



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
ФМБА РОССИИ

клиническая практика

2021
Том 12 №3

ISSN 2618-8627 (Online)
ISSN 2220-3095 (Print)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК



JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE

Volume 12 Issue 3

www.clinpractice.ru

клиническая практика

ISSN 2618-8627 (Online)
ISSN 2220-3095 (Print)

2021, Том 12, №3

мультидисциплинарный рецензируемый журнал для врачей

Издается с 2009 г. Выходит четыре раза в год

Главный редактор: Троицкий А.В. ORCID iD: 0000-0003-2143-8696

Зам. главного редактора, научный редактор: Баклашев В.П. ORCID iD: 0000-0003-1039-4245

Редакционная коллегия:

Аверьянов А.В., Агзамов Д.С., Алексеев Л.П.,
Алтынник Н.А., Арутюнов Г.П., Бабаев М.А.,
Белопасов В.В., Бойко А.Н., Васильев В.Н., Владимирова Е.В.,
Войтенков В.Б., Восканян С.Э., Гурина О.И., Даминов В.Д.,
Девиченский В.М., Дундуа Д.П., Екушева Е.В., Ерёменко А.А.,
Забозлаев Ф.Г., Затейщиков Д.А., Зотов А.С., Зыков К.А.,
Иванов Ю.В., Ищенко Р.В., Кедрова А.Г., Клыпа Т.В., Ковалык В.П.,
Комаров Г.А., Коноплянников М.А., Кочубей А.В., Лазко Ф.Л.,
Лесняк В.Н., Луцкий Д.Л., Mally Ju., Мартынов М.Ю., Матушевская Е.В.,
Медведев М.В., Миргазизов М.З., Мураков С.В., Овечкин И.Г.,
Олесов Е.Е., Олесова В.Н., Орехов П.Ю., Павлова Г.В.,
Панченков Д.Н., Писарев В.М., Полунина Е.Г., Попугаев К.А.,
Редько А.Н., Решетов И.В., Савина М.И., Самойлов А.С.,
Скворцов Д.В., Соодаева С.К., Сорокина Е.В., Стасевич Н.Ю.,
Стручков П.В., Терещенко С.Н., Трубилин В.Н., Туруспекова С.Т.,
Хабазов Р.И., Хаитов М.Р., Чупин А.В., Ширшова Е.В., Chao Zhang,
Wang Guowen, Xin Wang.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ №ФС77-38032 от 11 ноября 2009 г.

Журнал включен в перечень ВАК

Учредитель и издатель

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА России

Адрес редакции: 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28.

www.clinpractice.ru; <https://journals.eco-vector.com/clinpractice/index>

Фото на обложке: операционная нейрохирургического отделения ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,
А.Г. Винокуров, О.В. Дуров, А.А. Бочаров. Фото интраоперационной флуоресцентной визуализации
опухоли мозга из личного архива к.м.н. С.А. Горяйнова (НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко).

Общий тираж: 1300 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.А. Найда, С.Ю. Доколин, А.Ю. Кочиш, А.А. Ахпашев, Б.В. Тюлькевич ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ВЕРХНЕЙ ЧАСТИ КАПСУЛЫ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА ПРИ МАССИВНЫХ РАЗРЫВАХ ЕГО ВРАЩАТЕЛЬНОЙ МАНЖЕТЫ.....	5
Д.В. Скворцов, В.Н. Касаткин, А.Д. Айзенштейн, В.Н. Анисимов ТЕСТ ХОДЬБЫ ПРИСТАВНЫМ ШАГОМ: ХАРАКТЕРИСТИКА КИНЕМАТИЧЕСКИХ И ВРЕМЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ В НОРМЕ И У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛИ ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ.....	13
Р.Т. Меджидов, С.М. Магомедова, Э.П. Мамедова, А.З. Абдуллаева, У.А. Насибова ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ДЕКОМПРЕССИИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА.....	21
А.К. Шурыева, Т.В. Малова, А.А. Толоконцева, С.А. Карсека, Е.Е. Давыдова, Г.А. Шипулин РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ НА ОСНОВЕ ПЕТЛЕВОЙ ИЗОТЕРМИЧЕСКОЙ АМПЛИФИКАЦИИ (LAMP) ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ КАМПИЛОБАКТЕРИОЗА.....	30
И.С. Абрамов, Т.С. Лисица, А.М. Строганова, О.О. Рябая, А.М. Данишевич, А.О. Хахина, А.И. Закаморная, А.Д. Мацвай, Г.А. Шипулин ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ МЕТОДОМ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ. ОПЫТ СОЗДАНИЯ БАЗЫ ДАННЫХ	36

ОБЗОРЫ

В.Н. Трубилин, В.Е. Юдин, И.Г. Овечкин, М.А. Трубилина, О.М. Орлова, Е.И. Ковригина, А.А. Будко, В.В. Матвиенко СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЬЮТЕРНОГО ЗРИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА.....	43
Д.А. Вологжанин, А.С. Голота, Т.А. Камилова, О.В. Шнейдер, С.Г. Щербак КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В РАЗРАБОТКЕ ВАКЦИН ПРОТИВ COVID-19 НА ОСНОВЕ АНТИГЕНОВ НЛА-СИСТЕМЫ.....	51
А.С. Винокуров, А.Д. Смирнова, О.И. Беленькая, А.Л. Юдин, Е.А. Юматова КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ STAPHYLOCOCCUS AUREUS	71
А.В. Яриков, А.А. Денисов, И.И. Смирнов, А.А. Калинин, Д.Н. Долотин, С.В. Масевнин, М.Ю. Докиш, О.А. Перльмуттер, А.Г. Соснин, А.П. Фраерман, А.Е. Симонов, Е.В. Санникова ДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ СКОЛИОЗ ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ: ДИАГНОСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ И ХИРУРГИЧЕСКИЙ ПОДХОД.....	90
Х.Ю. Симоновская, Н.А. Шолохова, О.В. Зайцева ТОМОСИНТЕЗ В ПЕДИАТРИИ: РЕТРОСПЕКТИВА ПРИМЕНЕНИЯ В МИРОВОЙ ПРАКТИКЕ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ.....	104

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О.Л. Дубровин, П.Л. Шугаев ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОРТОДРОМНОГО ЛОВУШЕЧНОГО МЕТОДА ПРОВЕДЕНИЯ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОГО ЭЛЕКТРОДА ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ УСТРОЙСТВА РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.....	112
--	-----

journal of clinical practice

multidisciplinary peer-review medical journal

ISSN 2618-8627 (Online)
ISSN 2220-3095 (Print)

Vol 12, N 3 (2021)

Published since 2009 Issued quarterly

Editor-in-Chief: Troitsky A.V.

Deputy Editor-in-Chief: Baklaushev V.P.

Editorial Board:

Averyanov A.V., Agzamov D.S., Alekseev L.P., Altynnik N.A,
Arutyunov G.P., Babaev M.A., Belopasov V.V., Boyko A.N., Vasil'ev V.N.,
Vladimirova E.V., Voytenkov V.B., Voskanyan S.E., Gurina O.I., Daminov V.D.,
Devichensky V.M., Dundua D.P., Ekusheva E.V., Eremenko A.A.,
Zabozlaev F.G., Zateyshchikov D.A., Zykov K.A., Zotov A.S., Ivanov Yu.V.,
Ishchenko R.V., Kedrova A.G., Klypa T.V., Kovalyk V.P., Komarov G.A.,
Konoplyannikov M.A., Kochubey A.V., Lazko F.L., Lesnyak V.N., Lutskiy D.L.,
Málly Ju., Martynov M.Y., Matushevskaya E.V., Medvedev M.V.,
Mirgazitov M.Z., Murakov S.V., Ovechkin I.G., Olesov E.E., Olesova V.N.,
Orekhov P.Y., Pavlova G.V., Panchenkov D.N., Pisarev V.M., Polunina E.G.,
Popugaev K.A., Redko A.N., Reshetov I.V., Savina M.I., Samoilov A.S.,
Skvortsov D.V., Soodaeva S.K., Sorokina E.V., Stasevich N.Yu., Struchkov P.V.,
Tereshchenko S.N., Trubilin V.N., Turuspekova S.T., Khabazov R.I.,
Khaitov M.R., Chupin A.V., Shirshova E.V., Chao Zhang, Wang Guowen,
Xin Wang.

The journal is registered with Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media and Federal Service for Monitoring Compliance with Cultural Heritage Protection Law PI № FS77-38032 November, 11, 2009.

The Journal is included into the «*List of leading scientific peer-reviewed journals, where principal data of applicants for scientific degree has to be published*».

Publisher and founder

Federal Research Clinical Center FMBA of Russia

115682, 28 Orekhovy blvd, Moscow, Russia

E-mail: info@fnkc-fmba.ru

WEB: <https://fnkc-fmba.ru>

Phone: +7(495) 395-62-07

Circulation in print 1300 copies

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- D.A. Naida, S.Yu. Dokolin, A.Yu. Kochis, A.A. Akhpashev, B.V. Tyulkevich**
THE CHOICE OF AN OPTIMAL GRAFT FOR THE SUPERIOR CAPSULE RECONSTRUCTION OF THE SHOULDER WITH A MASSIVE ROTATOR CUFF TEAR.....5
- D.V. Skvortsov, V.N. Kasatkin, A.D. Aizenshtein, V.N. Anisimov**
THE TANDEM GAIT TEST: KINEMATICS AND TEMPORAL PARAMETERS FOR NORMAL CHILDREN AND FOR POSTERIOR FOSSA TUMOR SURVIVORS13
- R.T. Mejidov, S.M. Magomedova, E.P. Mamedova, A.Z. Abdullaeva, U.A. Nasibova**
PATHOLOGICAL SYNDROMES OF THE BILIARY TRACT DECOMPRESSION.....21
- A.K. Shuryaeva, T.V. Malova, A.A. Tolokonceva, S.A. Karseka, E.E. Davydova, G.A. Shipulin**
DEVELOPMENT AND EVALUATION OF A LOOP-MEDIATED ISOTHERMAL AMPLIFICATION ASSAY (LAMP) FOR THE DIAGNOSIS OF CAMPYLOBACTERIOSIS30
- I.S. Abramov, T.S. Lisitsa, A.M. Stroganova, O.O. Ryabaya, A.M. Danishevich, A.O. Khakhina, A.I. Zakamornaya, A.D. Matsvay, G.A. Shipulin**
DIAGNOSTICS OF HEREDITARY CANCER SYNDROMES BY NGS. A DATABASE CREATION EXPERIENCE36

REVIEWS

- V.N. Trubilin, V.E. Yudin, I.G. Ovechkin, M.A. Trubilina, O.M. Orlova, E.I. Kovrigina, A.A. Budko, V.V. Matvienko**
MODERN ASPECTS OF COMPUTER VISUAL SYNDROME.....43
- D.A. Vologzhanin, A.S. Golota, T.A. Kamilova, O.V. Shneider, S.G. Scherbak**
COMPUTER SIMULATION IN THE DEVELOPMENT OF VACCINES AGAINST COVID-19 BASED ON THE HLA-SYSTEM ANTIGENS51
- A.S. Vinokurov, A.D. Smirnova, O.I. Belenkaya, A.L. Yudin, E.A. Yumatova**
CLINICAL AND RADIOLOGICAL VARIANTS OF LUNG DAMAGE IN THE INFECTION CAUSED BY STAPHYLOCOCCUS AUREUS.....71
- A.V. Yarikov, A.A. Denisov, I.I. Smirnov, A.A. Kalinkin, D.N. Dolotin, S.V. Masevnin, M.Y. Dokish, O.A. Perlmutter, A.G. Sosnin, A.P. Fraerman, A.E. Simonov, E.V. Sannikova**
DEGENERATIVE SCOLIOSIS OF THE SPINE: DIAGNOSIS, CLASSIFICATION AND SURGICAL APPROACH IN OLDER PATIENTS90
- H.Y. Simonovskaya, N.A. Sholohova, O.V. Zaytseva**
TOMOSYNTHESIS IN PEDIATRICS: A RETROSPECTIVE OF ITS APPLICATION IN THE WORLD PRACTICE AND OWN DATA104

