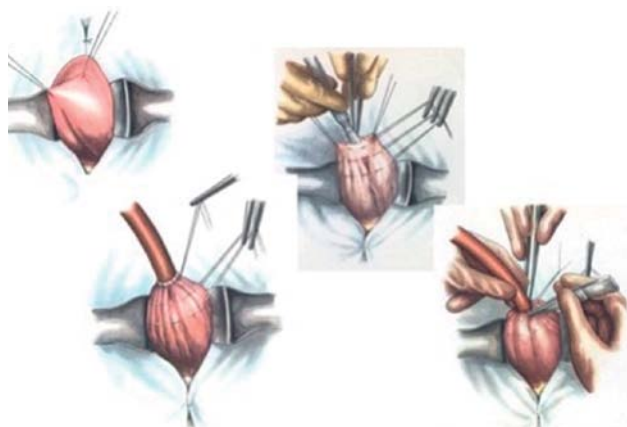


Рис. 2. Гастростомия по Stamm–Senn–Kader

закрывается в течение 24–48 ч. При этом нет необходимости в наложении швов или повторной операции [15].

Гастростомия путем формирования трубки из стенки желудка (трубчатая гастростома) была предложена в 1901 г. А. Dérage, это была первая постоянная хирургическая лапаротомная гастростома (ХЛГ). Впоследствии Janeway изменил технику (1913 г.), и она стала известна как гастростомия по Janeway или Dérage–Janeway. Техника данной гастростомии более сложная: из передней стенки желудка выкраивается четырехугольный лоскут с основанием у большой кривизны и свободным концом, обращенным к малой кривизне, затем стенки лоскута сшиваются в виде трубки, а дефект передней стенки желудка зашивают. Полученную трубку выводят на переднюю брюшную стенку и подшивают к париетальной брюшине, апоневрозу и коже. Таким образом формируется губовидный свищ, не требующий постоянного ношения трубки. С появлением надежных сшивающих аппаратов наложение трубчатой гастростомы стало гораздо проще, что позволяет также накладывать ее и лапароскопически.

В России новый способ наложения губчатой гастростомы предложил в 1934 г. советский хирург Г.С. Топровер. Данная методика, которая применяется до сих пор, и послужила основой для разработки большого количества модификаций. При гастростомии по Г.С. Топроверу переднюю стенку желудка выводят в виде конуса, на вершину конуса накладывают два шелковых шва-держалки. Ниже вершины конуса накладывают три кисетных шва на расстоянии 1,5–2,0 см один от другого. Не затягивая концы нитей кисета, вскрывают полость желудка на вершине конуса между держалками, вводят в отверстие резиновую дренажную трубку диаметром 1 см и нити наложенных кисетных швов последовательно затягивают. Таким образом, вокруг введенной трубки образуются три складки-клапана. Чтобы сохранить образовавшийся канал, конус желудка фиксируют к слоям разреза брюшной стенки: на уровне самого глубоко расположенного кисета стенку конуса фиксируют к париетальной брюшине, выше расположенный участок — к краям разреза прямой мышцы и самый верхний участок — к краям кожи. Остающиеся отверстия брюшины, мышцы и кожи последовательно ушивают (рис. 3). Трубку после окончания операции вынимают: образуется канал с клапанами и губовидный свищ [8].

Впоследствии было разработано множество модификаций существующих методик и предложены новые лапаротомные методики гастростомии, которые представлены в классификации, предложенной в 1967 г. В.И. Юхтиным [4].

1. Методики гастростомии, при которых передняя стенка желудка вытягивается в виде конуса в рану и подшивается к передней брюшной стенке. При этом образующийся канал желудочного свища выстлан на всем протяжении слизистой оболочкой желудка:
 - 1.1. Простое подшивание передней стенки желудка к брюшной стенке без образования жома (В.А. Басов, 1842 г.; Blondlot, 1843 г.; Sedillot, 1849 г.; Fenger, 1854 г., и др.).
 - 1.2. Использование в качестве сфинктера вокруг выведенной в рану передней стенки желудка прямой мышцы живота без апоневроза (Nacker, 1886 г.; Girard, 1888 г.).
 - 1.3. Проведение конуса желудка через косые каналы между мышцами, фасциями и под кожей для образования перегибов, сжимающих конус желудка в виде сфинктера (И.Ф. Сабанев, 1890; Hahn, 1890).

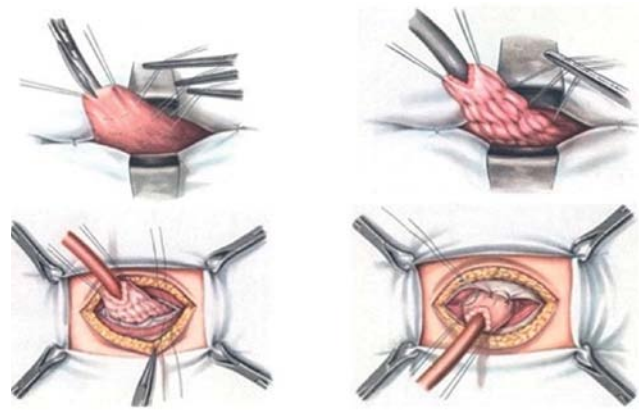


Рис. 3. Гастростомия по Топроверу

- 1.4. Образование заслонки в свище путем поворота конуса желудка вокруг своей оси (И.Т. Шевченко, 1950 г.; Ullman, 1894 г.; Souligoux, 1902 г.).
- 1.5. Формирование конуса из слизистой оболочки желудка с образованием жома из серозно-мышечных лоскутов передней стенки желудка (В.М. Воскресенский, 1939 г.).
- 1.6. Гофрирование конуса желудка путем наложения кисетных швов (Г.С. Топровер, 1934 г.; М.А. Благовещенский, 1950 г.; Glassman, 1939 г.).
- 1.7. Гофрирование конуса желудка с образованием апоневротического кольца (Ф.Н. Доронин, 1952 г.).
- 1.8. Гофрирование конуса желудка кисетными швами с образованием вокруг него мышечно-aponевротического жома из прямой мышцы живота и апоневроза (В.И. Юхтин, 1955 г.).
2. Методики гастростомии с формированием канала из передней стенки желудка, при которых канал свища выстлан серозной оболочкой и грануляционной тканью:
 - 2.1. Образование свищевого канала путем сшивания передней стенки желудка над резиновой трубкой, которая вводится в желудок и фиксируется в ране передней брюшной стенки (П.И. Дьяконов, Witzel, 1891 г.; Kocher, 1902 г.; Gernez и Но-Дас-Ди, 1930 г.).
 - 2.2. Формирование прямого канала путем инвагинации конуса желудка кисетными или узловыми швами (Stamm, 1894 г.; Senn, 1896 г.; Kader, 1896 г.; Fontan, 1896 г.; Hans, 1910 г.).
 - 2.3. Методика круговой инвагинации конуса желудка (К.П. Сапожков, 1945 г.).
 - 2.4. Методика вертикального инвагината (Л.В. Серебренников, 1949 г.).
3. Методики гастростомии с формированием канала свища из изолированного отрезка кишки, вшитого между желудком и кожей живота:
 - 3.1. Из отрезка тонкой кишки (Tavel, 1906 г.; Roux, 1907 г.; Wuiistein, Frangenheim, 1911 г.; Lexer, 1911 г.).
 - 3.2. Из отрезка ободочной кишки (Kelling, 1911 г.; Vuillet, 1911 г.).
4. Методики гастростомии, при которых из стенки желудка выкраиваются стебельчатые лоскуты и из них формируется трубчатый свищ:
 - 4.1. Формирование трубки из передней стенки желудка (Watsuji, 1899 г.; Depage, 1901 г.; Hirsch, 1911 г.; Janeway, 1913 г.; Quick и Martin, 1928 г.; Rheame, 1930 г.).

- 4.2. Формирование трубки из передней и задней стенок желудка по большой кривизне (Beck и Carrell, 1905 г.; Jianu, 1912 г.; Я.О.Гальперн, 1913 г., и др.).
- 4.3. Трубочко-клапанная методика наложения гастростомы (М.И. Трофимов, 1898 г.; Spivack, 1929 г.; Lowry и Sorenson, 1932 г., и др.).
5. Методики гастростомии, при которых канал желудочного свища выстилается кожным эпителием, окружающим вшитый в стенку желудка по методике Витцеля резиновый катетер:
 - 5.1. С использованием свободного кожного лоскута, взятого с бедра (Warath, 1911 г.).
 - 5.2. С использованием кожного лоскута на ножке вблизи раны брюшной стенки (Steward, 1918 г.; Stahnke, 1928 г.).

Современные методики гастростомии

В настоящее время существует более 100 различных модификаций ХЛГ, однако столь большое разнообразие лишь подчеркивает неудовлетворенность хирургов результатами из-за развития осложнений.

К основным и общим осложнениям ХЛГ относят:

- болевой синдром, мацерацию и нагноение кожи вокруг стомы, обусловленные истечением желудочного содержимого;
- несостоятельность швов;
- смещение и инфицирование гастростомической трубки, отхождение гастростомической трубки от передней брюшной стенки, которые возникают с развитием перитонита в 3,5–87% случаев при применении различных способов гастростомии;
- выраженную деформацию желудка;
- образование эвентрации;
- летальный исход [3, 10, 14].

Недостатки ХЛГ состоят в следующем: она является инвазивным хирургическим вмешательством с изначально повышенным риском осложнений и летальности; при ХЛГ после вмешательства у больных регистрируется более выраженный болевой синдром и более длительный послеоперационный период восстановления; операция обычно выполняется под общей анестезией (хотя может быть выполнена под седацией в комбинации с местной анестезией); экономически более затратна из-за потребности в операционной, анестезии и работе хирургической бригады [2, 14].

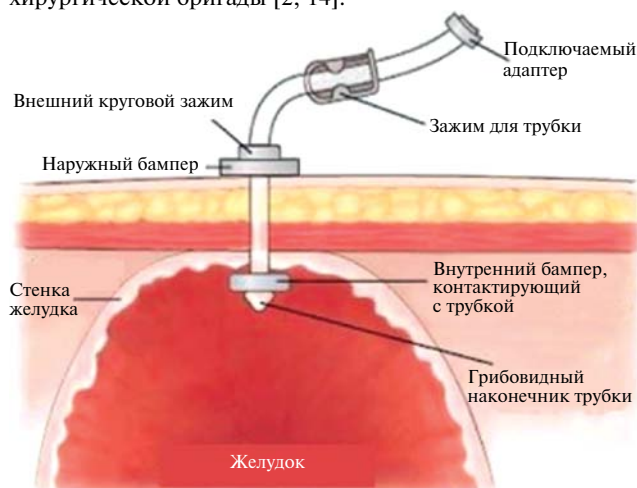


Рис. 4. Чрескожная пункционная эндоскопическая гастростомия после установки

С развитием хирургии стали применяться малоинвазивные эндовидеохирургические способы формирования гастростомы, одними из основных целей которых являлись снижение количества осложнений и поиск менее травматичных и технических более простых методик.