CLINICAL CASE

- O.L. Dubrovin, P.L. Shugaev**
A SUCCESSFUL PLACEMENT OF THE LEFT VENTRICULAR LEAD FOR THE CARDIAC RESYNCHRONIZATION DEVICE USING THE ORTHODROMIC SNARE TECHNIQUE: A CLINICAL CASE.....119

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ВЕРХНЕЙ ЧАСТИ КАПСУЛЫ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА ПРИ МАССИВНЫХ РАЗРЫВАХ ЕГО ВРАЩАТЕЛЬНОЙ МАНЖЕТЫ

© Д.А. Найда¹, С.Ю. Доколин², А.Ю. Кочиш², А.А. Ахпашев³, Б.В. Тюлькевич¹

¹ Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

Обоснование. Гипотеза исследования состояла в том, что знание о механических свойствах биологической тканей поможет хирургам в выборе трансплантата. **Цель исследования** — определить оптимальный вид трансплантата исходя из оценки механических свойств трех видов тканей, используемых для реконструкции верхней части капсулы плечевого сустава при массивных разрывах его вращательной манжеты. **Методы.** В экспериментальной работе были изучены три вида биологических тканей — аллотрансплантаты подвздошно-большеберцового тракта и твердой мозговой оболочки и дермальный бесклеточный матрикс DX Reinforcement Matrix. Эксперимент был разделен на две части. В первой части оценивалась и сравнивалась механическая прочность при разрыве образцов, во второй — исследовалась прочность наложенного вертикального шва. Испытания включали одноосное растяжение, при котором оценивались сила, необходимая для разрыва каждого из образцов, и относительное удлинение образцов до момента разрыва или прорезывания. **Результаты.** Аллотрансплантат подвздошно-большеберцового тракта имеет максимальную прочность на разрыв, а аллотрансплантат твердой мозговой оболочки — минимальную. Все три материала показали хорошее значение относительного удлинения до разрыва. Минимальное значение было зарегистрировано у твердой мозговой оболочки — $15,2 \pm 2,6\%$, а максимальное — у бесклеточного дермального матрикса — $63,3 \pm 20,8\%$. Самое большое значение максимального усилия при прорезывании было зарегистрировано у бесклеточного дермального матрикса — $33,5$ Н, минимальное — у сухожилия подвздошно-большеберцового тракта — $9,9$ Н. **Заключение.** Трансплантаты сухожилия подвздошно-большеберцового тракта и бесклеточного дермального матрикса DX Reinforcement Matrix обладают оптимальными биомеханическими характеристиками и могут быть рекомендованы в качестве трансплантатов при выполнении реконструкции верхней части капсулы плечевого сустава у пациентов с массивным разрывом вращательной манжеты.

Ключевые слова: реконструкция верхней части капсулы плечевого сустава; массивный разрыв вращательной манжеты; прочность трансплантата; удержание шва трансплантатом.

Для цитирования: Найда Д.А., Доколин С.Ю., Кочиш А.Ю., Ахпашев А.А., Тюлькевич Б.В. Выбор оптимального трансплантата для реконструкции верхней части капсулы плечевого сустава при массивных разрывах его вращательной манжеты. *Клиническая практика.* 2021;12(3):5–12. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract76045>

Поступила 15.07.2021

Принята 14.08.2021

Опубликована 02.09.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Разрывы вращательной манжеты плечевого сустава являются распространенной патологией опорно-двигательного аппарата, особенно у людей пожилого возраста. Известно, что от 20 до 50% населения после 60 лет жизни имеют по-

вреждение вращательной манжеты, и эта распространенность увеличивается с возрастом. По оценкам большинства авторов, от 10 до 40% всех разрывов вращательной манжеты плечевого сустава приходится на массивные разрывы [1, 2].

THE CHOICE OF AN OPTIMAL GRAFT FOR THE SUPERIOR CAPSULE RECONSTRUCTION OF THE SHOULDER WITH A MASSIVE ROTATOR CUFF TEAR

© D.A. Naida¹, S.Yu. Dokolin², A.Yu. Kochis², A.A. Akhpashev³, B.V. Tyulkevich¹

¹ Main Military Clinical Hospital named after academical N.N. Burdenko, Moscow, Russian Federation

² Vreden National Medical Center for Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Academy of Postgraduate Education under the FSBU "Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia", Moscow, Russian Federation

Background: The study hypothesis is that the knowledge about the mechanical properties of biological tissues will help surgeons to choose a transplant. **Aim:** To determine the optimal type of a graft, based on the assessment of the mechanical properties of three types of grafts used for the superior capsule reconstruction of the shoulder joint with a massive rotator cuff tear. **Methods:** In the experimental work, 3 types of biological tissues were studied: allografts of the fascia lata and of the dura mater, and the DX Reinforcement Matrix (a dermal ECM xenograft). The experiment was divided into two parts. In the first part, the mechanical strength at rupture of the samples was evaluated and compared, in the second part the resistance of a vertical suture was studied. The tests included uniaxial stretching with the force and strain at rupture recorded. **Results:** The fascia lata allograft showed the highest ultimate tensile strength, while the dura mater allograft had the lowest ultimate tensile strength. All the three materials showed rather high values of the rupture strain. The lowest value of the rupture strain was detected for the dura mater allograft — $15.2 \pm 2.6\%$, the highest value was obtained for the dermal ECM xenograft — $63.3 \pm 20.8\%$. The largest value of the fracture stress was recorded for the DX Reinforcement Matrix — 33.5 N. The minimum value was recorded for the fascia lata allograft — 9.9 N. **Conclusion:** The fascia lata allograft and DX Reinforcement Matrix have the optimal mechanical characteristics and can be recommended as grafts for the superior capsule reconstruction of the shoulder joint with a massive rotator cuff tear.

Keywords: superior capsule reconstruction; massive rotator cuff tear; graft strength; graft suture retention.

For citation: Naida DA, Dokolin SYu, Kochis AYu, Akhpashev AA, Tyulkevich BV. The Choice of an Optimal Graft for the Superior Capsule Reconstruction of the Shoulder with Massive a Rotator Cuff Tear. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(3):5–12. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract76045>

Submitted 15.07.2021

Revised 14.08.2021

Published 02.09.2021

Один из методов лечения массивных разрывов вращательной манжеты — реконструкция верхней части капсулы плечевого сустава, и, по литературным данным, эффективность этого метода весьма высокая — 80–90% [3]. Ключевым моментом этой методики является материал, используемый для реконструкции. Сегодня нет единого понимания критериев, предъявляемых к биологической ткани. В литературе обсуждаются два из них — схожесть гистологического строения ткани «биоапплатки» с утраченной тканью и ее прочностные характеристики [4, 5].

На данный момент для закрытия дефектов используют разнообразные биологические (ксено-, алло- и аутокани), синтетические и гибридные материалы. Кроме обеспечения каркаса, на котором происходит ремоделирование тканей, трансплантат должен обладать соизмеримыми с нативной тканью механическими свойствами [6]. Величины,

такие как предел прочности и относительное удлинение, можно сравнить со свойствами материала любой эталонной ткани, чтобы судить о пригодности применения трансплантата.

Цель исследования — определить оптимальный вид трансплантата, исходя из оценки механических свойств тканей трех видов, используемых для реконструкции верхней части капсулы плечевого сустава при массивных разрывах его вращательной манжеты.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Экспериментальное исследование без участия пациентов и лабораторных животных.

Условия проведения

Исследование проведено в испытательной лаборатории, соответствующей требованиям ГОСТ

ISO/IEC 17025-2019, на стандартной испытательной машине Instron ElectroPuls E3000 (США) в Центре исследований экстремальных состояний материалов и конструкций Санкт-Петербургского государственного университета.

Методика проведения эксперимента

Материалом для эксперимента были три паспортизированных вида биологических тканей, предварительно гидротированных в 0,9% физиологическом растворе NaCl: аллотрансплантаты подвздошно-большеберцового тракта и твердой мозговой оболочки, дермальный бесклеточный матрикс DX Reinforcement Matrix. Все виды исследованных тканей используются в качестве трансплантата при проведении артроскопической реконструкции верхней части капсулы плечевого сустава. Каждая серия эксперимента была проведена на 10 образцах из каждого материала (рис. 1).

Аллотрансплантаты твердой мозговой оболочки и подвздошно-большеберцового тракта были изготовлены в банке тканей на базе ФГБУ «НМИЦ ТО имени Р.Р. Вредена» Минздрава России по запатентованной медицинской технологии консервации аллогенных трансплантатов холодоустойчивой консервирующей средой (КриоБиТ). Обработка трансплантата DX Reinforcement Matrix проведена компанией DSM Biomedical по запатентованной технологии OPTRIX (США).

Эксперимент был разделен на две части. В первой части оценивалась и сравнивалась механическая прочность при разрыве образцов, во второй — устойчивость к наложенному вертикальному шву. На экран компьютера, синхронизированного с сервогидравлической машиной Instron ElectroPuls

E3000, выводился график зависимости «нагрузка-перемещение». Данные эксперимента автоматически вносились в таблицу Microsoft Excel, после чего выполнялась статистическая обработка данных в программе Statistica 12.0 (StatSoft, Russia). Тип проведенных испытаний включал одноосное растяжение, при котором оценивалась сила, необходимая для разрыва каждого из образцов, и относительное удлинение образцов до момента разрыва (рис. 2, а). Второй тип испытания заключался в оценке устойчивости образца к прорезыванию шовным материалом (рис. 2, b).

В обеих частях эксперимента образцы имели форму полосок, нарезанных из ткани материала при помощи одноразового скальпеля. Рабочая часть разрывной машины представляла собой держатели с плоскими губками, расстояние между которыми регулировалось в зависимости от размера исследуемого материала. В первой части эксперимента для исключения проскальзывания образца в захватах между ним и щечкой захвата помещалась наждачная бумага с размером зерна 28–40 мкм (P600). Во второй части эксперимента с двух противоположных сторон образца на расстоянии 10 мм от края сквозь всю толщину образца однократно продевалась нить FiberWire № 2. Концы нитей были плотно зажаты между щечками захвата. После этого проводилось растяжение образца за нити. Каждый образец перед его фиксацией в рабочей части прибора был измерен в длину, ширину и толщину при помощи поверенных линейки и штангенциркуля, данные занесены в таблицу. После фиксации материала проводился непосредственно сам эксперимент с видеофиксацией на портативную видеокамеру. Заданная скорость растяже-



Рис. 1. Образцы исследованных биологических тканей: *a* — аллотрансплантат подвздошно-большеберцового тракта; *b* — аллотрансплантат твердой мозговой оболочки; *c* — дермальный бесклеточный матрикс.

Fig. 1. Samples of the studied biological tissues: *a* — fascia lata allograft; *b* — allograft of the dura mater; *c* — DX Reinforcement Matrix.



Рис. 2. Испытание образца ткани на универсальной сервогидравлической машине Instron ElectroPuls E3000: *a* — на одноосное растяжение; *b* — на устойчивость к прорезыванию шовным материалом.