В 1978 г. И.М. Прудковым впервые была предложена оперативная техника лапароскопической гастростомии, а выполнена она была D.S. Reiner et al. в 1991 г. по методике Stamm. Однако данная оперативная техника не нашла широкого применения, что было закономерно связано с самой технологией выполнения лапароскопических гастростомий, требующей наложения и выполнения манипуляций в условиях пневмоперитонеума, что не всегда возможно у соматически ослабленных пациентов [10, 15, 16].

В настоящее время для обеспечения длительного энтерального питания (свыше 4 нед) во всем мире широко применяется методика чрескожной пункционной эндоскопической гастростомии (ЧПЭГ). Родоначальником данного метода является детский хирург M.W. Gauderer, которому в своей лечебной практике часто приходилось сталкиваться с молодыми пациентами с дисфагией, которым была показана ХЛГ для проведения длительного энтерального питания. Однако у данной группы пациентов, особенно у детей с повреждением мозга, отмечался высокий риск осложнений после лапаротомии и анестезии. В ходе своей работы M.W. Gauderer пришел к выводу, что выполнение гастростомии можно осуществить более просто и безопасно при соблюдении следующих условий: должны осуществляться контроль над местом размещения зонда в желудке, защита окружающих органов от случайного повреждения и надежное приближение передней стенки желудка к передней брюшной стенке [3, 17].

Впервые ЧПЭГ была выполнена 12 июня 1979 г. M.W. Gauderer и хирургом-эндоскопистом J.L. Ponsky ребенку в возрасте 4,5 мес. с дисфагией неврологической этиологии. Интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений отмечено не было, однако через 3 нед. наблюдалась миграция зонда из желудка, обусловленная использованием тонкого зонда (12 Fg — 4 мм в диаметре) с дистальным концом в виде грибка, а также, вероятнее всего, применением чрезмерной силы при подтягивании передней стенки желудка к передней брюшной стенке. В дальнейшем M.W. Gauderer усовершенствовал зонд, добавив внутренний ограничитель, а также избегал чрезмерного давления на ткани между внутренним и наружным ограничителями, используя при этом более толстые зонды (16 Fg — 5,3 мм в диаметре) [3, 17] (рис. 4).

В оперативной технике ЧПЭГ принципиально различают два варианта выполнения манипуляций — «на себя» (pull) и «от себя» (push).

Техника ЧПЭГ «на себя» (pull) по Gauderer–Ponsky является самой часто применяемой в современной практике и включает в себя следующие оперативные этапы:

- 1) посредством диафаноскопии при выполнении эзофагогастроуденоскопии выявляется наиболее яркая точка на передней брюшной стенке и определяется точное место установки гастростомы;
- 2) на передней брюшной стенке в определенной точке производится разрез кожи диаметром 7–8 мм (на 1–2 мм больше диаметра гастростомической трубки);
- 3) под эндоскопическим контролем выполняется чрескожная пункция передней стенки желудка с помощью пункционной иглы со стилетом;

- 4) через пункционную иглу в просвет желудка проводится специальная нить (петлевой проводник);
- 5) проводник захватывается эндоскопической петлей или биопсийными щипцами, проведенными через канал эндоскопа, и выводится вместе с эндоскопом наружу через пищевод и ротовую полость;
- 6) к дистальному концу проводника фиксируется гастростомическая трубка, которая при помощи тракции за дистальный конец проводника низводится в желудок, а далее на переднюю брюшную стенку;
- 7) после установки гастростомическая трубка фиксируется при помощи антибампера и накладывается асептическая повязка.

Впоследствии ЧПЭГ вызвала большой интерес среди практикующих специалистов, что способствовало развитию модификаций оригинальной техники «на себя» (pull) по Gauderer–Ponsky. Так, в 1983 г. В.А. Sacks et al. предложили технику «от себя» (push), известную как методика Sacks–Vine [18]. В 1984 г. Т.Р. Russell et al. модифицировали технику ЧПЭГ «от себя» (push) с применением интродьюсера, используя модифицированную технику Seldinger для установки подключичного катетера в центральную вену [19]. Техника ЧПЭГ «от себя» по Russell часто упоминается в медицинской литературе как техника «от себя», таким образом, ее можно легко спутать с техниками по Russell и по Sacks–Vine, хотя они являются принципиально разными [3].

В 1987 г. Т.К. Wu et al. модифицировали технику ЧПЭГ «от себя» по Russell. Она заключалась в том, что перед проведением интродьюсера — дилатора чрескожно через брюшную стенку и желудок под эндоскопическим контролем вводят специальную иглу, через которую проводят устройство, представляющее собой фиксированную Т-клемму на конце нейлоновой нити. Затем Т-клемма проталкивается из иглы внутренней канюлей, оставляя ее свободной в просвете желудка. Т-клеммы помещают в 3–4 точки вокруг намеченного участка установки гастростомического зонда и затем фиксируют на поверхности брюшной стенки, совмещая переднюю стенку желудка с брюшной стенкой [20].

Принципиальное отличие применяемой в настоящее время методики «от себя» (push) заключается в том, что гастростомическая трубка вводится по проводнику в желудок через переднюю брюшную стенку под контролем гастроскопа, а не протягивается через ротоглотку в желудок и выводится через его стенку на переднюю брюшную стенку, как при методике «на себя» (pull) по Gauderer–Ponsky.

М.В. Gauderer продолжал работать и совершенствовать предложенную им и доктором J.L. Ponsky технику формирования гастростомы «на себя», и в 1984 г. он вместе с соавторами предложил устройство, разработанное для установки в сформировавшийся свищ желудка, которое получило название «желудочная кнопка». Это устройство представляло собой короткую силиконовую самоудерживающуюся трубку с дистальным кончиком в виде «грибка» или баллона с односторонним клапаном, который предотвращал подтекание желудочного содержимого из желудка [17].

В 1993 г. D.R. Ferguson et al. сообщили о применении устройства «one-step button», которое является «желудочной кнопкой» и устанавливается первоначально при ЧПЭГ [21]. Модификации данного устройства применяются в практике и упоминаются в современной русскоязычной литературе как низкопрофильная гастростомическая трубка, которая может быть использована

как для первичной установки ЧПЭГ, так и для вторичной, в уже сформированный гастростомический канал. Низкопрофильный дизайн делает трубку незаметной под одеждой, что очень комфортно для пациента и позволяет повысить качество жизни.

Появление и развитие ЧПЭГ способствовало возникновению неэндоскопических методов выполнения чрескожной гастростомии. В 1981 г. R.V. Preshaw впервые описал технику чрескожной рентгеновской гастростомии [22], затем подобные методы были описаны с использованием ультразвука и компьютерной томографии (КТ) [3, 23]. При всех этих методах оперативная техника гастростомии включает установку назогастрального зонда и инсуффляцию в желудок 500 мл воздуха при рентгеноскопии/КТ или введение воды при использовании ультразвука с применением техники, используемой при ЧПЭГ «от себя». Однако данные методики не нашли широкого применения в практике по ряду причин, таких как: ограничение визуального контроля — невозможность оценить внутрижелудочную патологию, что возможно при ЧПЭГ, невозможность оценить интраабдоминальную патологию, что можно при ХЛГ; ограничение в возможности безопасного совмещения стенки желудка с брюшной стенкой; использование зондов меньшего диаметра, что повышает риски обтурации; лучевая нагрузка на пациента и медицинский персонал при установке рентгеновской гастростомы или под контролем КТ. Однако данные методики могут быть применены у пациентов, которым невозможно выполнить ЧПЭГ или ХЛГ [3, 14].

Несмотря на то что установка ЧПЭГ — малоинвазивная процедура, как и любое хирургическое вмешательство, она может быть сопряжена с различного рода осложнениями. По данным различных авторов, уровень осложнений, ассоциированных с установкой ЧПЭГ, варьируется в среднем от 8 до 30%. Уровень смертности при установке ЧПЭГ составляет около 7%, а уровень 30-дневной смертности — в среднем 6,7–26%, что в основном связано с тяжелой сопутствующей патологией у пациентов [2, 6].

Все осложнения ЧПЭГ можно разделить на две основные группы:

- 1) интраоперационные — связанные с нарушениями оперативной техники при проведении процедуры установки ЧПЭГ (повреждения внутренних органов, аспирация, кровотечение, пневмоперитонеум) [24–26];
- 2) послеоперационные — связанные в том числе с использованием гастростомы и уходом за ней (раневая инфекция/абсцесс, некротизирующий фасциит, бампер-синдром, кровотечение и изъязвление в желудке и двенадцатиперстной кишке, обструкция выходного отдела желудка, гастропарез и кишечная непроходимость, парастоматическая недостаточность, смешение/обструкция гастростомы, аспирационная пневмония, отсевы опухоли по стоме, заворот кишки (чаще у детей), подтекание вокруг стомы) [2, 26–29].

В 2021 г. Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) опубликовало рекомендации, в которых отмечается целесообразность применения чрескожной гастростомии (основной доступ) и еюностомии (по показаниям) у пациентов, нуждающихся в длительном энтеральном питании.

Для снижения рисков осложнений ESGE рекомендует следовать следующим основным принципам:

- индивидуальный подход к каждому конкретному пациенту;

- выбор более подходящей методики размещения ЧПЭГ у конкретного пациента (в стандартных ситуациях предпочтительнее методика «на себя»);
- профилактические мероприятия, направленные на снижение рисков инфицирования гастростомы (внутривенное введение профилактической разовой дозы антибиотика) и рисков кровотечения (контроль показателей коагулограммы и МНО);
- контроль размещения ЧПЭГ (Rn-графия, pH-тестирование аспирата);
- своевременное начало энтерального питания через гастростомическую трубку (через 3–4 ч после неосложненного размещения гастростомической трубки);
- ежедневная мобилизация трубки (умеренный толчок внутрь и вращение);
- позиционирование бапера гастростомической трубки на 1–2 см от брюшной стенки.

Подобные рекомендации, учитывающие особенности не только оперативной техники при наложении гастростомы, но и ведения пациентов в клинике после самой процедуры, позволяют снизить риск осложнений при установке ЧПЭГ [30, 31].

Заключение

Подводя итог проведенному анализу литературы, можно констатировать, что начиная с XIX в. оперативная техника формирования гастростомы претерпела большие изменения — от открытых операций посредством лапаротомного оперативного доступа до малоинвазивных методик с применением эндовидеохирургических технологий с использованием лапароскопического и эндоскопического оперативного доступа.

В настоящее время наиболее оптимальной техникой формирования гастростомы является методика ЧПЭГ, которая характеризуется низкой степенью травматичности, относительно проста в техническом исполнении, сопряжена с меньшими рисками осложнений и позволяет значительно повысить качество жизни пациентов. Существующая вариантность оперативной техники наложения гастростомы требует дальнейшего изучения возможностей адаптации оперативной техники с учетом индивидуального подхода к каждому пациенту при сохранении безопасности технических манипуляций для пациента и обеспечении клинической эффективности.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Е.В. Фролова — сбор, обработка и систематизация материала, написание статьи; Э.Х. Самсонов — систематизация материала, редактирование статьи; С.И. Емельянов — редактирование статьи, одобрение направления рукописи на публикацию; Д.Ю. Богданов — концепция и дизайн поисково-аналитической работы, редактирование статьи; Р.А. Баширов — сбор и обработка материала, написание статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr.* 2006;25(2): 260–274. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.007>
- Павлов И.А., Шумкина Л.В., Шишин К.В., и др. *Перкутанная гастростомия под эндоскопическим контролем*. Методические рекомендации № 110. — М., 2020. — С. 21. [Pavlov IA, Shumkina LV, Shishin KV, i dr. *Perkutannaya gastrostomiya pod endoskopicheskim kontrolem*. Metodicheskie rekomendacii № 110. Moscow; 2020. S. 21. (In Russ.)]
- Вахонин А.Ю. *Чрескожная эндоскопическая гастростомия: показания, техника выполнения, осложнения*: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 129 с. [Vahonin AYU. *Chreskozhnaya endoskopicheskaya gastrostomiya: pokazaniya, tekhnika vypolneniya, oslozhneniya*: dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2009. S. 129. (In Russ.)]
- Юхтин В.И. *Гастростомия*. — М.: Медицина, 1967. — 156 с. [Yuhtin VI. *Gastrostomiya*. Moscow: Medicina; 1967. 156 s. (In Russ.)]
- Бондаренко С.Б., Котловский А.М., Шароев Т.А., и др. Применение пункционной гастростомии у детей // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2015. — Т. 5. — № 1. — С. 93–97. [Bondarenko SB, Kotlovsky AM, Sharoev TA, et al. The use of puncture gastrostomy among children. *Rossiiskiy vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* = *The Russian Bulletin of Children's Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2015;5(1):93–97. (In Russ.)]
- Гавшук М.В., Гостимский А.В., Завьялова А.Н., и др. Эволюция гастростомы в паллиативной медицине // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. — 2018. — Т. 4. — № 64. — С. 232–236. [Gavshchuk MV, Gostimsky AV, Zavyalova AN, et al. Evolution of gastrostomy in palliative medicine. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii* = *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;4(64): 232–236. (In Russ.)]
- Юдин С.С. *Этотоды желудочной хирургии*. — М.: Медгиз, 1955. — С. 9–11. [Yudin SS. *Etyudy zheludochnoi hirurgii*. Moscow: Medgiz; 1955. S. 9–11. (In Russ.)]
- Островерхов Г.Е., Бомаш Ю.М., Лубоцкий Д.Н. *Оперативная хирургия и топографическая анатомия*: учебник для студентов медицинских вузов. — 6-е изд. — М.: Медицинское информационное агентство, 2021. — 585 с. [Ostroverhov GE, Bomash YuM, Lubockij DN. *Operativnaya hirurgiya i topograficheskaya anatomiya*: uchebnik dlya studentov medicinskih vuzov. 6-e izd. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2021. 585 s. (In Russ.)]
- Пашков К.А. *Развитие важнейших направлений в медицине России второй половины XIX века*: учебно-метод. пособие, 2004 // сайт «История медицины» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Available from: historymed.ru
- Мумладзе Р.Б., Розиков Ю.Ш., Деев А.И., и др. Чрескожная эндоскопическая гастростомия как современный метод обеспечения энтерального питаниям // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2011. — Т. 6. — № 1. — С. 67–73 [Mumladze RB, Rozikov YuSh, Deyev AI, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy as up-to-date method of providing enteral nutrition. *Bashkortostan Medical Journal*. 2011;6(1): 67–73. (In Russ.)]

11. Magowska A. Surgery, Fame, and Misfortune: The Life of Bronisław Kader. *World J Surg.* 2012;36(8):1998–2002. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1588-y>
12. Minard G. The history of surgically placed feeding tubes. *Nutr Clin Pract.* 2006;21(6):626–633. doi: <https://doi.org/10.1177/0115426506021006626>
13. Senn EJ. Gastrostomy by a circular valve method. *The Journal of the American Medical Association.* 1896;1–11.
14. Vanek VW. Ins and outs of enteral access. Part 2: Long-term enteral access — esophagostomy and gastrostomy. *Nutr Clin Pract.* 2003;18(1):50–74. doi: <https://doi.org/10.1177/011542650301800150>
15. Лященко Ю.Н. Энтеральное питание: история, современное состояние и перспективы развития. Ч. 1. История энтерального питания // *Клиническое питание.* — 2004. — № 3. — С. 38–40. [Lyashchenko YuN. Enteral'noe pitanie: istoriya, sovremennoe sostoyaniye i perspektivy razvitiya. Ch. 1. Istoriya enteral'nogo pitaniya. *Klinicheskoe pitanie.* 2004;3:38–40. (In Russ.)]
16. Reiner DS, Leitman IN, Ward RJ. Laparoscopic Stamm gastrostomy with gastrostomy. *Surg Laparosc Endosc.* 1991;1(3):189–192.
17. Gauderer M. Twenty years of percutaneous endoscopic gastrostomy: origin and evolution of a concept and its expanded applications. *Gastrointest Endosc.* 1999;50(6):879–883. doi: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(99\)70186-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(99)70186-0)
18. Edmonson JM. History of the instruments for gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1991;37(2Suppl):S27–S56. doi: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(91\)70910-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(91)70910-3)
19. Russell TR, Brotman M, Norris F. Percutaneous gastrostomy. A new simplified and cost-effective technique. *Am J Surg.* 1984;148(1): 132–137. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(84\)90300-3](https://doi.org/10.1016/0002-9610(84)90300-3)
20. Wu TK, Pietrocola D, Welch HF. New method of percutaneous gastrostomy using anchoring devices. *Am J Surg.* 1987;153(2): 230–232. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(87\)90821-x](https://doi.org/10.1016/0002-9610(87)90821-x)
21. Ferguson DR, Harig GM, Kozarek RA, et al. Placement of a feeding button (“one-step button”) as the initial procedure. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(4):501–504.
22. Preshaw RM. A percutaneous method for inserting a feeding gastrostomy tube. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;152(5):658–660.
23. Sanchez RB, van Sonnenberg E., D’Agostino HB, et al. CT guidance for percutaneous gastrostomy and gastroenterostomy. *Radiology.* 1992;184(1):201–205. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.184.1.1609080>
24. Frigal-Ruiz AB, Lucendo AJ. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. *Gastroenterol Nurs.* 2015;38(5):354–366. doi: <https://doi.org/10.1097/SGA.000000000000150>
25. Luman W, Kwek KR, Loi KL, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy indications and outcome of our experience at the Singapore General Hospital. *Singapore Med J.* 2001;42(10):460–465.
26. Rahnama-Azar AA, Rahnamaiazar AA, Naghshizadian R, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy: Indications, technique, complications and management. *World J Gastroenterol.* 2014;20(24):7739–7751. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7739>
27. Bechtold ML, Matteson ML, Choudhary A, et al. Early versus delayed feeding after placement of a percutaneous endoscopic gastrostomy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2919–2924. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02108.x>
28. Cyrany J, Rejchrt S, Kopacova M, et al. Buried Bumper Syndrome: A Complication of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. *World J Gastroenterol.* 2016;22(2):618–627. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.618>
29. Vincenzi F, De Caro G, Gaiani F, et al. Risk of Tumor Implantation in Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in the Upper Aerodigestive Tumors. *Acta Biomed.* 2018;89(8-S):117–121. doi: <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7894>
30. Arvanitakis M, Gkolfakis P, Despott EJ, et al. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients. Part 1: Definitions and indications. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021;53(1):81–92. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1303-7449>
31. Arvanitakis M, Gkolfakis P, Despott EJ, et al. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients. Part 2: Peri- and post-procedural management. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021;53(2):178–195. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1331-8080>

362

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Самсонов Эдгар Хажикович, к.м.н., доцент [*Edgar Kh. Samsonyan*, MD, PhD, Assistant Professor]; адрес: 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4 [address: 4 Dolgorukovskaya str., 127006, Moscow, Russian Federation]; e-mail: edgar_le4@mail.ru, SPIN-код: 5145-3493, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7984-6559>

Фролова Екатерина Владимировна, врач-эндоскопист [*Ekaterina V. Frolova*, MD]; e-mail: cherrykate@bk.ru, SPIN-код: 3820-2231, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0498-6674>

Емельянов Сергей Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Sergey I. Emelyanov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: prof-emelyanov@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2575-1842>

Богданов Дмитрий Юрьевич, д.м.н., профессор [*Dmitriy Yu. Bogdanov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: dbogdanov@yandex.ru, SPIN-код: 9272-7713, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0631-5487>

Баширов Рамиль Азер Оглы, к.м.н. [*Ramil A. Bashirov*, MD, PhD]; e-mail: beshirov@hotmail.com, SPIN-код: 3504-6997, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1779-6004>

В.Г. Акимкин, К.Ф. Хафизов, Д.В. Дубоделов,
Е.М. Воронин, А.С. Черкашина, С.В. Углева,
Д.В. Стратулат, А.А. Самсонов

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии,
Москва, Российская Федерация

Молекулярно-генетический мониторинг и технологии цифровой трансформации в современной эпидемиологии

Пандемия новой коронавирусной инфекции явилась серьезным вызовом для системы здравоохранения всех стран. Так, по состоянию на май 2023 г. в мире зарегистрировано 766 млн подтвержденных случаев заболевания и более 6,9 млн случаев смерти. В Российской Федерации зарегистрировано более 22 млн случаев заболевания и 398 тыс. летальных случаев от новой коронавирусной инфекции. Быстро меняющаяся эпидемиологическая ситуация обусловила потребность в систематизации материала для проведения аналитической работы. Стала очевидной необходимость создания специальных инструментов для агрегации массива разнородной информации. Высокая скорость накопления мутаций в геноме возбудителя сделала необходимым изучение циркулирующих геновариантов как с позиции ускользания их от постморбидного и поствакцинального иммунитета, так и с точки зрения особенностей эпидемического процесса, вызванного отдельными вариантами вируса, и их значимости для практического здравоохранения и организации противоэпидемических мероприятий. Значительная разнородность субъектов Российской Федерации по плотности населения, географическим и экономическим условиям обусловила необходимость организации работы по осуществлению постоянного молекулярно-генетического мониторинга изменчивости возбудителя COVID-19. Активное развитие вычислительных технологий и задачи, возникшие перед системой эпидемиологического надзора в период пандемии COVID-19, сформировали предпосылки к стремительному развитию процесса цифровой трансформации в эпидемиологии. На базе ЦНИИЭ были созданы три платформы — российская система агрегации данных VGARus, SOLAR и аналитическая платформа для анализа эпидемиологической обстановки по новой коронавирусной инфекции на базе программы Superset, которые явились основными инструментами эпидемиологического мониторинга новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: эпидемиология, SARS-CoV-2, COVID-19, секвенирование, молекулярно-генетический мониторинг, VGARus, SOLAR, аналитическая платформа

363

Для цитирования: Акимкин В.Г., Хафизов К.Ф., Дубоделов Д.В., Воронин Е.М., Черкашина А.С., Углева С.В., Стратулат Д.В., Самсонов А.А. Молекулярно-генетический мониторинг и технологии цифровой трансформации в современной эпидемиологии. Вестник РАМН. 2023;78(4):363–369. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13672>

V.G. Akimkin, K.F. Khafizov, D.V. Dubodelov, E.M. Voronin, A.S. Cherkashina,
S.V. Ugleva, D.V. Stratulat, A.A. Samsonov

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Molecular Genetic Monitoring and Digital Transformation Technologies in Modern Epidemiology

The pandemic of a new coronavirus infection has become a serious challenge for the health system of all countries, so as of May 2023, 766 million confirmed cases of the disease and more than 6.9 million deaths have been registered in the world. More than 22 million cases and 398 thousand deaths from a new coronavirus infection have been registered in the Russian Federation. The rapidly changing epidemiological situation necessitated the systematization of the material for analytical work. The need to create special tools for aggregating an array of heterogeneous information has become obvious. The high rate of accumulation of mutations in the genome of the pathogen made it necessary to study circulating genovariants both from the standpoint of their escape from postmorbid and postvaccinal immunity, and from the point of view of the characteristics of the epidemic process caused by individual variants of the virus and their significance for practical health care and the organization of antiepidemic measures. The significant heterogeneity in terms of population density, geographical and economic conditions of the constituent entities of the Russian Federation necessitated the organization of work on the implementation of continuous molecular genetic monitoring of the variability of the COVID-19 pathogen. The active development of computing technologies and the challenges faced by the epidemiological surveillance system during the COVID-19 pandemic created the prerequisites for the rapid development of the process of digital transformation in epidemiology. Three platforms were created on the basis of Central Research Institute of Epidemiology — the Russian data aggregation system VGARus, SOLAR and an analytical platform for analyzing the epidemiological situation regarding the new coronavirus infection based on the Superset program, which were the main tools for epidemiological monitoring of the new coronavirus infection.