Fig. 2. Testing of a sample using an Instron ElectroPuls E3000 universal servohydraulic machine: *a* — for the uniaxial tension; *b* — for the resistance to penetration by the suture material.

ния — 50 мм/мин (0,83 мм/с) — воздействовала на образец. На экран компьютера, синхронизированного с сервогидравлической машиной, выводился график зависимости «нагрузка-перемещение», фиксировались время перемещения, нагрузка, напряжение, деформация. Максимальное усилие для прорезывания образца шовной нитью соответствовало пику нагрузки. После достижения пика нагрузки происходил разрыв ткани или устойчивое прорезывание материала. Погрешность датчика

нагрузки и перемещения составляла не более 1% от измеренного значения. Тем самым, по данным первой части испытания было рассчитано напряжение и деформация ткани, по второй — сила воздействия и относительное удлинение образца.

Статистический анализ

Статистическую обработку производили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft, Russia). Результаты каждого теста были оценены по критерию Колмогорова–Смирнова. Общее межгрупповое сравнение проводили с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Апостериорные попарные сравнения групп проводили при помощи критерия Стьюдента с использованием поправки Бонферрони для коррекции уровня статистической значимости. Для статистического анализа различий использовали критерий Вилкоксона. Различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате первого этапа исследования были получены следующие усредненные данные (табл. 1). Данные представлены, как среднее значение \pm стандартное отклонение.

Самая большая сила разрыва была приложена к сухожилию подвздошно-большеберцового тракта — 300 Н; для двух других образцов она была в 7 раз меньше и не превысила 44 Н.

Согласно результатам, аллотрансплантат подвздошно-большеберцового тракта имеет максимальную прочность на разрыв, а аллотрансплантат твердой мозговой оболочки — минимальную, при этом прочность аллотрансплантата подвздошно-большеберцового тракта достоверно превышает прочность бесклеточного дермального

Таблица 1 / Table 1

Результаты испытаний на растяжение / Tensile test results

Вид материала	Критическая сила, Н	Критическое удлинение, мм	Максимальное напряжение, МПа	Относительное удлинение при разрыве, %
Аллотрансплантат сухожилия подвздошно-большеберцового тракта	299,6 \pm 49,09	4,8 \pm 0,47	31,98 \pm 2,80	22,22 \pm 4,31
Аллотрансплантат твердой мозговой оболочки	43,4 \pm 18,65	4,66 \pm 0,59	4,66 \pm 2,11	15,2 \pm 2,60
Бесклеточный дермальный матрикс DX Reinforcement Matrix	40,6 \pm 5,98	12,46 \pm 1,25	6,1 \pm 0,30	63,32 \pm 20,75
Критерий Краскела–Уоллиса, p	0,009	0,014	0,006	0,006

Таблица 2 / Table 2

Результаты испытаний на прорезание шовным материалом /
Results of tests for the resistance to the applied vertical suture

Вид материала	Критическая сила, Н	Критическое удлинение, мм	Время разрыва, сек
Аллотрансплантат сухожилия подвздошно-большеберцового тракта	9,87±2,96	17,42±4,23	20,90±5,05
Аллотрансплантат твердой мозговой оболочки	14,63±4,27	13,17±10,59	15,87±12,68
Бесклеточный дермальный матрикс DX Reinforcement Matrix,	33,48±8,48	14,4±2,58	20,16±3,56
Критерий Краскела–Уоллиса, <i>p</i>	0,006	0,014	0,006

матрикса и аллотрансплантата твердой мозговой оболочки. Важно отметить, что толщина трансплантата твердой мозговой оболочки составляла 0,8 мм и являлась самым тонким из всех видов материала (толщина аллотрансплантата сухожилия подвздошно-большеберцового тракта составляла 1,0 мм, толщина бесклеточного дермального матрикса — 1,3 мм). Более того, независимо от толщины аллотрансплантат твердой мозговой оболочки при разрыве показал существенный разброс значений (примерно 46%).

Все три материала показали хорошие результаты относительного удлинения до разрушения. Максимальное значение было зарегистрировано у бесклеточного дермального матрикса — 63,3±20,8%, что в 4 раза превышает результат, полученный для твердой мозговой оболочки. При этом показатели относительного удлинения у дермального матрикса имеют высокий разброс значений, погрешность примерно 33%. Данные свидетельствуют, что наибольшей эластичностью и пластичностью обладает бесклеточный дермальный матрикс, а наименьшей — твердая мозговая оболочка.

В результате второго этапа проведенного исследования были получены следующие усредненные данные (табл. 2).

Самое большое значение максимального усилия при прорезывании было зарегистрировано у бесклеточного дермального матрикса — 33,5 Н, минимальное значение — у сухожилия подвздошно-большеберцового тракта — 9,9 Н, что достоверно меньше, чем у DX Reinforcement Matrix. У твердой мозговой оболочки значение максимального усилия составило 14,6 Н, что также значительно меньше значений, полученных для бесклеточного дермального матрикса.

Типичные графики деформации и напряжения при растяжении представлены на рис. 3, типичные графики нагрузки при прорезывании — на рис. 4.

Вершина графика соответствует усилию, необходимому для полного разрыва ткани (рис. 3) или полного прорезывания шовным материалом (рис. 4). Значительный подъем начальной части графика отражает устойчивость сухожилия, его упругость. Чем круче график, тем выше предел прочности исследуемой ткани. Скачки на диаграмме испытаний связаны с постепенными разрывами связей в материале.

ОБСУЖДЕНИЕ

Активно ведется дискуссия между хирургами, выполняющими реконструкцию верхней части капсулы плечевого сустава, относительно требований к трансплантату. По мнению ряда хирургов, на эффективность методики влияют прочностные свойства, толщина применяемого трансплантата, схожесть гистологического строения с потерянной тканью вращательной манжеты, устойчивость к на-

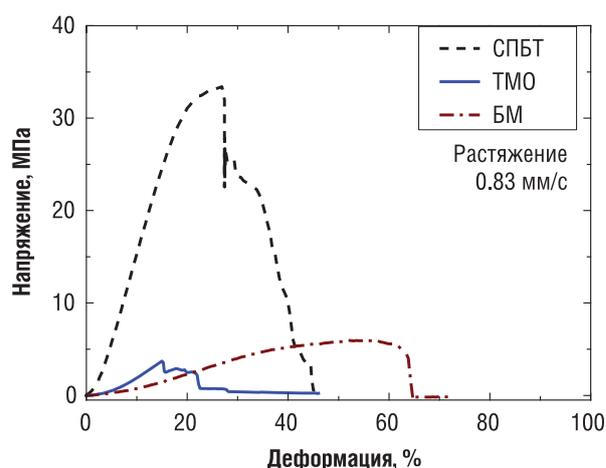


Рис. 3. Характерные графики испытаний при растяжении.
Примечание. СПБТ — сухожилие подвздошно-большеберцового тракта; ТМО — твердая мозговая оболочка; БМ — бесклеточный дермальный матрикс.

Fig. 3. Characteristic graphs of tensile tests.
Note. СПБТ — fascia lata allograft; ТМО — allograft of the dura mater; БМ — DX Reinforcement Matrix.

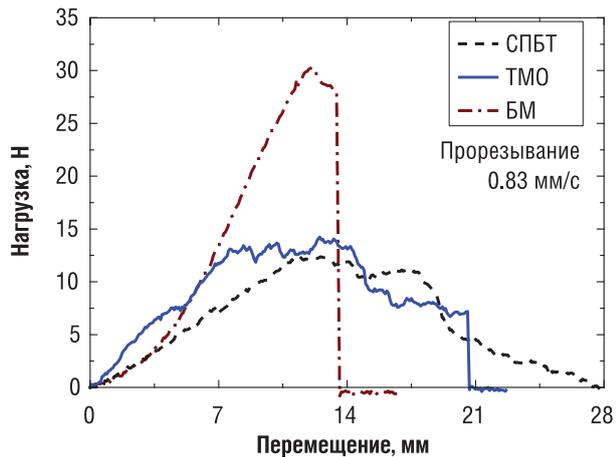


Рис. 4. Характерные графики испытаний на удерживание шва.

Примечание. СПБТ — сухожилие подвздошно-большеберцового тракта; ТМО — твердая мозговая оболочка; БМ — бесклеточный дермальный матрикс.

Fig. 4. Characteristic schedules of tests for seam retention.

Note. СПБТ — fascia lata allograft; ТМО — allograft of the dura mater; БМ — DX Reinforcement Matrix.

ложенным швам, эластичность ткани, способ обработки трансплантата [5, 7]. Данные литературы по механическим характеристикам всех видов исследуемых трансплантатов очень вариабельны как по результатам, так и по методике проведения экспериментов. Так, прочность на разрыв сухожилия подвздошно-большеберцового тракта составляет 180 Н согласно экспериментальным исследованиям, тогда как аналогичный показатель для бесклеточного дермального матрикса (DX Reinforcement Matrix) составляет 440 Н [8]. По другим исследованиям, предельная прочность при растяжении DX

Reinforcement Matrix составила 137,5 Н [9]. Прочность для твердой мозговой оболочки, по данным литературы, лежит в пределах от 144 до 465 Н при растяжении [10].

Важно отметить, что условия, в которых проводилось исследование, не соответствуют условиям, которые испытывает трансплантат в процессе своей перестройки и функционирования в плечевом суставе. В реальности трансплантат испытывает деформирующие силы не только на удлинение, но и на скручивание, сжатие и циклические усталостные нагрузки. Именно поэтому данный эксперимент не стоит рассматривать как физическую модель повреждения тканей и трансплантата в условиях функционирующего плечевого сустава, а полученные результаты стоит применять только для сравнения результатов среди изученных групп. Знание о механических свойствах и биомеханике плечевого сустава дает возможность предположить, как будет вести себя каждый из изученных трансплантатов после имплантации.

По результатам проведенного исследования, самым прочным материалом является сухожилие подвздошно-большеберцового тракта (рис. 5). Это можно объяснить тем, что по своему гистологическому строению сухожилия и фасции представляют собой плотную волокнистую оформленную соединительную ткань и являются наиболее прочной тканью организма [11]. По схожести гистологического строения подвздошно-большеберцовый тракт также является наиболее близким к утраченной сухожильной ткани вращательной манжеты. При этом сухожилие подвздошно-большеберцового тракта

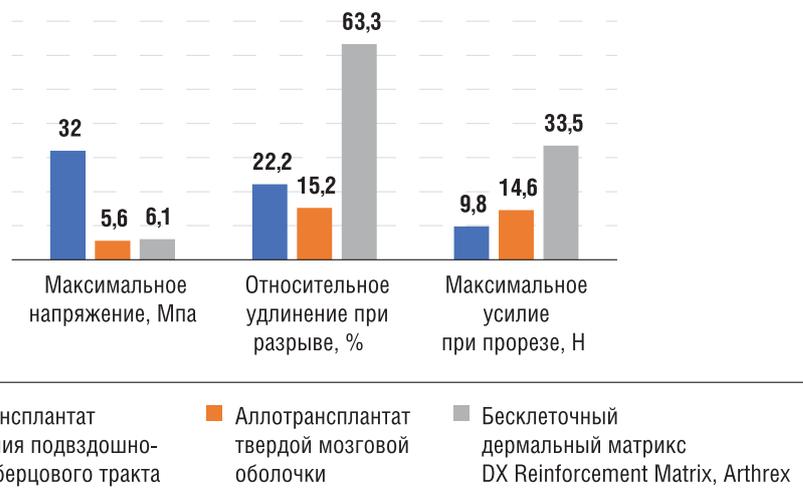


Рис. 5. Результаты исследований характеристик трех образцов тканей, используемых при реконструкции верхней части капсулы плечевого сустава.