Keywords: epidemiology, SARS-CoV-2, COVID-19, sequencing, molecular genetic monitoring, VGARus, SOLAR, analytical platform

For citation: Akimkin V.G., Khafizov K.F., Dubodelov D.V., Voronin E.M., Cherkashina A.S., Ugleva S.V., Stratulat D.V., Samsonov A.A. Molecular Genetic Monitoring and Digital Transformation Technologies in Modern Epidemiology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(4):363–369. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13672>

В конце декабря 2019 г. ВОЗ проинформировала общественность о вспышке «неизвестной пневмонии» в Китае в г. Ухань, а уже 11 марта 2020 г. активное распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 получило статус пандемии. На сегодняшний день в мире зарегистрировано более 766 млн случаев заболевания и более 6,9 млн смертельных исходов. В Российской Федерации зарегистрировано более 22 млн случаев заболевания и более 398 тыс. летальных исходов [1]. Основными научными инструментами эпидемиологического надзора за распространением инфекции и оценки ее масштабов являются молекулярно-генетический мониторинг и технологии цифровой трансформации [2, 3].

Молекулярно-генетический мониторинг вирусных возбудителей — важное научное направление в управлении эпидемическим процессом в современных условиях [4]. Молекулярно-генетические исследования позволяют выявлять изменения в геномах вирусов, идентифицировать и классифицировать различные варианты (штаммы), а также оценивать их патогенность и трансмиссивность. Эти научные данные могут быть использованы для разработки новых диагностических наборов и современных вакцин, а также для определения оптимальных стратегий противодействия эпидемиям [5].

В случае COVID-19 молекулярно-генетический мониторинг вируса стал особенно важным направлением эпидемиологических исследований, так как это дало возможность устанавливать связи между циркулирующими геновариантами вируса и особенностями проявления эпидемического процесса. Эта информация позволила лучше понимать факторы риска распространения инфекции и разрабатывать более эффективные меры по ее контролю и предотвращению.

При этом постоянное снижение затрат на секвенирование ДНК и применение современных программных продуктов открывают новые возможности для создания и анализа баз данных о геномах вирусов [6]. Эти базы данных могут быть использованы для выявления динамики и масштабов распространения инфекции, оценки влияния демографических и социальных факторов, а также для моделирования и прогнозирования развития эпидемического процесса. Это позволяет разрабатывать более эффективные стратегии борьбы с инфекционными болезнями. Следует отметить, что ранее подобные объемы аналитических данных, методики и подходы в борьбе с эпидемиями инфекционных болезней никогда не использовались.

Активное развитие вычислительных технологий и задачи, возникшие перед системой эпидемиологического надзора в период пандемии COVID-19, создали предпосылки к стремительному развитию процесса цифровой трансформации в эпидемиологии.

Цифровая трансформация включает в себя такие основные понятия и технологические векторы, как [7, 8]:

- BIG DATA (BD) [9, 10];
- искусственный интеллект (ИИ; artificial intelligence — AI) [11];
- эластичные облачные решения (достаточно дешевые и неограниченные возможности вычисления данных любых объемов и их хранение) [12].

Важной составляющей цифровой трансформации является ИИ. Наиболее употребимыми на сегодня методами ИИ выступают машинное обучение (МО) и нейронные сети (НС) [13].

В настоящее время во ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт Эпидемиологии» Роспотреб-

надзора (ЦНИИ Эпидемиологии) в научной и практической работе используются все указанные составляющие цифровой трансформации. Ключевым требованием цифровой трансформации в эпидемиологии является сочетание междисциплинарных навыков и знаний квалифицированных специалистов в области эпидемиологии, прикладной математики, биоинформатики, физики, химии, биологии и других смежных наук.

Технологической основой для использования современных методов работы с большими объемами данных являются разработанные в ЦНИИ Эпидемиологии три программные платформы.

1. Национальная платформа агрегирования данных о геномах вирусов SARS-CoV-2 VGARus. Платформа разработана с использованием современных ИТ-технологий (в том числе Redis, PostgreSQL, Elastic Search) и размещена в сертифицированном и защищенном центре обработки данных. При развертывании платформы применяются лучшие практики CI/CD.
2. Платформа мониторинга и анализа сведений о результатах исследований населения Российской Федерации на наличие возбудителя новой коронавирусной инфекции SOLAR. Платформа использует методы обработки структурированных данных больших объемов для получения воспринимаемого человеком результатов. В качестве базы данных используется PostgreSQL, а для аналитики данных применяется Elastic Search.
3. Аналитическая платформа для оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа обстановки по новой коронавирусной инфекции Superset, которая позволяет оперативно и с минимальными затратами времени (несколько часов) осуществлять оценку уровня и динамики заболеваемости COVID-19 с учетом разделения на гендерно-возрастные группы, клинические формы заболевания и особенности структуры циркулирующих на данной территории геновариантов.

В декабре 2020 г., примерно через год после первого выявления нового коронавируса, Великобритания сообщила ВОЗ об обнаружении нового варианта коронавируса SARS-CoV-2 «VOC-20212/01», принадлежность к которому определялась наличием нескольких десятков мутаций в геноме. Геновариант сначала получил название «Британский», а позже был переименован в «альфа», так как ВОЗ рекомендовала отказаться от использования наименований стран. Среди выявленных мутаций наибольшее значение имели мутации в гене S-белка N501Y, P681H и Δ69-70, которые влияли на распространение вируса, т.е. способность заражать клетки и избегать иммунного ответа организма. Этот вариант был вскоре выявлен и на территории Российской Федерации — в период подъема заболеваемости, который пришелся на конец 2020 — начало 2021 г.

Чуть позже был обнаружен также и вариант «бета», а летом 2021 г. значительный рост заболеваемости и высокое число госпитализаций были вызваны появлением варианта «дельта».

После определенного этапа эпидемиологического благополучия в декабре 2021 г. был выявлен вариант «омикрон», и его распространение способствовало резкому подъему заболеваемости в Российской Федерации, который, впрочем, завершился достаточно быстро. В целом весной 2022 г. наблюдалось некоторое эпидемиологическое благополучие, которое характеризовалось невысоким уровнем заболеваемости COVID-19, но появление субвариантов омикрона — BA.4 и особенно BA.5 — вновь

вызвало рост числа заражений в стране, который спал лишь к концу октября 2022 г.

Конец 2022 г. и начало 2023 г. характеризовались появлением высокотрансмиссивных вариантов. При этом если сначала доминировали высокотрансмиссивные субварианты омикрона BA.5, такие как BQ.1 и BQ.1.1 (так называемый «Цербер»), то далее мы наблюдали уже возврат «новых форм старых штаммов», а именно омикрона BA.2 («Стелс»), который к нам вернулся в виде рекомбинантных форм ХВВ*. На апрель 2023 г. их доля составляла более 85%, из них только ХВВ.1.5 («Кракен») — около половины.

В Российской Федерации в 2021 г. на базе ЦНИИ Эпидемиологии в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 23 марта 2021 г. № 448 «Об утверждении Временного порядка предоставления данных расшифровки генома возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» была разработана и создана (свидетельство о государственной регистрации № 2021621178 от 02 июня 2021 г.) национальная платформа VGARus с целью агрегирования данных о геномах вирусов SARS-CoV-2, выявленных в Российской Федерации. Платформа позволяет осуществлять централизованный сбор и анализ данных о структуре и динамике выявленных вариантов вируса, что помогает лучше оценивать эпидемиологическую ситуацию в стране и принимать эффективные меры по ее контролю (веб-сайт платформы VGARus — genome.crie.ru) [2, 14–16].

Приказом Роспотребнадзора от 09 апреля 2021 г. № 2160 «О порядке взаимодействия федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, организаций, подведомственных федеральным органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации, в рамках которой проводятся молекулярно-генетические исследования вирусов, и федеральных органов исполнительной власти, осуществляющих получение и анализ данных о расшифровке генома возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» фактически был образован научный консорциум, в который вошли научные организации Роспотребнадзора, Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФМБА и других ведомств. На сегодняшний день к работе платформы подключены более 150 организаций, из них около 50 проводят секвенирование геномов коронавируса и депонирование последовательностей геномов в базу данных (БД) VGARus для дальнейшего анализа. В проекте участвуют Республика Армения и Республика Беларусь, что позволяет проводить мониторинг изменчивости SARS-CoV-2 на территориях не только Российской Федерации, но и соседних государств, с которыми имеется активное транспортное сообщение. Последнее особенно значимо для более полного и точного анализа эпидемиологической ситуации и принятия эффективных мер по ее контролю на большой территории.

БД VGARus представляет собой яркий пример BIG DATA и является крупнейшей в Российской Федерации базой данных в области генетических исследований возбудителей инфекционных заболеваний, служащей для целей эпидемиологического надзора в стране. Важно, что объем данных в VGARus в 5 раз превышает количество геномных последовательностей в российском сегменте международной БД GISAID (т.е. тех, у которых в качестве места забора указана Российская Федерация). Кроме того, в отличие от данных в последней, VGARus

содержит также и большой объем значимых метаданных, необходимых для эпидемиологического анализа.

В процессе работы все геномные последовательности SARS-CoV-2, полученные в рамках регулярного эпидемиологического мониторинга новой коронавирусной инфекции, загружаются в базу данных VGARus. Каждый образец в системе, помимо технической информации, информации о самой геномной последовательности, имеет данные о месте и времени взятия биоматериала, а также дополнительную метаинформацию (пол, регион, возраст, вакцинация, предположительное число контактов, сопутствующие заболевания, поездки за границу перед заболеванием), которая представляет эпидемиологическую значимость и используется для дальнейших исследований. Встроенные алгоритмы в автоматическом режиме с использованием международных и специально разработанных отечественных программ проводят анализ мутаций и идентификацию варианта SARS-CoV-2 в каждом из образцов. После загрузки нуклеотидной последовательности вируса система автоматически запускает процесс валидации (т.е. проверки на качество) последовательностей, анализ принадлежности к тому или иному варианту вируса.

Российская платформа агрегации данных о геномах вирусов VGARus стала важным инструментом в борьбе с пандемией COVID-19 и будет продолжать развиваться для предотвращения и контроля будущих инфекционных заболеваний. Она служит примером успешного сочетания научного подхода, технологической инновации и сотрудничества между организациями и специалистами различных ведомств.

Для анализа полных геномов применяется открытый и используемый мировым научным сообществом инструмент Pangolin (<https://cov-lineages.org>, <https://doi.org/10.1093/ve/veab064>). Pangolin периодически обновляется после выхода новых версий.

Для анализа фрагментных нуклеотидных последовательностей (участки или ген S-белка вируса целиком) применяется биоинформатическое средство анализа данных PARuS (государственная регистрация № 2022612845), разработанное и созданное в институте. Необходимость последнего обусловлена тем, что для фрагментного (таргетного) секвенирования, когда прочитывается лишь часть генома патогена, выявление варианта вируса существующими средствами (такими как Pangolin) затруднено. Разнообразие вариантов SARS-CoV-2 обусловлено уникальными комбинациями мутаций. Большая часть из них (и самая значимая с точки зрения детерминации штамма) находится в гене S-белка вируса. Тем не менее с появлением новых штаммов осуществлять стратификацию только по области S-гена становится все сложнее: совпадающие ключевые мутации на целевых участках и отличные мутации на непокрытых участках приводят к конфликтующим и неопределенным результатам [17].

Таким образом, специалистами-биоинформатиками ЦНИИ Эпидемиологии был доработан и создан новый алгоритм V-TRACE для выявления мутаций и отображения их принадлежности к новым эпидемиологически значимым вариантам. V-TRACE периодически дорабатывается в связи с появлением новых штаммов и мутаций.

В итоге научные результаты национальной платформы VGARus не только позволяют проводить ретроспективный анализ для объяснения причин развития пандемии в Российской Федерации, но и служат для оперативного прогнозирования эпидемиологической ситуации на ближайшие недели и месяцы, что дает возможность госу-

дарственным органам и организациям Роспотребнадзора и иных ведомств формировать стратегию мер противодействия распространению инфекции.

Российская национальная база данных геномных последовательностей возбудителя новой коронавирусной инфекции (VGARus) стала не только шагом в реализации программы импортозамещения в области IT-технологий, но и важным инструментом для обеспечения эпидемиологического благополучия и биобезопасности страны.

Благодаря введению в эксплуатацию VGARus удалось достичь значимых практических результатов, в том числе значительно сократить время между забором биоматериала и получением результата секвенирования. Множество лабораторий по всей стране осуществляют загрузку геномных данных, анализ выполняется централизованно и единообразно по всем доступным данным с возможностью оперативной выгрузки результатов, позволяющих прогнозировать эпидемиологическую обстановку. Объем накопленных геномных последовательностей SARS-CoV-2 превысил 270 тыс. по состоянию на август 2023 г., включая более 170 тыс. полных геномов вируса.

В настоящее время проводится активная работа по расширению портала VGARus как полноценного ресурса для загрузки и анализа геномных данных значимых возбудителей вирусных (а впоследствии — бактериальных, паразитарных) заболеваний, а также получения эпидемиологической информации. Информация о результатах расшифровки генома возбудителя инфекционных заболеваний будет сопровождаться сведениями санитарно-эпидемиологического характера, что выгодно отличает VGARus от традиционных международных баз данных геномной информации. Уже полностью реализован раздел для депонирования геномов вируса гепатита В, проводятся работы по добавлению раздела для вируса гепатита С, вирусов гриппа А и В, респираторно-синцициального вируса и др.

В рамках исполнения Постановления Правительства Российской Федерации от 27 марта 2021 г. № 452 «Об обеспечении уведомления физических лиц о результатах исследований на наличие возбудителей новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с использованием федеральной государственной информационной системы «Единый портал государственных и муниципальных услуг (функций)» и обмена информацией о результатах таких исследований» на базе ЦНИИ Эпидемиологии в 2020–2022 гг. действует платформа мониторинга и анализа сведений о результатах исследований населения Российской Федерации на наличие возбудителя новой коронавирусной инфекции SOLAR.

Система использует методы обработки структурированных и неструктурированных данных огромных объемов для получения воспринимаемых человеком результатов, эффективных в условиях непрерывно увеличивающегося объема поступающих данных. Для обработки данных используются рукописные методы валидации, а также высокомасштабируемая распределенная поисковая система полнотекстового поиска и анализа данных с веб-интерфейсом, REST API и неформализованными JSON-документами, которая работает в режиме реального времени.

К платформе сегодня подключены более 1800 организаций из 85 субъектов Российской Федерации. С 01 ноября 2020 г. на Единый портал государственных услуг было передано более **180 млн** результатов исследований. Данные ежедневно пополняются в среднем на **30 тыс.** результатов исследований, в пиковые периоды 2020–2021 гг. — на **150 тыс.** ежедневно.

Результаты идентифицируются на портале госуслуг, и граждане получают информацию о результатах в цифровом виде в личном кабинете. Платформа SOLAR позволяет оперативно анализировать и предоставлять данные о распространении коронавирусной инфекции среди населения Российской Федерации, что способствует принятию своевременных решений по предотвращению и контролю инфекции.

SOLAR играет важную роль в сборе, анализе и предоставлении данных о коронавирусе, что облегчает аналитику. Система SOLAR способствует прозрачности и оперативности предоставления системной информации о коронавирусной инфекции, что улучшает сотрудничество между учреждениями, учеными и специалистами в области здравоохранения.

В дальнейшем платформа SOLAR может быть расширена для мониторинга и анализа данных о других инфекционных болезнях, что усилит ее роль в обеспечении здоровья населения. Разработка и внедрение новых алгоритмов и инструментов анализа данных на платформе SOLAR позволяют обеспечить еще большую точность и оперативность принятия решений для борьбы с инфекционными болезнями.

Платформа мониторинга и анализа сведений о результатах исследований на наличие возбудителя новой коронавирусной инфекции SOLAR является важным современным инструментом в борьбе с пандемией COVID-19 в России. Благодаря использованию передовых технологий и методов анализа данных SOLAR позволяет оперативно собирать, анализировать и предоставлять информацию о распространении новой коронавирусной инфекции на территории всех субъектов Российской Федерации, что, в свою очередь, облегчает принятие своевременных и обоснованных решений специалистами Роспотребнадзора, местными властями и медицинскими организациями. Кроме того, система SOLAR обеспечивает гражданам Российской Федерации доступ к информации о результатах своих исследований в удобном цифровом формате через портал госуслуг, что свидетельствует о полном выполнении требований Постановления Правительства Российской Федерации № 452 от 27 марта 2021 г.

Для решения задач оперативного и ретроспективного анализа необходимо применение комплекса программных средств для автоматизации сбора, хранения, анализа и интерпретации сведений эпидемиологического характера. В роли ключевого элемента (платформы) такой системы может выступать BI-система (Business Intelligence). Такая платформа позволяет объединить данные из других программных платформ, а также информацию из отчетных форм различных ведомств и открытых источников и предоставить доступ к ней в виде, пригодном для проведения эпидемиологического анализа, специалистам, осуществляющим эпидемиологический надзор за новой коронавирусной инфекцией.

В ЦНИИ Эпидемиологии в период пандемии была разработана и успешно используется аналитическая платформа для анализа эпидемиологической обстановки по новой коронавирусной инфекции. Платформа построена на базе BI-системы Apache Superset — программного обеспечения с открытым исходным кодом для исследования и визуализации данных. Все загружаемые данные и программный код находятся на серверах BIG DATA института, что обеспечивает их сохранность и контролируемый доступ.

Входными данными для платформы являются данные отчетных форм Роспотребнадзора, данные по заболевае-

мости Росстата и данные платформы VGARus по генетическому разнообразию образцов коронавируса SARS-CoV-2. Данные на аналитическую платформу автоматически загружаются с необходимой периодичностью (в основном один раз в сутки) и группируются в соответствии с решаемой задачей. Статистические показатели, необходимые для анализа, рассчитываются в фоновом режиме. Также показатели могут быть сгруппированы по субъектам или федеральным округам.

В настоящее время на платформе для анализа доступны более **1292 млн** загруженных данных о количестве заболевших, данных эпидемиологического анамнеза, сведений о клинической форме и степени тяжести заболевания, исходах. Платформа динамично пополняется новыми сведениями — более чем **14 тыс.** показателей ежедневно.

Использование такого подхода обеспечивает решение следующих задач:

- система объединяет сведения из большого количества разных источников;
- предоставляет единую точку доступа к сведениям эпидемиологического характера и необходимым справочным данным (количество источников данных растет, они изменяются, все привлекаемые к работе специалисты должны иметь все актуальные сведения);
- решает проблему различия форм представления данных в используемых источниках;
- эпидемиологи освобождаются от необходимости предварительной обработки и структурирования данных;
- статистические показатели рассчитываются автоматически, без участия исследователя;
- акцент в представлении данных может быть сделан как на элементы визуализации, так и на табличные данные;
- обработанные и отфильтрованные через аналитическую платформу данные могут быть использованы для дальнейшего анализа с использованием методов МО и НС, загружены для дальнейшего анализа в программы статистической обработки;
- платформа позволяет совмещать различные способы отображения информации, в том числе с использованием геоданных;
- возможно расширение применяемого для анализа инструментария за счет открытости платформы.

Использование аналитической платформы позволяет значительно увеличить информативность и снизить затраты времени на проведение эпидемиологического анализа. Так, анализ эпидемиологической обстановки по заболеваемости новой коронавирусной инфекцией на территории всех субъектов Российской Федерации занимает всего несколько часов.

Использование VI-систем при проведении оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа позволяет внести в работу элемент интерактивности (система меняет параметры отображаемых данных в ответ на действия пользователя), помогает исследователю задавать вопросы и находить на них ответы максимально просто, смещает фокус внимания исследователя со сбора и предварительной обработки данных на их анализ.

Ведется разработка аналогичной аналитической платформы для анализа эпидемиологической обстановки по вирусным гепатитам. Полученный в ходе работы опыт может быть использован в организации системы эпидемиологического надзора за другими инфекционными заболеваниями.

Помимо перечисленных программных платформ, в ЦНИИ Эпидемиологии в практической деятельности активно используются технологии ИИ. На сегодняшний день это преимущественно набор методов МО, методы агломеративной иерархической кластеризации, современные методики регрессионного анализа с расширенным набором статистических методов, эпидемиолого-экономический анализ.

В качестве примеров можно привести такие методы, как:

- методы прогнозирования темпов заболеваемости COVID-19 в странах мира;
- кластеризация регионов Российской Федерации по заболеваемости COVID-19;
- взаимосвязь заболеваемости COVID-19 в кластерах регионов России с их социально-экономическими характеристиками;
- прогнозирование заболеваемости населения г. Москвы COVID-19 математическими методами;
- оценка факторов риска развития пневмоний при COVID-19 методами МО;
- прогнозирование исходов заболевания COVID-19 у детей методами МО;
- экономическая значимость выявления и лабораторного подтверждения наследуемого хромосомно-интегрируемого вируса герпеса человека 6A/B у новорожденных;
- эпидемиологический анализ гендерно-возрастной структуры госпитализируемых с COVID-19 и их летальности за 2020–2021 гг.;
- разработка методики оценки и оценка предотвращенного экономического ущерба от COVID-19 при использовании наборов реагентов на основе МАНК производства ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора;
- разработка методики расчета и расчет примерного экономического ущерба от COVID-19 для Российской Федерации в целом за 2020–2022 гг.;
- анализ значимости интернет-запросов, связанных с обонянием, как прогностических маркеров изменения динамики заболеваемости COVID-19 [18];
- оценка возможности эпидемиологического прогнозирования динамики заболеваемости COVID-19 на основе анализа интернет-запросов «Антибиотики» [19].