Fig. 5. The results of the studies of on the characteristics of three tissue samples used for the superior capsule reconstruction of the shoulder joint with a massive rotator cuff tear.

показало наименьшую устойчивость к прорезыванию шовной нитью. Данный факт можно интерпретировать структурным строением ткани, а именно тем, что за счет разнонаправленного расположения пластин, из которых состоит фасция, и вариативности толщины на разных участках она оказалась наименее устойчивой к прорезыванию нитью. Ткани, имеющую гомогенную структуру (твердая мозговая оболочка и дермальный бесклеточный матрикс), показали лучшую устойчивость к прорезыванию.

Наиболее устойчивым к прорезыванию швов и самым эластичным оказался бесклеточный дермальный матрикс. Необходимо отметить, что бесклеточный дермальный матрикс показал значительно меньшие показатели прочности по сравнению с подвздошно-большеберцовым трактом.

При исследовании твердой мозговой оболочки были выявлены наименьшие показатели прочности и эластичности материала и средние значения устойчивости к прорезыванию.

Относительно невысокие прочностные характеристики твердой мозговой оболочки и бесклеточного дермального матрикса, предположительно, связаны с их гистологическим строением, так как оба вида ткани представляют собой плотную волокнистую неоформленную соединительную ткань [12].

Имея схожее гистологическое строение и наличие большого числа эластических волокон в своем строении, помимо коллагеновых, оба вида ткани должны обладать хорошей эластичностью. По результатам эксперимента, твердая мозговая оболочка имеет наименьшую эластичность среди всех исследуемых тканей. Вероятно, это связано с методом обработки трансплантата, т.к. у подвздошно-большеберцового тракта, имеющего аналогичную обработку, также невысокие показатели эластичности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании были изучены механические свойства трех трансплантатов, которые используются для реконструкции верхней капсулы плечевого сустава при массивных разрывах вращательной манжеты. Аллотрансплантат твердой мозговой оболочки при средних показателях критической силы на разрыв и при прорезывании шовным материалом имел наименьшее значение максимального удлинения, что свидетельствует о его низкой эластичности. По результатам ис-

следования, трансплантаты аллосухожилия подвздошно-большеберцового тракта и бесклеточно-го дермального матрикса DX Reinforcement Matrix обладают оптимальными механическими свойствами для реконструкции верхней части капсулы плечевого сустава. Следует отметить, что свойства трансплантатов, в том числе и механические, могут изменяться в процессе перестройки после имплантации в плечевой сустав, поэтому для выбора оптимального трансплантата необходимы дальнейшие исследования и наблюдения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Кочиш А.Ю., Доколин С.Ю., Ахпашев А.А. — дизайн и концепция исследования; Найда Д.А., Тюлькевич Б.В. — разработка и проведение эксперимента, сбор и обработка материалов, написание и редакционная работа с текстом статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. Kochish A.Yu., Dokolin S.Yu., Akhpashev A.A. — study design and concept; Naida D.A., Tyulkevich B.V. — design and realization of the experiment, collection and processing of the obtained data, manuscript writing and revision. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки и осуществлялось на личные средства авторов.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Thorsness R, Romeo A. Massive rotator cuff tears: trends in surgical management. *Orthopedics*. 2016;39(3):145–151. doi: 10.3928/01477447-20160503-07

2. Dang A, Davies M. Rotator cuff disease: treatment options and considerations. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2018;26(3):129–133. doi: 10.1097/JSA.0000000000000207
3. Sochacki KR, McCulloch PC, Lintner DM, Harris JD. Superior capsular reconstruction for massive rotator cuff tear leads to significant improvement in range of motion and clinical outcomes: a systematic review. *Arthroscopy*. 2019;35(4):1269–1277. doi: 10.1016/j.arthro.2018.10.129
4. Berthold DP, Bell R, Muench LN, et al. A new approach to superior capsular reconstruction with hamstring allograft for irreparable posterosuperior rotator cuff tears: a dynamic biomechanical evaluation. *J Shoulder Elbow Surg*. 2021;30(7S):S38–S47. doi: 10.1016/j.jse.2021.04.002
5. Mihata T, McGarry MH, Kahn T, et al. Biomechanical effect of thickness and tension of fascia lata graft on glenohumeral stability for superior capsule reconstruction in irreparable supraspinatus tears. *Arthroscopy*. 2016;32(3):418–426. doi: 10.1016/j.arthro.2015.08.024
6. Крюков Е.В., Брижань Л.К., Хоминец В.В., и др. Опыт клинического применения тканеинженерных конструкций в лечении протяженных дефектов костной ткани // *Гений ортопедии*. 2019. Т. 25, № 1. С. 49–57. [Kryukov EV, Brizhan LK, Khominets VV, et al. Experience of clinical application of tissue-engineered structures in the treatment of extended bone tissue defects. *Genius of Orthopedics*. 2019;25(1):49–57. (In Russ.)] doi 10.18019/1029-4427-2019-25-1-49-57
7. Cline K, Tibone JE, Ihn H, et al. Superior capsule reconstruction using fascia lata allograft compared with double- and single-layer dermal allograft: a biomechanical study. *Arthroscopy*. 2021;37(4):1117–1125. doi: 10.1016/j.arthro.2020.11.054
8. Lacheta L, Brady A, Rosenberg SI, et al. Superior capsule reconstruction with a 3 mm-thick dermal allograft partially restores glenohumeral stability in massive posterosuperior rotator cuff deficiency: a dynamic robotic shoulder model. *Am J Sports Med*. 2021;49(8):2056–2063. doi: 10.1177/03635465211013364
9. Mihata T, Bui CN, Akeda M, et al. A biomechanical cadaveric study comparing superior capsule reconstruction using fascia lata allograft with human dermal allograft for irreparable rotator cuff tear. *J Shoulder Elbow Surg*. 2017;26(12):2158–2166. doi: 10.1016/j.jse.2017.07.019
10. Hackett ES, Harilal D, Bowley C, et al. Evaluation of porcine hydrated dermis augmented repair in a fascial defect model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2011;96(1):134–138. doi: 10.1002/jbm.b.31751
11. Quaglini V, Villa T. Mechanical properties of solvent-dehydrated bovine pericardium xeno graft for dura mater repair. *J Appl Biomater Biomech*. 2007;5(1):34–40.
12. Быков В.Л. Цитология и общая гистология. Санкт-Петербург: Сотис, 2003. 519 с. [Bykov VL. Cytology and general histology. Saint Petersburg: Sotis; 2003. 519 p. (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Найда Дарья Александровна;

адрес: 105094, Москва, Госпитальная пл. д. 3;
e-mail: dariaanayda@gmail.com; eLibrary SPIN: 6494-4709;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-2612>

Соавторы:

Доколин Сергей Юрьевич, д.м.н.;
eLibrary SPIN: 1993-2304; e-mail: sdokolin@gmail.com

Кочиш Александр Юрьевич, д.м.н., профессор;
eLibrary SPIN: 7522-8250; e-mail: auk1959@mail.ru

Ахпасhev Александр Анатольевич, к.м.н., доцент;
e-mail: akhpashev@gmail.com;
eLibrary SPIN: 9965-1828

Тюлькевич Борис Владимирович;
e-mail: 1983loki@mail.ru

AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

Daria A. Naida, MD; address: 3 Hospitalnaya pl.,
105094, Moscow, Russia; e-mail: dariaanayda@gmail.com;
eLibrary SPIN: 6494-4709;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-2612>

Co-authors:

Sergei Yu. Dokolin, MD, Dr. Sci. (Med.);
eLibrary SPIN: 1993-2304; e-mail: sdokolin@gmail.com

Alexander Yu. Kochish, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
eLibrary SPIN: 7522-8250; e-mail: auk1959@mail.ru

Alexander A. Akhpashev, MD, Cand. Sci. (Med.),
Associate Professor; e-mail: akhpashev@gmail.com;
eLibrary SPIN: 9965-1828

Boris V. Tyulkevich, MD;
e-mail: 1983loki@mail.ru

ТЕСТ ХОДЬБЫ ПРИСТАВНЫМ ШАГОМ: ХАРАКТЕРИСТИКА КИНЕМАТИЧЕСКИХ И ВРЕМЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ В НОРМЕ И У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛИ ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ

© Д.В. Скворцов^{1,2,3}, В.Н. Касаткин⁴, А.Д. Айзенштейн^{3,4}, В.Н. Анисимов⁵

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

³ Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Российская Федерация

⁴ Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», Москва, Российская Федерация

⁵ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Обоснование. В качестве клинического метода исследования функции ходьбы с усложненной координацией используется тест «тандемная походка» (*tandem gait, TG*), однако точные биомеханические параметры ходьбы в нем недостаточно исследованы. TG представляет собой модифицированную локомоцию ходьбы. Собственно ходьба — высокоавтоматизированное движение, а TG вносит в нее компонент произвольного контроля. **Цель исследования** — изучение функциональной и биомеханической симптоматики у детей с атактическим синдромом после лечения опухоли задней черепной ямки в отдаленный период. **Методы.** В исследовании приняли участие 15 здоровых испытуемых в возрасте от 12 до 35 ($20,4 \pm 7,2$) лет, из них 4 мужчин и 11 женщин, составивших группу контроля. Группа пациентов состояла из 33 детей в возрасте от 7 до 17 ($12,3 \pm 3,1$) лет, из них 15 мальчиков и 18 девочек, перенесших опухоль задней черепной ямки и поступивших на восстановительное лечение в Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле». Проведено исследование кинематики ходьбы TG на комплексе OptiTrack (США). **Результаты.** Полученные результаты показали асимметрию длительности цикла шага и увеличение его продолжительности, пропорциональное тяжести функционального состояния. Движения таза характеризуются различными типами нарушений. Движения сгибания-разгибания в тазобедренных суставах демонстрируют запаздывание разгибания в конце периода переноса с незначительным снижением амплитуды, которое, возможно, возрастает с увеличением степени двигательных нарушений. Движения в коленных суставах демонстрируют два основных феномена — увеличение сгибательной установки сустава и снижение амплитуды основного махового сгибания. Кроме этого, имеется запаздывание максимума махового сгибания. Кинематические параметры TG обследуемых больных, в отличие от контрольной группы, не являются устойчивыми, предположительно, по причине того, что в норме такая модификация ходьбы легко автоматизируется и не требует произвольного контроля. У больных с атактическим синдромом после лечения опухоли задней черепной ямки каждый шаг в режиме TG требует дополнительного произвольного контроля, а устойчивость и повторяемость движения в этих условиях резко снижаются. **Заключение.** В отличие от рутинного клинического варианта теста анализ биомеханики движений позволяет дать точную качественную и количественную характеристику функциональных нарушений. По данным нашего исследования, нарушения двигательной функции развиваются на разных уровнях опорно-двигательного аппарата, а степень их выраженности хорошо согласуется с экспертной оценкой функционального состояния пациента.

Ключевые слова: опухоль задней черепной ямки; кинематика движений; автоматизм.