Заключение

Таким образом, пандемия COVID-19 явилась мощным импульсом к развитию современной эпидемиологии, технологий цифровой трансформации данных, к изучению генетических свойств возбудителей вирусных инфекций, что позволило в кратчайшие сроки создать отечественные диагностические тест-системы, вакцинные препараты, разработать и применить на практике оперативные эффективные модели управления эпидемиологическим процессом.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.Г. Акимкин — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием; К.Ф. Хафизов — разработка концепции исследования, подбор методик, написание статьи; Д.В. Дубоделов — разработка концепции исследования, подбор методик, написание статьи; Е.М. Воронин — разработка концепции исследования, написание статьи; А.С. Черкашина — разработка концепции исследования, подбор

методик, написание статьи; С.В. Углева — написание и редактирование статьи, работа с редакцией журнала; Д.В. Стратулат — разработка концепции исследования; А.А. Самсонов — разработка концепции исследования, написание статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Weekly epidemiological update on COVID-19 — 18 May 2023*. Ed. 143. Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---18-may-2023>. Accessed on August 30, 2023.
2. Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Углева С.В. и др. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг // *Вестник РАМН*. — 2022. — Т. 77. — № 4. — С. 254–260. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2121> [Akimkin VG, Semenenko TA, Ugleva SV, et al. COVID-19 in Russia: epidemiology and molecular genetic monitoring. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(4):254–260. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2121>
3. Ступак В.С., Зубко А.В., Манюшкина Е.М. и др. Здравоохранение России в период пандемии COVID-19: вызовы, системные проблемы и решение первоочередных задач // *Профилактическая медицина*. — 2022. — Т. 25. — № 11. — С. 21–27. — doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20222511121> [Stupak VS, Zubko AV, Manoshkina EM, et al. Healthcare in Russia during the COVID-19 pandemic: challenges, systemic issues, and addressing priorities. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(11):21–27. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20222511121>
4. Hill V, Ruis C, Bajaj S, et al. Progress and challenges in virus genomic epidemiology. *Trends Parasitol*. 2021;37(12):1038–1049. doi: 10.1016/j.pt.2021.08.007
5. Attwood SW, Hill SC, Aanensen DM, et al. Phylogenetic and phylodynamic approaches to understanding and combating the early SARS-CoV-2 pandemic. *Nat Rev Genet*. 2022;23(9):547–562. doi: <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00483-8>
6. Khare S, Gurry C, Freitas L, et al. GISAID’s Role in Pandemic Response. *China CDC Weekly*. 2021;3(49):1049–1051. doi: <https://doi.org/10.46234/ccdcw2021.255>
7. Catlin T, Lorenz JT, Sternfels B, Willmott P. A Roadmap for a Digital Transformation. In: *McKinsey & Company*. March 2017. Available online: <https://www.mckinsey.com/industries/financial-services/our-insights/roadmap-for-a-digital-transformation>. Accessed on August 30, 2023.
8. Digital, Technology, and Data. In: *Boston Consulting Group*. 2023. Available online: <https://www.bcg.com/en-us/digital-bcg/overview.aspx>. Accessed on August 30, 2023.
9. Laney D. *3D Data Management: Controlling Data Volume, Velocity and Variety*. META Group. February 6, 2001. 4 p. Available online: <https://studylib.net/doc/8647594/3d-data-management--controlling-data-volume--velocity--an...> Accessed on August 30, 2023.
10. ГОСТ Р ИСО/МЭК 20546-2021. Национальный стандарт Российской Федерации. *Информационные технологии. Большие данные. Обзор и словарь*. [All-Union State Standard Р ИСО/МЭК 20546-2021. National standard of the Russian Federation. *Information technology. Big data. Overview and vocabulary*. (In Russ).]
11. ГОСТ 33707-2016 (ISO/IEC 2382:2015). Межгосударственный стандарт. *Информационные технологии. Словарь*. [All-Union State Standard 33707-2016 (ISO/IEC 2382:2015). Interstate standard. *Information technologies. Vocabulary*. (In Russ).]
12. ГОСТ ISO/IEC 17788-2016. Межгосударственный стандарт. *Информационные технологии. Облачные вычисления. Общие положения и терминология*. [All-Union State Standard ISO/IEC 17788-2016. Interstate standard. *Information technology. Cloud computing. Overview and vocabulary*. (In Russ).]
13. ГОСТ Р 59895-2021. Национальный стандарт Российской Федерации. *Технологии искусственного интеллекта в образовании. Общие положения и терминология*. [All-Union State Standard Р 59895-2021. National standard of the Russian Federation. *Artificial intelligence technologies in education. General provisions and terminology*. (In Russ).]
14. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19 // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2022. — Т. 99. — № 3. — С. 269–286. doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276> [Akimkin VG, Popova AYU, Ploskireva AA, et al. COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Report I: manifestations of the COVID-19 epidemic process. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(3):269–286. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>
15. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2022. — Т. 99. — № 4. — С. 381–396. — doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295> [Akimkin VG, Popova AYU, Khafizov KF, et al. COVID-19: evolution of the pandemic in Russia. Report II: dynamics of the circulation of SARS-CoV-2 genetic variants. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(4):381–396. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>
16. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):69–79. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-5008>
17. O’Toole Á, Pybus OG, Abram ME, et al. Pango lineage designation and assignment using SARS-CoV-2 spike gene nucleotide sequences. *BMC Genomics*. 2022;23(1):121. doi: <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08358-2>
18. Хорошун Д.К., Момыналиев К.Т., Воронин Е.М., Акимкин В.Г. Анализ поисковых запросов в «Яндекс», связанных с COVID-19 в Российской Федерации // *Медицинский алфавит*. — 2022. — № 18. — С. 14–22. doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-14-22> [Khoroshun DK, Momynaliev KT, Voronin EM, Akimkin VG. Analysis of Yandex search queries related to COVID-19 in Russian Federation. *Medical alphabet*. 2022;(18):14–22. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-14-22>
19. Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Шулакова Н.И., Воронин Е.М. Пандемия COVID-19: новый виток нарастания антибиотикоре-

зистентности // *Инфекционные болезни*. — 2021. — Т. 19. — № 3. — С. 133–138. — doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-3-133-138>
[Akimkin VG, Tutelyan AV, Shulakova NI, Voronin EM. Панде-

мия COVID-19 pandemic: a new round of antibiotic resistance. *Infectious diseases*. 2021;19(3):133–138. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-3-133-138>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Углева Светлана Викторовна, д.м.н., профессор [*Svetlana V. Ugleva*, MD, PhD, Professor];
адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а [address: 3a Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russian Federation]; e-mail: uglevas@bk.ru; eLibrary SPIN: 8840-5814; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>

Акимкин Василий Геннадьевич, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vasily G. Akimkin*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: vgakimkin@yandex.ru; eLibrary SPIN: 4038-7455, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Хафизов Камил Фаридович, к.б.н. [*Kamil F. Khafizov*, PhD in Biology]; e-mail: khafizov@cmd.su, eLibrary SPIN: 9082-5749, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

Дубоделов Дмитрий Васильевич, к.м.н., с.н.с. [*Dmitry V. Dubodelov*, MD, PhD, Senior Research Associate]; e-mail: dubodelov@cmd.su, eLibrary SPIN: 4860-7909, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3093-5731>

Воронин Евгений Михайлович, к.м.н. [*Evgeny M. Voronin*, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5925-7757>

Черкашина Анна Сергеевна, к.х.н. [*Anna S. Cherkashina*, PhD in Chemistry]; e-mail: cherkashina@pcr.ms, eLibrary SPIN: 7854-7358, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7970-7495>

Стратулат Денис Валерьевич [*Denis V. Stratulat*]; e-mail: stratylat@cmd.su, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0988-4466>

Самсонов Александр Андреевич [*Alexander A. Samsonov*]; e-mail: samsonov@cmd.su, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8036-1883>

И.В. Решетов¹, Н.В. Сергеева²¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация²Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

К 85-летию академика Ларисы Константиновны Мошетовой

19 августа 2023 г. исполнилось 85 лет академику РАН, профессору, доктору медицинских наук Ларисе Константиновне Мошетовой — признанному лидеру в области офтальмологии.

Ключевые слова: юбилей, Мошетова Лариса Константиновна, офтальмология

Для цитирования: Решетов И.В., Сергеева Н.В. К 85-летию академика Ларисы Константиновны Мошетовой. Вестник РАМН. 2023;78(4):370–372. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn16320>

370



Лариса Константиновна родилась в 1938 г. в г. Калезин Калининской (ныне Тверской) области. После успешного окончания средней школы в 1957 г. поступила в 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, по окончании которого в 1963 г. была распределена на должность врача-терапевта Первой поликлиники 4-го Главного управления Минздрава СССР. В 1963–1969 гг. училась в клинической ординатуре, затем — в аспирантуре на кафедре офтальмологии Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ). В 1970 г. защитила кандидатскую диссертацию «Сосудистая система глаза в оценке диагноза и прогноза различных форм артериальной гипертонии», в 1993 г. — докторскую диссертацию «Механическая травма глаза», в 1993 г. получила звание профессора, в 1999 г. — члена-корреспондента РАМН, с 2004 г. — академик РАМН, с 2013 г. — академик РАН (Отделение медицинских наук).

Вся профессиональная жизнь Ларисы Константиновны связана с Институтом усовершенствования врачей в г. Москве. После окончания аспирантуры она сначала ассистент, затем — доцент, врио заведующего кафедрой. В 1989–1994 гг. — проректор по учебной работе ЦИУВ, в 1994–2019 гг. — ректор федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ (РМАПО, ныне — РМАНПО Минздрава России). Одновременно там же с 1988 г. — заведующая кафедрой офтальмологии с курсами детской офтальмологии, офтальмоонкологии и орбитальной патологии. С 2019 г. — Президент Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России.

Академик Л.К. Мошетова — выдающийся ученый и крупный специалист в области офтальмологии и сосудистой патологии глаза. Ее научные исследования, проведенные по актуальным и социально значимым проблемам офтальмологии, таким как травмы глаза, детская офтальмология, сосудистые заболевания глаз, организация офтальмологической помощи, имеют фундаментальный характер и внесли крупный вклад в развитие отечественной офтальмотравматологии, реализованы в практическом здравоохранении и образовательных программах системы последипломного образования врачей.

С 1992 г. Л.К. Мошетова — главный внештатный офтальмолог Департамента здравоохранения г. Москвы. Она принимает участие в подготовке проектов федеральных законов Российской Федерации, нормативных документов, готовит предложения, выступает с докладами при проведении круглых столов в Федеральном Собрании РФ, комитетах ГД Федерального Собрания РФ по вопросам подготовки медицинских кадров и совершенствования учебного процесса.