Для цитирования: Скворцов Д.В., Касаткин В.Н., Айзенштейн А.Д., Анисимов В.Н. Тест ходьбы приставным шагом: характеристика кинематических и временных параметров в норме и у детей, перенесших лечение опухоли задней черепной ямки. *Клиническая практика*. 2021;12(3):13–20. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract77018>

Поступила 29.07.2021

Принята 20.08.2021

Опубликована 01.09.2021

THE TANDEM GAIT TEST: KINEMATICS AND TEMPORAL PARAMETERS FOR NORMAL CHILDREN AND FOR POSTERIOR FOSSA TUMOR SURVIVORS

© D.V. Skvortsov^{1, 2, 3}, V.N. Kasatkin³, A.D. Aizenshtein^{3, 4}, V.N. Anisimov⁵

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

² Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

³ Federal Center of Brain and Neurotechnology, Moscow, Russian Federation

⁴ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Medical and Rehabilitation Scientific Center "Russian Field", Moscow, Russian Federation

⁵ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Background: Tandem Gait (TG) testing is known as a clinical method for studying the walking function with complicated coordination. The precise biomechanical walking parameters in this test remain poorly investigated. Moreover, TG is a modified locomotion of walking. In general, walking is a highly automated movement. TG introduces a component of voluntary control into it. **Aims:** A study of functional and biomechanical symptoms in children after the treatment for the posterior fossa tumor in the long term. **Methods:** The study involved 15 healthy subjects aged 12 to 35 years (20.4 ± 7.2), among them 4 men and 11 women — control group. The group of patients comprised 33 children who had a tumor of the posterior cranial fossa (HF) at the age of 7 to 17 years (12.3 ± 3.1), of these 15 boys and 18 girls, who were admitted for rehabilitation treatment to the "Russkoe pole" Rehabilitation Center. A study on the TG kinematics was performed with the Optitrack system. **Results:** The results showed asymmetry in the duration of the step cycle and an increase in its duration proportional to the severity of the functional state. The pelvic movements showed different abnormalities. The flexion-extension movements in the hip joints were characterized by an extension lag at the end of the transfer period and a slight decrease in the amplitude, which probably became more pronounced with an increase in the degree of the motor impairment. The movements in the knee joints demonstrated two main phenomena: an increase in the flexion setting of the joint and a decrease in the amplitude of the main swing flexion. In addition, there was a delay in the maximum of the swing flexion. The kinematic parameters of the TG of the examined patients, in contrast to the control group, are not stable. This is, presumably, due to the fact, that normally such a modification of walking is easily automated and does not require voluntary control. In patients with SCF, each step in the TG mode requires additional voluntary control, and under these conditions, the stability and repeatability of a movement are dramatically reduced. **Conclusions:** In contrast to the routine clinical version of the test, the analysis of the movement biomechanics allows one to present an accurate qualitative and quantitative characterization of functional disorders. According to our research, motor function disorders develop at various levels of the musculoskeletal system. The degree of their severity is in a good agreement with the expert assessment of the patient's functional state.

Keywords: posterior fossa tumor; kinematics of movement; autometrics.

For citation: Skvortsov DV, Kasatkin VN, Aizenshtein AD, Anisimov VN. The Tandem Gait Test: Kinematics and Temporal Parameters for Normal Children and for Posterior Fossa Tumor Survivors. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(3):13–20. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract77018>

Submitted 29.07.2021

Revised 20.08.2021

Published 01.09.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Известен метод исследования функции ходьбы с усложненной координацией — приставным шагом (tandem gait, TG). TG достаточно широко используется в клинической практике для оценки атактических нарушений [1, 2], а также в качестве средства

тренировки функции равновесия [3]. TG является чувствительным тестом для пациентов с мозжечковой атаксией, которая является частым синдромом у больных с последствиями лечения опухолей задней черепной ямки. Данный тест в обычном клиническом применении используется в режиме оценки

времени при проходе определенного расстояния [4]. Однако в данном варианте тест отвечает только на вопрос, справляется ли пациент с заданием, и за какое время, но не отвечает, как и за счет каких ресурсов осуществляются собственно движение и сохранение равновесия. Для ответа на эти вопросы разрабатываются варианты исследования с помощью регистрации биомеханических параметров [3]. Тем не менее в настоящее время точные биомеханические критерии и нормативы для данного теста еще не разработаны. Остается неясной и собственно функциональная, биомеханическая симптоматика мозжечковой атаксии у больных после лечения опухолей задней черепной ямки.

Тест TG рассматривается нами еще и в качестве фактора модификации автоматизированной локомоции (ходьба). В варианте TG ходьба будет требовать произвольного контроля. Это усложнение первично автоматического движения мы рассматриваем в качестве своеобразной функциональной пробы, которая наряду с более высокими требованиями к функции баланса в значительной степени снижает функцию автоматизма.

Цель исследования — изучение функциональной и биомеханической симптоматики у больных детей после лечения опухоли задней черепной ямки в отдаленный период.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Когортное, проспективное.

Критерии соответствия

Критерии включения: последствия хирургического лечения опухоли задней черепной ямки от 1 года и более при наличии стойкой атаксии, при этом функциональное состояние позволяет выполнить тест ходьбы приставным шагом без риска падения, с пациентом имеется вербальный контакт, достаточный для понимания и выполнения необходимых инструкций; отсутствует декомпенсированная соматическая патология.

Критерии исключения: неспособность выполнить тест (угроза потери равновесия и падения); возраст младше 7 лет; отказ пациента или его родителя от тестирования.

Условия проведения

Исследование выполнено в период с 2018 по 2020 г. в лаборатории биомеханики Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле»

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Описание медицинского вмешательства

Методика исследования: испытуемому предлагалось пройти строго по прямой линии, обозначенной на полу белой полосой шириной 5 см. Исходное положение — ноги на ширине плеч, руки опущены вдоль тела. По команде обследуемый проходил по данной линии, последовательно приставляя носок одной ноги к пятке другой, удерживая при этом равновесие. Общая длина пути 4,5 м.

Методы регистрации исходов

Регистрация биомеханики движений проводилась с помощью оптико-электронной системы OptiTrack (США) с использованием 12 камер с частотой 100 Гц. Применялась стандартная модель с расположением маркеров (рис. 1).

На обследуемом устанавливали набор из 26 светоотражающих маркеров (см. рис. 1). Регистрировали гониограммы тазобедренного и коленного суставов в сагиттальной плоскости и перемещение таза в вертикальной и фронтальной плоскостях,

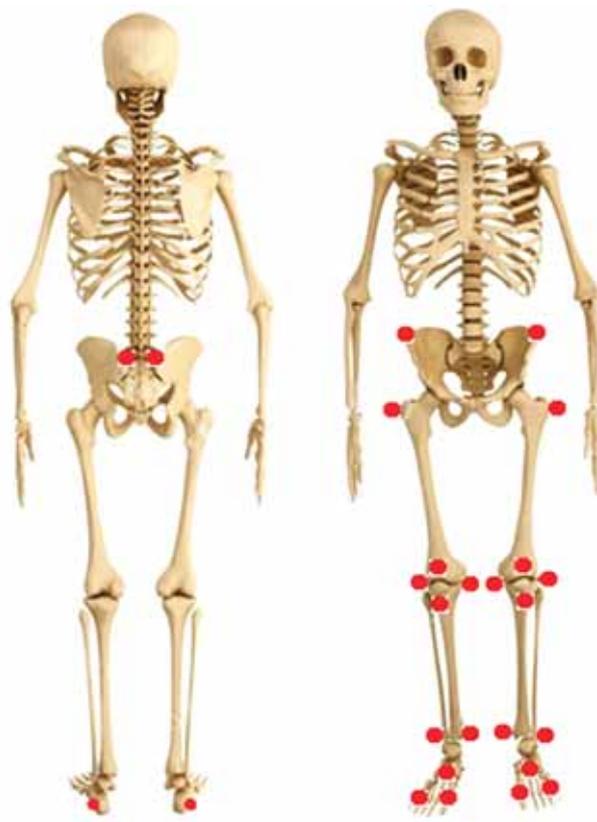


Рис. 1. Места крепления маркеров.

Fig. 1. The placement of the markers.

а также временные характеристики цикла шага: цикл шага (ЦШ в сек); начало второй двойной опоры (НВД в % цикла шага).

Начало и конец каждого цикла шага каждой из сторон (левой или правой) расставляются вручную по данным перемещения маркеров, расположенных на пятке, после чего формируется отчет, содержащий кинематические параметры в формате цикла шага.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом, протокол № 8э/15-17 от 27.10.2017.

Статистический анализ

Обработка полученных результатов была проведена стандартными методами вариационной статистики с помощью программного обеспечения Statistica 12. Оценка достоверности различий проводилась с помощью критериев Вилкоксона и Манна-Уитни при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

С целью получения параметров зрелой локомоции в исследовании приняли участие 15 здоровых испытуемых в возрасте от 12 до 35 (средний возраст $20,4 \pm 7,2$) лет, из них 4 мужчин и 11 женщин, не имевших в анамнезе травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата (группа контроля). Известно, что основные параметры ходьбы складываются к 12 годам [5] и остаются неизменными до пожилого возраста [6, 7].

В группу пациентов вошли 33 ребенка в возрасте от 7 до 17 (средний возраст $12,3 \pm 3,1$) лет, из них 15 мальчиков и 18 девочек, перенесших лечение опухоли задней черепной ямки и поступивших на восстановительное лечение в ЛРНЦ

«Русское поле». Пациентов с медуллобластомой мозжечка (код по МКБ-10 C71.6) было 14, с астроцитомой мозжечка (D33.1) — 12, с ганглиомой мозжечка (C72.8) — 2, с анапластической эпендиомой мозжечка (C71.6) — 2, с нейроцитомой мозжечка (C71.0) — 2, с нейроэктодермальной опухолью правой теменной области головного мозга (C71.3) — 1.

Проводилось однократное биомеханическое исследование ходьбы при поступлении пациента на плановое восстановительное лечение.

Основные результаты исследования

Пациенты разделены на 4 группы по степени биомеханических и функциональных нарушений методом экспертной оценки: 1-я — легкая асимметрия ($n=18$); 2-я — приближены к нормотипичным детям ($n=7$); 3-я — сильная асимметрия, наличие гемипареза ($n=3$); 4-я — тяжелые двигательные расстройства ($n=5$).

Временные характеристики ходьбы отражены в табл. 1. Для контрольной группы можно отметить, что длительность ЦШ в модификации TG существенно выше, чем для обычной ходьбы в произвольном темпе [8]. При этом начало ЦШ другой ноги (параметр НВД) соответствует 50%. Длительность ЦШ во всех исследованных группах значительно превышает значение в контрольной группе и достигает максимальной величины в группе тяжелых больных, у которых к тому же значение еще и асимметрично. Среднее значение параметра НВД не показывает значительной асимметрии: следовательно, реципрокность не нарушается существенно ни в одной из обследованных групп.

Графики перемещения таза в вертикальном и боковом направлениях в ЦШ показаны на рис. 2.

Вертикальные перемещения представляют собой циклические движения с двумя максимумами в середине периода опоры той и другой ноги. Фак-

Таблица 1 / Table 1

**Временные характеристики ходьбы в исследованных группах (M±σ) /
Temporal gait parameters in the patients' group (M±σ)**

Параметр	Сторона	Группа (возраст, лет)				
		1-я (13,6±2,9)	2-я (12,0±2,6)	3-я (12,3±3,5)	4-я (11,6±3,5)	Контроль (20,7±7,3)
ЦШ, с	Левая	2,4±0,5	3,8±1,2	3,3±0,9	5,1±3,6	1,9±0,4
	Правая	2,4±0,6	3,8±1,1	3,1±1,2	3,9±2,1	2,0±0,4
НВД, %	Левая	49,4±1,8	50,2±7,2	50,4±18,9	47,6±17,9	50,1±2,1
	Правая	50,4±2,2	48,9±7,0	52,3±11,7	47,6±4,5	50,2±3,5

Примечание. ЦШ — цикл шага; НВД — начало второй двойной опоры.

Note. ЦШ — gait cycle; НВД — beginning of the second double support interval.