I.V. Reshetov¹, N.V. Sergeeva²¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation²Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

To the 85th Anniversary of Academician Larisa Konstantinovna Moshetova

August 19, 2023 marked the 85th anniversary of the birth of Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences Larisa Konstantinovna Moshetova, a recognized leader in the field of ophthalmology.

Keywords: anniversary, Larisa Konstantinovna Moshetova, ophthalmology

For citation: Reshetov IV, Sergeeva NV. To the 85th Anniversary of Academician Larisa Konstantinovna Moshetova. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2023;78(4):370–372. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn16320>

В отношении офтальмологии известна статистика, которую опубликовала Всемирная организация здравоохранения: около 285 млн жителей планеты страдают нарушениями зрения. Самой распространенной причиной заболеваний (43%) являются нескорректированные аномалии рефракции, в том числе близорукость. Вместе с тем 80% всех проблем с глазами можно предотвратить или вылечить.

Именно с этим связаны научные интересы Л.К. Мошетовой: патогенез механической травмы глаза, патоморфоз раневого процесса в глазу — на основании морфологических и фундаментальных биохимических исследований. Ею научно обоснован и внедрен в клиническую практику комплекс лечебных и организационных мероприятий при оказании неотложной офтальмологической помощи, в том числе в экстремальных ситуациях и при массовых поражениях.

Многоплановые научные исследования Л.К. Мошетовой дали возможность установить особенности гидродинамики и микроциркуляции глаза у больных с различными формами сахарного диабета не только у взрослых, но и в детском возрасте. Она изучала роль биомаркеров и генетических исследований в современной диагностике и персонализации технологий лечения сосудистой патологии глаза.

Л.К. Мошетовой сформулировано новое научное направление в офтальмологии — судебно-медицинская экспертиза, определены современные критерии оценки тяжести вреда здоровью и сроки проведения судебно-медицинской экспертизы лиц с глазной травмой. Также Л.К. Мошетовой проведены важнейшие исследования в области детской офтальмологии, имеющие значение в предупреждении и лечении близорукости у детей, видеоконьюктивной коррекции зрения, лечения наследственных и эндокринных патологий глаз. В последние годы особое место занимают биохимические исследования Л.К. Мошетовой, позволяющие детально выяснить многие факторы патогенеза различных глазных заболеваний.

Лариса Константиновна постоянно ведет большую лечебно-консультативную работу на клинических базах РМАНПО, а также серьезно занимается вопросами модернизации и совершенствования работы офтальмологической службы российских регионов. Научные исследования, проведенные ею по актуальным и социально значимым проблемам (в частности, травма глаза, детская офтальмология, организация офтальмологической помощи), реализованы в практическом здравоохранении и образовательных программах системы последипломного образования врачей.

Четверть века Л.К. Мошетева возглавляла Российскую медицинскую академию последипломного образования — крупнейший учебно-научный и методический центр в области непрерывного профессионального образования в стране. Здесь готовятся кадры для всей российской медицины, причем особое внимание всегда уделяется подготовке кадров для регионов РФ по целевым договорам и направлениям территорий.

Под руководством Л.К. Мошетовой разработаны инновационные образовательные профессиональные программы в соответствии с федеральными государственными требованиями к структуре подготовки врачей в системе послевузовского профессионального образования в ординатуре, интернатуре, аспирантуре. Программы получили положительные отзывы ведущих специалистов системы здравоохранения и внедрены в учебный процесс образовательных медицинских учреждений.

Под ее руководством в РМАНПО ежегодно проходили обучение более 270 докторантов, соискателей, аспирантов, а также интернов и ординаторов.

Под руководством Л.К. Мошетовой РМАНПО выполняла главную роль в подготовке кадров, в том числе в рамках реализации государственных приоритетных программ здравоохранения в следующих областях: первичная медико-санитарная помощь (подготовка врачей-фтизиатров, терапевтов, педиатров); организация медицинской помощи при дорожно-транспортных происшествиях (подготовка врачей анестезиологов-реаниматологов, врачей скорой медицинской помощи, нейрохирургов); организация медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями (подготовка врачей-нейрохирургов, врачей скорой медицинской помощи, травматологов-ортопедов, рентгенологов, врачей ультразвуковой диагностики); аудиологический скрининг новорожденных (подготовка врачей-педиатров, неонатологов, оториноларингологов); формирование здорового образа жизни и профилактика потребления алкоголя и табака (подготовка врачей центров здоровья взрослого и детского населения).

Академия всегда оказывала безвозмездную консультативную помощь населению южных регионов России (таких как Республика Ингушетия, Чеченская Республика, Республика Дагестан и др.), а также населению Южной Осетии и Абхазии, за что в 2011 г. группе врачей — преподавателей РМАНПО было присвоено почетное звание «Заслуженный врач Республики Южная Осетия».

Л.К. Мошетева внесла большой вклад в развитие международных связей РМАНПО с зарубежными образовательными и научными учреждениями в области непрерывного медицинского образования: академии проводятся обучение иностранных специалистов из стран дальнего зарубежья и СНГ. Подготовлено более 800 врачей различных специальностей, в том числе на выездных циклах в Азербайджане и Казахстане.

За годы, что Л.К. Мошетева руководила РМАНПО, академия значительно расширилась за счет ее филиалов в Казани, Пензе, Иркутске и Новокузнецке.

Являясь Главным внештатным офтальмологом Департамента здравоохранения г. Москвы с 1992 г., Л.К. Мошетева на высоком методическом и практическом уровнях обеспечивала организацию офтальмологической помощи больным в лечебных учреждениях города, в том числе в экстремальных ситуациях, например при захвате заложников «Норд-Оста», взрывах в московском метро, пожарах в Перми, Москве и др. Также под ее руководством и при непосредственном участии на базе Городской клинической больницы № 15 организован Московский городской глаукомный центр, создана Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», на базе Офтальмологической клинической больницы организован городской центр новообразований глаза, на регулярной основе проводился и проводится мониторинг офтальмологической службы Москвы, в ведущих офтальмологических стационарах города успешно выполняются все виды высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «офтальмология».

Под руководством Л.К. Мошетовой защищено 11 докторских и более 70 кандидатских диссертаций.

Она автор и соавтор более 400 научных трудов и публикаций, 4 монографий, 5 книг, 2 учебников, 6 учебных пособий. Ею оформлено 10 патентов на изобретения и 1 авторское свидетельство. Специалистам известны ее труды, написанные индивидуально или в соавторстве, в частности: «Федеральное руководство по использованию лекар-

ственных средств (формулярная система)», «Ангиогенные факторы в слезе и клиничко-морфологические показатели при диабетической ретинопатии и возрастной макулярной дегенерации: влияние ранибизумаба», «Современные аспекты гипертонической ангиоретинопатии», «Полиморфизм гена VEDGV-A и риск развития влажной формы возрастной макулярной дегенерации», «Офтальмология. Национальное руководство. Краткое издание», «Микро-РНК и сосудистая патология глаза», монография «Прикладная фармакогенетика», «Ассоциация относительной длины теломер и генетического варианта гена SIRT1 с возрастной макулярной дегенерацией» и др.

Л.К. Мошетова — член редколлегий и редакционных советов журналов: «Вестник офтальмологии», «Офтальмохирургия», «РМЖ. Клиническая офтальмология», «Российская педиатрическая офтальмология», национального журнала «Глаукома», «Офтальмология», «Офтальмологические ведомости», «Катарактальная и рефракционная хирургия», «Российский офтальмологический журнал».

Л.К. Мошетова — член Бюро Отделения медицинских наук, много лет была членом Президиума РАМН, председатель диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций, заместитель председателя Российского научного общества офтальмологов, заместитель председателя межрегиональной Ассоциации

офтальмологов России, член экспертного совета ВАК, председатель секции по послевузовскому и дополнительному образованию УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России, председатель Регионального координационного совета по последипломному непрерывному обучению кадров здравоохранения Минздрава России. В настоящее время Л.К. Мошетова — председатель Центральной аккредитационной комиссии Минздрава России, президент ассоциации «Российское общество специалистов медицинского образования».

Труд Л.К. Мошетовой по достоинству оценен: она награждена орденом Почета, орденом Дружбы, орденом Пирогова; дважды лауреат Премии Правительства РФ. Ей вручены Благодарность Президента РФ и дважды — Благодарность Министерства здравоохранения РФ. Отмечена знаком «Отличник здравоохранения», Почетными грамотами Минздравсоцразвития РФ и Минздрава России.

Л.К. Мошетова является Заслуженным врачом Российской Федерации. Ее общественная и благотворительная деятельность также отмечена наградами Русской православной церкви.

Редколлегия журнала «Вестник РАМН», отделение медицинских наук РАН, секция клинической медицины поздравляют Ларису Константиновну и желают долгих, плодотворных лет на благо российской науки!

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [**Igor V. Reshetov**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldn 2, Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код:** 3845-6604, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Сергеева Наталья Валерьевна, к.м.н. [**Natalia V. Sergeeva**, MD, PhD]; **e-mail:** natalisergeeva1978@yandex.ru, **SPIN-код:** 9681-8785; **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8212-0481>

К 70-летию академика РАН Николая Ивановича Брико

9 августа 2023 г. исполняется 70 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, академика РАН, директора Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, заведующего кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Ключевые слова: юбилей, Николай Иванович Брико, эпидемиология

Для цитирования: К 70-летию академика РАН Николая Ивановича Брико. Вестник РАМН. 2023;78(4):373–374.

doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17388>



Н.И. Брико в 1976 г. окончил Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова. В этом же году поступил в аспирантуру на кафедре эпидемиологии, которую успешно закончил защитой кандидатской диссертации. В 1979–1982 гг. работал ассистентом кафедры эпидемиологии; в 1995–1997 гг. являлся за-

ведующим курсом эпидемиологии кафедры информатизации и управления охраной здоровья населения МПФ последипломного образования; с 1986 по 2017 г. — заведующий лабораторией по изучению стрептококковых инфекций; с 1997 по 2008 г. — профессор кафедры эпидемиологии Московской медицинской академии (ММА) им. И.М. Сеченова. С 12 июля 2004 по июнь 2005 г. Н.И. Брико работал в должности заместителя начальника отдела по вопросам благополучия человека Департамента фармацевтической деятельности, обеспечения благополучия человека, науки, образования Министерства здравоохранения и социального развития РФ и по совместительству — профессором кафедры эпидемиологии ММА им. И.М. Сеченова. С 2009 г. является заведующим кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Н.И. Брико — один из ведущих эпидемиологов страны. Сфера научных интересов: теоретические вопросы общей эпидемиологии, диагностика, эпидемиология и профилактика инфекционных болезней (шигеллез, стрептококковой и пневмококковой инфекций, болезней с преимущественно половым путем передачи, инфекций, управляемых средствами активной иммунизации). Николаем Ивановичем научно обоснованы подходы и сформу-

лированы методические основы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у взрослых лиц; предложены направления совершенствования Национального календаря профилактических прививок (раздел «Вакцинация по эпидпоказаниям»); проведены многоцентровые исследования по оценке приверженности вакцинопрофилактике разных групп населения и медицинских работников. Н.И. Брико принимал участие в разработке концепции «Риск коммуникации по обеспечению приверженности к вакцинопрофилактике», в создании мобильного приложения «Прививки — личный календарь». Под его руководством создан экспертно-информационный ресурс — интернет-сайт (<http://www.yaprivit.ru>), который включен в Vaccine Safety Net WHO (<http://www.vaccinesafetynet.org>) — созданную ВОЗ глобальную сеть веб-сайтов, призванную помочь людям оценить качество онлайн-информации о безопасности вакцин.