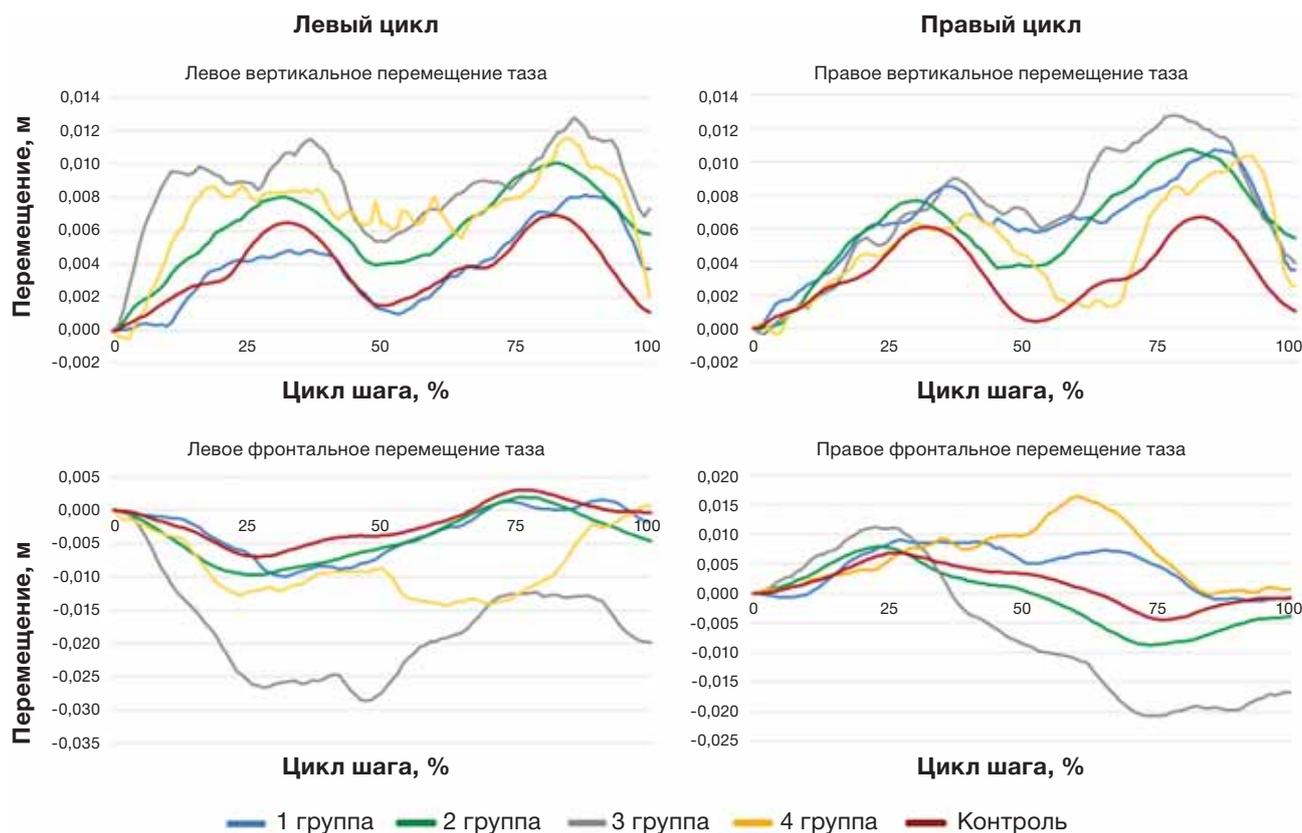


Рис. 2. Графики перемещений таза в цикле шага в вертикальной (верхний ряд) и фронтальной (нижний ряд) плоскостях.
Fig. 2. The graphs of the pelvis displacement in a walking cycle in the vertical (upper row) and frontal (bottom row) planes.

тически, это одна кривая, разбитая на ЦШ левой и правой ноги. График второй группы довольно точно соответствует таковому для контрольной. В левом ЦШ достоверное отличие от контрольной группы имеется для графиков всех групп, кроме первой ($p < 0,05$). Сами группы также имеют достоверные отличия в графиках. Аналогичный вариант имеется и для правого ЦШ.

Фронтальные перемещения таза за ЦШ представляют собой синусоиду с максимумом вправо или влево в зависимости от аналогичных циклов. Для левого ЦШ имеются достоверные отличия от контрольной группы во второй, третьей и четвертой группах. В силу того, что по данным параметрам имеются значительные отличия в группах, то все кривые достоверно отличаются от друг от друга и графика контрольной группы ($p < 0,05$).

Гониограммы движений в тазобедренных и коленных суставах представлены на рис. 3.

Гониограммы движений в контрольной группе мало отличаются от графиков обычной ходьбы [9], но имеют ряд специфичных для этого варианта ходьбы изменений. Так, возрастает амплитуда возвратного движения тазобедренных суставов, что является результатом постановки одной сто-

пы перед другой. В коленном суставе полностью редуцируется первое сгибание, а второе сгибание по причине меньшей активности — в периоде переноса ниже по амплитуде. Движения правой и левой сторон симметричны.

Отмечено, что движения в тазобедренных суставах для всех групп больных достоверно отличаются от контрольной группы. Четвертая и первая группы имеют отличия от всех других групп пациентов; вторая и третья достоверно отличаются от первой и четвертой. Тазобедренные суставы имеют сниженную амплитуду и не достигают полного разгибания. Коленные суставы также находятся в положении незначительного сгибания, и основная, маховая, амплитуда в них сильно редуцирована. Обращает на себя внимание и запаздывание максимального сгибания тазобедренного и коленного суставов в третьей и четвертой группах, т.е. у пациентов с наиболее выраженными функциональными изменениями.

Для движений в коленных суставах характерно достоверное отличие всех обследуемых групп от контрольной, при этом для правого коленного сустава в четвертой группе движения достоверно отличаются от других групп пациентов. Для левого

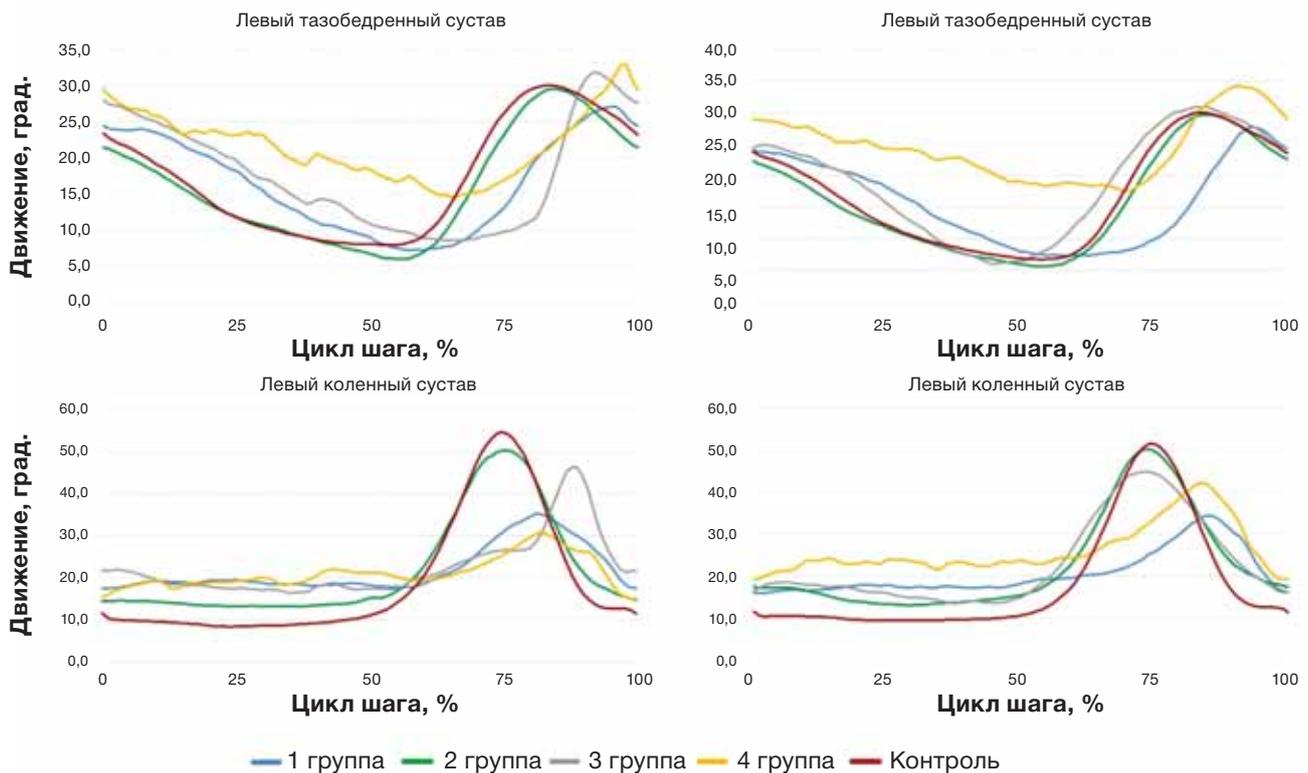


Рис. 3. Гониограммы движений в тазобедренных и коленных суставах.
Fig. 3. Goniograms of movements in the hip and knee joints.

коленного сустава только четвертая группа имеет достоверные отличия от первой.

Дисперсионный анализ (ANOVA), а также множественные сравнения с поправкой Тьюки-Крамера по группам обнаружил наличие достоверных различий ($p < 0,05$) между всеми группами, включая группу контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

В доступной литературе мы не обнаружили источников, содержащих аналогичные данные для сравнения. Некоторые работы содержат компоненты кинематического анализа. В работе S. Kawakami и соавт. [10] проведен 3D-анализ ходьбы TG, однако в данном исследовании методика ходьбы была иной, что не позволяет провести сравнение. В исследовании H.S. Cohen и соавт. [11] использован инерционный сенсор, фиксированный сзади на уровне середины туловища, данные с которого существенно отличаются от анализируемых нами.

По результатам выполненного исследования, ходьба TG невозможна без специального производного контроля; кроме этого, данный тип ходьбы предъявляет значительные требования к функции равновесия, поэтому показатель ЦШ даже в контрольной группе существенно выше нормы — 2 сек против 1,2 [8]. В целом данный параметр име-

ет тенденцию к увеличению по мере нарастания функциональных нарушений. Другое характерное изменение, которое также широко известно и для обычной ходьбы — асимметрия длительности ЦШ. В нашем исследовании это хорошо видно на примере четвертой группы (пациенты с наиболее тяжелыми расстройствами). Параметр НВД не обнаруживает существенных изменений в группах больных, хотя в индивидуальных случаях встречаются значительные асимметрии, что является симптомом нарушения реципрокности, поэтому этот показатель может быть полезен для индивидуального анализа.

Показатели движения таза в контрольной группе, полученные нами, обладают незначительными отличиями от таковых при обычной ходьбе, что согласуется с литературными данными [12]. Таз при ходьбе выполняет роль балансира-компенсатора, который выравнивает движения нижних конечностей с их разностью в полпериода ЦШ в гармоничные колебания, которые при согласованной работе поясничного отдела позвоночника позволяют передавать туловищу минимальное количество толчков и движений.

В единственном известном нам исследовании TG с помощью системы видеонализа [3], как и в нашей работе, за основу оценки были взяты перемещения в абсолютном времени, тем не менее

разные принципы регистрации и полученные с их помощью данные не позволили их сравнить. Кроме этого, в нашем исследовании использована более полная пространственная модель таза, включающая четыре маркера.