Н.И. Брико сформулирована современная теоретическая концепция эпидемиологии, определены ее содержание и структура, разработаны концептуальные основы эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями. Он автор парадигмы «Глобализация — инфекционные болезни». Принимал участие в разработке паспортов научной специальности «Эпидемиология» — 14.02.02, утвержденного Минобрнауки России в 2009 г., и нового 3.2.2, утвержденного Минобрнауки России в 2022 г.

При его непосредственном участии и руководстве сформулирована новая концепция профилактики внутрибольничных инфекций, выполнены фундаментальные исследования по эпидемиологии пневмо- и стрептококковой инфекций, а также передаваемых половым путем и вакциноуправляемых инфекций. Впервые в России проведены исследования по молекулярной эпидемиологии стрептококковой (группы А) инфекции.

Н.И. Брико — автор 5 монографий, 8 книг, 6 учебников, 23 руководств и пособий для врачей и студентов, 9 программ подготовки специалистов, более 700 научных

To the 70th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Nikolay Ivanovich Briko

August 9, 2023 marks the 70th anniversary of the birth of MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Public Health named after F.F. Erismans, head Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Keywords: jubilee, Nikolai Ivanovich Briko, epidemiology

For citation: To the 70th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Nikolay Ivanovich Briko. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2023;78(4):373–374. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17388>

работ, 7 патентов и авторских свидетельств. Является соавтором и соредактором руководства для врачей по эпидемиологии инфекционных болезней. Под его руководством выполнено 17 кандидатских и 8 докторских диссертаций, в настоящее время готовится к защите 2 докторских и 6 кандидатских диссертаций.

С участием Н.И. Брико впервые подготовлен уникальный комплект междисциплинарных учебных материалов по инфекционным болезням и эпидемиологии, предназначенный для трех уровней подготовки медицинских специалистов: учащихся медицинских училищ и колледжей, высшего сестринского образования и студентов медицинских вузов по специальности «Лечебное дело». Учебник, выдержавший три издания, в настоящее время широко используется в учебном процессе во всех медицинских вузах, училищах и колледжах Российской Федерации и ряда зарубежных стран (Казахстан и Узбекистан). Ему дважды присуждалась ежегодная премия в сфере медицинского и фармацевтического образования в номинации «За лучшее учебное издание».

Многогранна и общественная деятельность Н.И. Брико. В 1996–2007 гг. он председатель правления Московского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов микробиологов и паразитологов (ВНПОЭМП), член Национальной комиссии по сертификации ликвидации полиомиелита в России; с 2007 по 2021 г. — главный внештатный специалист — главный специалист-эпидемиолог, председатель профильной комиссии по эпидемиологии Минздрава России; с 2014 г. — президент Национальной ассоциации специалистов по контролю за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (НАСКИ); член Президиума ВНПОЭМП; член правления Национального научного общества инфекционистов; член Европейского респираторного общества и Международной организации специалистов медицины путешествий; член совета по профессиональным квалификациям в здравоохранении Национального совета при Президенте РФ по профессиональным квалификациям; член Совета по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию Союза медицинского сообщества «Национальная медицинская палата»; член экспертного совета ВАК, отделение «Медико-профилактические науки» (с 1999 по 2021 г.); эксперт РАН, эксперт Министерства науки и образования РФ; председатель Учебно-методической комиссии по эпидемиологии координационного совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки»; член Центральной аттестационной комиссии по инфекционным болезням; член Ученого совета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; член ученого совета Роспотребнадзора; член диссертационного совета при Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии Роспотребнадзора; председатель диссертационного совета по эпидемиологии и гигиене Сеченовского университета.

Главный редактор журнала «Эпидемиология и вакцинопрофилактика», заместитель главного редактора журнала «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы», член редколлегии 19 научно-практических журналов. Член бюро, заместитель руководителя секции профилактической медицины отделения медицинских наук РАН (с 2017 г.).

Неоднократно выезжал в кратковременные служебные командировки за рубеж. В 1982–1985 гг. работал консультантом по эпидемиологии в Алжире. За участие в ликвидации полиомиелита в России и Европейском регионе ВОЗ имеет благодарность регионального директора ВОЗ д-ра Marc Danzона.

За плодотворную деятельность в качестве координатора по реализации Братиславских договоренностей президентов России и США В. Путина и Дж. Буша о помощи третьим странам в борьбе с ВИЧ/СПИДом и другими опасными заболеваниями имеет благодарность Минздрава России и руководства Центров по контролю за инфекционными болезнями (США, Атланта).

Преданность юбиляра своему делу, целеустремленность, профессионализм, большой вклад в развитие эпидемиологии и подготовку кадров были отмечены целым рядом правительственных и ведомственных наград и грамот. В 2008 г. награжден Почетной грамотой Минздравсоцразвития, в 2009 г. — значком «Отличник здравоохранения России». Имеет Благодарность руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в 2010 г. В 2012 г. награжден памятной медалью «90 лет Государственной санитарно-эпидемиологической службе России», в 2013 г. — высшей ведомственной наградой — медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», а также Почетной грамотой РАМН.

Заслуженный деятель науки Российской Федерации (2013 г.). Лауреат премии Правительства России в области образования (2009 г.). Награжден дипломом премии РАМН им. Н.Ф. Гамалеи за лучшую работу по микробиологии, эпидемиологии и иммунологии в 2009 г.

В 2018 г. решением Ученого совета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Н.И. Брико присвоено звание «Заслуженный профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова», в этом же году за большие заслуги в работе по аттестации научных и научно-педагогических кадров он награжден Почетной грамотой ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

В 2020 г. награжден Почетной грамотой Российской академии наук за добросовестный труд, высокий профессионализм и большой личный вклад в борьбу с коронавирусной инфекцией (COVID-19) и Почетной грамотой Роспотребнадзора «За оказание существенной помощи в подготовке кадров для органов и организаций Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека».

В 2021 г. получил благодарственное письмо Президента РФ, награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» второй степени. В 2022 г. награжден Почетной грамотой Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России «За большие заслуги в работе по аттестации научных и научно-педагогических кадров».

Н.И. Брико принимает активное участие в организации и работе всероссийских и международных научных форумов, пользуется заслуженным авторитетом и уважением представителей медицинской общественности страны.

Редакционная коллегия журнала «Вестник РАМН» искренне поздравляет Николая Ивановича Брико с юбилеем и желает ему крепкого здоровья и научного вдохновения на поприще эпидемиологии и подготовки кадров медико-профилактического дела!



XXV КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ

с международным участием

«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

1–3 марта 2024 года

Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает вас принять участие в юбилейном **XXV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»**, который состоится **1–3 марта 2024 года в гибридном формате**. Подробная информация представлена на сайте www.congress-pediatr-russia.ru.

Место проведения: Центр международной торговли (Конгресс-центр), Москва, Краснопресненская набережная, д. 12, подъезд 4 (для очного участия).

Для онлайн-участия необходима регистрация на сайте www.congress-pediatr-russia.ru.

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

Прием тезисов — **до 30 ноября 2023 года**

Прием заявок на доклады — **до 30 ноября 2023 года**

Прием заявок для участия в конкурсах — **до 30 декабря 2023 года**

На церемонии открытия Конгресса — **1 марта 2024 года** — будут подведены итоги конкурсов:

- «Детский врач 2023 года»
- «Детская медицинская сестра 2023 года»
- «Медицинская организация педиатрического профиля 2023 года»
- «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2023 года»
- «Профессиональное образовательное учреждение педиатрического профиля 2023 года»
- «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии»

Также пройдет награждение пациентских организаций и фондов, помогающих детям и их семьям.

На церемонии закрытия Конгресса — **3 марта 2024 года** — будут подведены итоги **Конкурса научных работ молодых ученых**.

В программу Конгресса включено обсуждение вопросов организации и совершенствования медицинской помощи детскому населению, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, современных принципов диагностики и лечения болезней детского возраста, научных и практических аспектов развития педиатрии, задач педиатрического образования и других актуальных проблем педиатрии, а также путей их решения.

При успешном прохождении аккредитации Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации участники Конгресса, в том числе участвующие онлайн, будут обеспечены **12 образовательными кредитами**.

Научную программу Конгресса и специализированных мероприятий дополняют экспонаты проходящей 1–3 марта 2024 года **31-й Международной медицинской выставки «Здоровье матери и ребенка 2024»**. Заявки на участие принимаются по электронному адресу: expo@pediatr-russia.ru.

Информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефону в Москве: +7 (499) 132-02-03
а также на сайтах:

www.congress-pediatr-russia.ru, www.pediatr-russia.ru,

www.spr-journal.ru, www.academypediatrics.ru

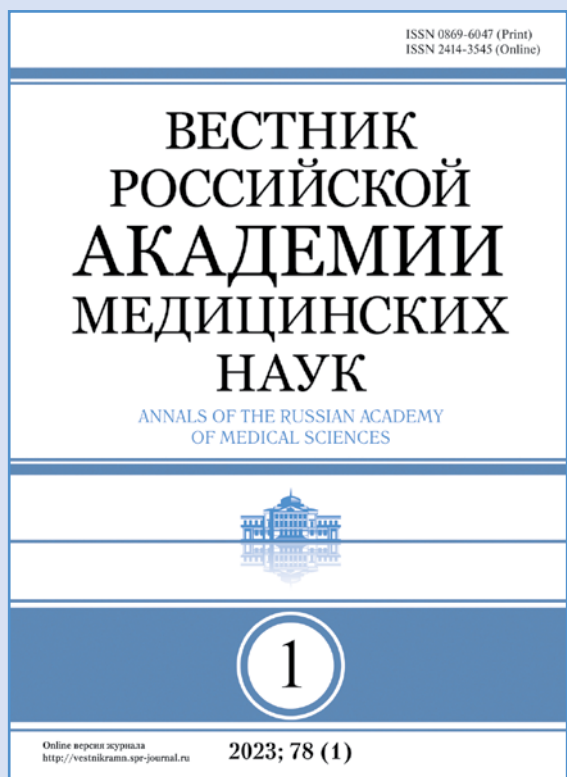
e-mail: info@pediatr-russia.ru



ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



Союз
педиатров
России



Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» — авторитетное научное издание, издается с 1946 года.

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершенных клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества ученых и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, содействие в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в Elsevier BV Scopus, PИНЦ.

Подписка для юридических лиц через агентство ООО «Урал-Пресс Округ»

Подписной индекс 71488.

Подписка для физических лиц через агентство ООО «ДеловаяПресса»

Подписной индекс 02310DP.



Электронная редакционная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

- один выпуск — 900 руб.
- полгода (3 номера) — 2 700 руб.,
- год (6 номеров) — 5 400 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платежную систему Яндекс.Деньги.

По всем возникающим вопросам обращаться
по электронной почте sales@spr-journal.ru

Адрес редакции:

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1., офис 2–8