Движения сгибания-разгибания в тазобедренных суставах в исследованных группах характеризуются, в первую очередь, запаздыванием разгибания в конце периода переноса (возвратное движение бедра) и незначительным снижением амплитуды, которое, возможно, возрастает с увеличением степени двигательных нарушений.

Движения в коленных суставах демонстрируют два основных феномена — увеличение сгибательной установки сустава и снижение амплитуды основного махового сгибания. Кроме этого, имеется запаздывание максимума махового сгибания.

Кинематические параметры TG обследуемых больных, в отличие от контрольной группы, не являются устойчивыми, предположительно, по причине того, что в норме такая модификация ходьбы легко автоматизируется и не требует произвольного контроля. У больных с атактическим синдромом после лечения опухоли задней черепной ямки каждый шаг в режиме TG требует дополнительного произвольного контроля, а в этих условиях устойчивость и повторяемость движения резко снижаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с последствиями лечения опухолей задней черепной ямки для выявления функциональных нарушений можно использовать TG в качестве функционального теста. TG существенно деавтоматизирует походку, что позволяет оценить атактические нарушения, маскируемые автоматизмом, однако более точно это может показать исследование в сравнении с обычной ходьбой.

В отличие от рутинного клинического варианта теста TG, анализ биомеханики движений позволяет дать точную качественную и количественную характеристику функциональных нарушений. По данным нашего исследования, нарушения двигательной функции развиваются на разных уровнях опорно-двигательного аппарата системы. Степень их выраженности согласуется с экспертной оценкой функционального состояния пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Сворцов Д.В. — формирование дизайна исследования, поиск и обработка литературы, проведение исследования, обра-

ботка данных, написание текста статьи; Айзенштейн А.А. — сбор и первичный анализ данных, написание раздела «Пациенты и методы»; Анисимов В.Н. — статистический анализ данных исследования; Касаткин В.Н. — общий дизайн исследования, функциональный тест, организация исследования. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. Skvortsov D.V. — study design, search and processing of the literature, research, data processing, manuscript writing; Aizenstein A.A. — collection and primary analysis of the data, writing the "Patients and Methods" section; Anisimov V.N. — statistical analysis of the research data; Kasatkin V.N. — general study design, functional test, research organization. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена за счет средств госзадания ФМБА России (шифр — «Биомеханика-лечение»).

Funding source. The work was carried out at the expense of the state budget (Code "Biomechanics-cure").

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Благодарности. Авторы выражают благодарность А.А. Шипилову за техническую помощь при проведении исследования.

Acknowledgments. The authors are grateful to A.A. Shipilov for technical assistance during the study.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brooks MA, Snedden TR, Mixis B, et al. Establishing baseline normative values for the child sport concussion assessment tool. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):670–677. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0592
2. Oldham JR, DiFabio MS, Kaminski TW, et al. Normative tandem gait in collegiate student-athletes: Implications for clinical concussion assessment. *Sports Health.* 2017;9(4):305–311. doi: 10.1177/1941738116680999

3. Dozza M, Wall C, Peterka RJ, et al. Effects of practicing tandem gait with and without vibrotactile biofeedback in subjects with unilateral vestibular loss. *J Vestib Res.* 2007;17(4):195–204.
4. Santo A, Lynall RC, Guskiewicz KM, Mihalik JP. Clinical utility of the sport concussion assessment tool 3 (SCAT3) tandem-gait test in high school athletes. *J Athl Train.* 2017;52(12):1096–1100. doi: 10.4085/1062-6050-52.11.26
5. Sutherland DH, Olshen RA, Biden EN, Wyatt MP. The development of mature walking. MacKeith Press, London; 1988. 227 p.
6. Murray MP, Drought AB, Kory RC. Walking patterns of normal men. *J Bone Joint Surgery (Am).* 1964;46A:335–360.
7. Murray MP, Kory RC, Clarkson BH. Walking patterns in healthy old men. *J Gerontology.* 1969;24(2):169–178.
8. Parry J. Gait analysis: normal and pathological function. SLACK Incorporated; 1992.
9. Winter DA. The biomechanics and motor control of human gait: normal, elderly and pathological. 2nd ed. Published by John Wiley & Sons, New York; 1991. 143 p.
10. Kawakami S, Fujisawa H, Tomizawa Y, Murakami K. Kinematic analysis of tandem gait on a sine wave walkway. *J Phys Ther Sci.* 2016;28(9):2430–2433.
11. Cohen HS, Mulavara AP, Peters BT, et al. Sharpening the tandem walking test for screening peripheral neuropathy. *South Med J.* 2013;106(10):565–569. doi: 10.1097/SMJ.000000000000009
12. Lewis CL, Laudicina NM, Khuu A, Loverro KL. The human pelvis: variation in structure and function during gait. *Anat Rec (Hoboken).* 2017;300(4):633–642. doi: 10.1002/ar.23552

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Скворцов Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор;
адрес: Российская Федерация, 115682, Москва,
Ореховый бульвар д. 28;
e-mail: skvortsov.biom@gmail.com; eLibrary SPIN: 6274-4448;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2794-4912>

Соавторы:

Касаткин Владимир Николаевич, д.м.н., профессор;
e-mail: kasatkinv@bk.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1142-9796>

Айзенштейн Алина Дмитриевна, н.с.с.;
e-mail: kagina19@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7442-0903>

Анисимов Виктор Николаевич, к.б.н., н.с.с.;
e-mail: victor_anisimov@neurobiology.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5134-7675>

AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

Dmitry V. Skvortsov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: Orekhoviy bulvar, 28, Moscow 115682, Russia;
e-mail: skvortsov.biom@gmail.com;
eLibrary SPIN: 6274-4448;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2794-4912>

Co-authors:

Vladimir N. Kasatkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
e-mail: kasatkinv@bk.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1142-9796>

Alina D. Aizenshtein, Research Associate;
e-mail: kagina19@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7442-0903>

Victor N. Anisimov, Cand. Sci. (Biol.), Research Associate;
e-mail: victor_anisimov@neurobiology.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5134-7675>

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ДЕКОМПРЕССИИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

© Р.Т. Меджидов, С.М. Магомедова, Э.П. Мамедова, А.З. Абдуллаева, У.А. Насибова

Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация

Обоснование. Рост заболеваемости желчнокаменной болезнью и опухолевым поражением гепатопанкреатодуоденальной зоны приводит к увеличению числа пациентов с обструктивным холестазом. **Цель исследования** — обозначить круг патологических состояний, развивающихся после декомпрессии билиарного тракта при обструктивном холестазе, и разработать эффективный, патогенетически обусловленный алгоритм лечения пациентов. **Методы.** Проанализированы результаты обследования и лечения 216 пациентов с обструктивным холестазом опухолевого ($n=112$; 51,8%) и доброкачественного ($n=104$; 48,2%) генеза, которым выполнены различные варианты декомпрессии билиарного тракта. Двухэтапная тактика предпринята в 133 (61,6%) случаях, в один этап прооперированы 83 (38,4%) пациента. Сравнивали результаты лечения в опытной группе ($n=112$), в которой применяли патогенетически обусловленный алгоритм, и контрольной группе ($n=104$), где проводилась стандартная терапия. **Результаты.** Синдром ускоренной декомпрессии развился в 31 (14,3%) наблюдении (в группе сравнения — у 26, в основной группе — у 5). Нарушения водно-электролитного баланса имели место у 32 (46,4%) пациентов с полным наружным отведением желчи. Синдром ремоделирования пищеварения развился у 44 из 117 пациентов, которым было проведено наружное дренирование билиарного тракта (37,6%). **Заключение.** Показано, что патогенетически обусловленная терапия после декомпрессии билиарного тракта существенно снижает количество осложнений в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: декомпрессия билиарного тракта; обструктивный холестаз; синдромы декомпрессии билиарного тракта.

Для цитирования: Меджидов Р.Т., Магомедова С.М., Мамедова Э.П., Абдуллаева А.З., Насибова У.А. Патологические синдромы декомпрессии билиарного тракта. Клиническая практика. 2021;12(3):21–29. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract21242>

Поступила 27.02.2021

Принята 28.07.2021

Опубликована 16.08.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Рост числа случаев желчнокаменной болезни и опухолевого поражения гепатопанкреатодуоденальной зоны коррелирует с увеличением количества пациентов с обструктивным холестазом [1–3]. Нередко пациенты поступают в хирургический стационар с тяжелой формой холестаза, при которой оперативное вмешательство на высоте желтухи становится весьма рискованным и сопровождается высокой послеоперационной летальностью — по данным разных авторов, до 40–57% случаев [3–5]. При таких состояниях рекомендована двухэтапная тактика оперативного лечения [4, 6, 7], при которой послеоперационная летальность не превышает 7,7% [8–10]. Успешно выполненная декомпрессия билиарного тракта (БТ) улучшает состояние пациентов, восстанавливает функцию печени, при этом разрешаются

холестаз и холангит, купируется эндотоксикоз [4, 11–14].

В большинстве случаев после декомпрессии БТ желчь выводится наружу, и темп желчеотведения зависит от многих факторов, в частности от степени дилатации БТ, способа декомпрессии (наружное, внутреннее, наружно-внутреннее), доступа в БТ (антеградный, ретроградный), диаметра дренирующего катетера и билиодигестивного анастомоза, а также функционального состояния печеночных балок [4, 15–18].

Наиболее частым осложнением декомпрессии БТ является синдром ускоренной декомпрессии [4, 8, 15]. Ряд мероприятий, предусмотренный для профилактики синдрома (дозированная или фракционная билиарная декомпрессия, наружно-внутреннее дренирование БТ, экстракорпоральное назобилиарное шунтирование, пероральный прием

PATHOLOGICAL SYNDROMES OF THE BILIARY TRACT DECOMPRESSION

© R.T. Mejidov, S.M. Magomedova, E.P. Mamedova, A.Z. Abdullaeva, U.A. Nasibova

State Budget Educational Institution "Dagestan State Medical University", Makhachkala, Russian Federation

Background: The increased incidence of cholelithiasis and tumoral lesions of the hepatopancreatoduodenal zone leads to an increase in the number of patients with obstructive cholestasis. **Aims:** To identify the spectrum of pathological conditions developing after decompression of the biliary tract in obstructive cholestasis and to develop an effective pathogenetically determined algorithm for treating patients. **Methods:** The results of the examination and treatment of 216 patients with obstructive cholestasis, who underwent various options for decompression of the biliary tract, were analyzed. Obstructive cholestasis of a tumor genesis was present in 112 (51.8%) patients, benign cholestasis in 104 (48.2%). The main group included 112 patients, the comparison group included 104 patients. A two-stage tactics was applied in 133 (61.6%) cases, 83 patients (38.4%) were operated in one stage. The treatment results were compared for the experimental group (n=112) in which a pathogenetically based algorithm was applied and for the control group (n=104) receiving a standard therapy. **Results:** Accelerated decompression syndrome developed in 31 (14.3%) cases, of those 26 in the comparison group, 5 in the main group. Disorders of the water and electrolyte balance occurred in 32 (46.4%) patients with complete external bile diversion. Digestion remodeling syndrome was present in 44 patients from 117 patients with external bile diversion. **Conclusions:** It has been shown that the pathogenetically based therapy after biliary decompression significantly reduces the number of complications in the postoperative period.

Keywords: decompression of the biliary tract; obstructive cholestasis; decompression syndromes of the biliary tract.

For citation: Mejidov RT, Magomedova SM, Mamedova EP, Abdullaeva AZ, Nasibova UA. Pathological Syndromes of the Biliary Tract Decompression. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(3):21–29. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract21242>

Submitted 27.02.2021

Revised 28.07.2021

Published 16.08.2021

желчи, парентеральное введение сбалансированных электролитных растворов, прием препаратов протонной помпы, пероральный прием нутриентов и др. [4, 15, 16, 19]), не предупреждает полностью развитие осложнений, поэтому разработка и внедрение в клиническую практику более эффективных лечебных и профилактических методов для пациентов в постдекомпрессионной фазе представляет собой большой научно-практический интерес.

Цель исследования — определить патологические состояния, возникающие в постдекомпрессионной фазе билиарного тракта при обструктивном холестазае, и разработать патогенетически обусловленный алгоритм лечения пациентов с данной патологией.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Рандомизированное проспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие у пациентов обструктивного холестаза; отсутствие метастатического поражения печени при опухолевой обструкции; наличие показаний к декомпрессии БТ.

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость применяемых гепатотропных и антиоксидантных препаратов; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем; возникновение местных тяжелых интра- и послеоперационных осложнений, связанных с техникой выполнения декомпрессии БТ; неудачная попытка выполнения декомпрессии БТ с помощью малоинвазивных технологий.

Условия проведения

Исследование выполнено в клинике общей хирургии с лучевой диагностикой ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России.

Продолжительность исследования: с 2018 по 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

Декомпрессия БТ как первый этап хирургического лечения пациентам с обструктивным холестазом опухолевого генеза проведена в 79 (36,6%) случаях из 216, все с желтухой средней и тяжелой степени, из них участников основной группы (ОГ) было 39 (18,0%), группы сравнения (ГС) — 40 (18,6%).

В случаях обструктивного холестаза доброкачественного генеза декомпрессия БТ в один этап выполнена 54/216 (25,0%) пациентам, из них 26 (12,0%) в ОГ и 28 (13,0%) в ГС.

Остальным 83/216 (38,4%) пациентам хирургическое лечение обструктивного холестаза осуществлено в один этап, из них в 33 (15,4%) случаях пациентам с опухолевой обструкцией БТ, в 50 (23,0%) — с доброкачественной окклюзией, при этом обструктивный холестаз опухолевого генеза имели 17 (7,8%) (легкой степени — 4, средней степени — 13), доброкачественного генеза — 26 (12,0%) (легкой степени — 9, средней степени — 17) пациентов ОГ, в ГС — 16 (7,4%) и 24 (11,1%) соответственно.

Выбор доступа для декомпрессии БТ осуществляли в зависимости от уровня блока БТ, определяемого с помощью магнитно-резонансной холангиографии. При проксимальном и центральном блоке декомпрессию БТ осуществляли проксимальным доступом — методом чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС). При дистальном блоке использовали центральный доступ (холецистостомию) в случаях проходимости пузырного протока, а в наблюдениях с прорастанием пузырного протока опухолью — ЧЧХС.

Холецистостомия из мини-доступа с лапароскопическим ассистированием выполнена в 34/79 (43%; ОГ — 18, ГС — 16) случаях, под ультразвуковой навигацией — в 11/79 (13,9%; ОГ — 6, ГС — 5), ЧЧХС с наружным отведением желчи — в 18/79 (22,7%; ОГ — 10, ГС — 8), ЧЧХС с наружно-внутренним отведением желчи — в 15/79 (18,9%; ОГ — 7, ГС — 8). У пациентов с обструктивным холестазом доброкачественного генеза для декомпрессии БТ были использованы следующие доступы: холецистостомия из мини-доступа — в 13/79 (16,4%; ОГ — 7, ГС — 6) случаях, холецистостомия под ультразвуковой навигацией — в 5/79 (93%; ОГ — 3, ГС — 2), ЧЧХС с наружным дренированием БТ — в 25/79 (31,6%; ОГ — 14, ГС — 11); ЧЧХС, баллонная дилатация большого дуоденального сосочка с дислокацией конкрементов

в двенадцатиперстной кишке, наружное дренирование БТ — в 11/79 (13,9%; ОГ — 5, ГС — 6).

При одноэтапной тактике хирургического лечения обструктивного холестаза выполнена коррекция патологии БТ с внутренним отведением желчи в 34/79 (43%) случаях, с наружным отведением желчи — в 16/79 (20,2%).

В случаях одноэтапной тактики при лечении обструктивного холестаза опухолевого генеза легкой степени были выполнены следующие операции:

- 1) резекция желчных протоков + левосторонняя гемигепатэктомия + гепатикохоледохоеюноанастомоз с изолированной по Ру петлей тощей кишки — у 2;
- 2) резекция желчного протока + резекция IV сегмента печени + тетрагепатикоюноанастомоз — у 2;
- 3) холецистэктомия + резекция желчных протоков + клиновидная резекция печени + бигепатикоюноанастомоз — у 3;
- 4) панкреатодуоденальная резекция — у 2;
- 5) операция Монастырского — у 1.

Пациентам ГС после декомпрессии БТ проводили лечение по стандартному протоколу, согласно клиническим рекомендациям*: инфузионная терапия в объеме от 2000,0 от 250,0 мл с включением Гептрала в дозе 400,0 мг внутривенно капельно 1 раз/сут, Эссенциале по 5,0 мл внутривенно капельно 1 раз/сут, Реополиглюкин по 200,0 мл внутривенно капельно 1 раз/сут.

В стандартный лечебный комплекс пациентов ОГ после декомпрессии БТ нами включены Квамател в дозе 5,0 мл на 100,0 мл 0,5% раствора хлористого натрия 2 раза/сут внутривенно для подавления секреции желудочного сока; Ремасол по 400,0 мл внутривенно капельно 2 раза/сут для антиоксидантной защиты гепатоцитов; хлористый калий 4% по 40,0 мл на 100,0 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно 2 раза/сут для коррекции гипокалиемии; Метрогил по 100,0 мл внутривенно капельно 2 раза/сут, промывание БТ озонированным физиологическим раствором для профилактики дренажассоциированной инфекции БТ. В группе сравнения коррекция водно-электролитных нарушений не проводилась. Использован нутриент Берламин Модуляр в пропорции 30 г порошка на 100,0 мл воды *per os* для нутритивной поддержки пациентов. Продолжительность курса

* Российское общество хирургов. Клинические рекомендации. 2018. Режим доступа: <http://обществохирургов.рф/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendacii>. Дата обращения: 15.06.2021.

лечения зависела от уровня основных функциональных показателей печени (в среднем $6,4 \pm 1,8$ дня). Пациентам с нерезектабельными опухолями — постоянный прием нутриента Берламин Модулар, ингибиторов протонной помпы и Алмагеля.

Пациентам, включенным в исследование, в динамике проводились клинические и биохимические анализы крови и мочи, ультразвуковое исследование брюшной полости, магнитно-резонансная томография (МРТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), ЧЧХС. Эндобилиарные вмешательства проводили под лучевой навигацией с использованием С-дуги.

Этическая экспертиза

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003, № 266.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010, StatSoft Statistica 6.1. Количественные данные исследования оценивали в виде среднего значения (M), стандартного от-

клонения ($\pm SD$) и ошибки среднего арифметического ($\pm m$). Достоверность различий определена при помощи критерия Стьюдента (t). Качественные и количественные данные проанализированы с применением двустороннего точного критерия Фишера (F) и критерия согласия Пирсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В клиническое исследование включены 216 пациентов с обструктивным холестазом, которым выполнены различные варианты декомпрессии БТ по поводу холестаза опухолевого (112; 51,8%) и неопухолевого (104; 48,2%) генеза. Пациенты были случайным образом распределены на две группы — ОГ ($n = 104$), где был использован разработанный нами алгоритм лечения, и ГС ($n = 112$), в которой проводили стандартное лечение согласно клиническим рекомендациям.

Распределение включенных в исследование пациентов по нозологиям представлено в табл. 1.

Возрастной состав пациентов в группах варьировал от 28 до 89 лет, пожилой и старческий возраст — 64,8%. Сопутствующая патология имела в 50,5% наблюдениях.

Основные результаты исследования

Наряду с высоким уровнем билирубина крови у пациентов, включенных в исследование,

Таблица 1 / Table 1

Этиология обструктивного холестаза в исследуемых группах пациентов ($n=216$) / Etiology of obstructive cholestasis in the studied groups of patients ($n=216$)

Причины развития обструктивного холестаза	Группа сравнения ($n=112$)	Основная группа ($n=104$)	χ^2	p
	Абс. (%)	Абс. (%)		
Обструктивный холестаз опухолевого генеза ($n=112$):				
• хиллярная холангиокарцинома	9 (8,0)	8 (7,7)	0,055	0,816
• рак желчного пузыря	15 (13,4)	14 (13,4)	0,031	0,862
• периапулярная опухоль	32 (28,6)	31 (30,0)	0,012	0,912
• метастазы в перихоледохиальные лимфоузлы	2 (1,8)	1 (1,0)	0,329	0,567
Обструктивный холестаз неопухолевого генеза ($n=104$):				
• желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит, холедохолитиаз	21 (18,7)	19 (18,3)	0,084	0,773
• постхолецистэктомический синдром, холедохолитиаз	24 (21,4)	23 (21,9)	0,017	0,896
• стриктуры проксимальных отделов желчных путей	3 (2,7)	3 (2,9)	0,000	1,000
• дистальная обструкция холедоха	6 (5,4)	5 (4,8)	0,086	0,769



Рис. 1. Магнитно-резонансная холангиограмма, 3D-реконструкция: а — периапулярная опухоль (стрелка); б — конкремент в желчном протоке (стрелка).

Fig. 1. Magnetic resonance cholangiogram, 3D-reconstruction: a — periampullar tumor (arrow); б — a concretion in the bile duct (arrow).

наблюдалось значительное повышение показателей щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), мочевины и креатинина, т.е. у значительной части пациентов имелись явления печеночной недостаточности. Наиболее чувствительным методом в диагностике патологии БТ явилась МРТ, чувствительность которой составила 98,7% (рис. 1). Чувствительность МСКТ для определения патологии БТ составила 83,6%, а в определении объема и распространения опухолевого процесса — 96,8%. Высокая чувствительность МСКТ с контрастированием БТ (рис. 2) отмече-



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием: дистальный блок билиарного тракта (стрелка).

Fig. 2. Multispiral computed tomography with contrast: distal block of the biliary tract (arrow).

на в определении уровня и распространенности опухолевого процесса.

После декомпрессии БТ в большинстве наблюдений пациенты отмечали уменьшение болевого синдрома, отсутствие кожного зуда, снижении адинамии и заторможенности. Прогрессивно снижалась температура тела; нормализовались показатели лейкоцитов, общего билирубина, щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, мочевины и креатинина.

У 26 (23,2%) пациентов ГС в постдекомпрессионной фазе, начиная с 4–5-х сут, состояние ухудшилось: появились симптомы печеночной недостаточности, показатели клинических и биохимических анализов крови стали ухудшаться (табл. 2), имели место уменьшение количества желчи и олигоурия, что свидетельствовало о развитии синдрома ускоренной декомпрессии (СУД) БТ.

В ОГ эти явления отмечены в 5/104 (4,8%) случаях ($\chi^2=9,993$, $df=1$, $p=0,002$) и в основном у пациентов с обструктивным холестазом опухолевого генеза тяжелой степени. В 23/104 (22,1%) наблюдениях была предпринята двухэтапная тактика (декомпрессия БТ малоинвазивным способом), а в 8/104 (7,7 %) холестаз был разрешен в один этап. Анализ развития СУД БТ в зависимости от вида малоинвазивной декомпрессии БТ показал, что синдром развивается чаще при декомпрессии БТ центральным доступом (холецистостомия) в сравнении с проксимальным (ЧЧХС) — 28,6 и 7,1% соответственно ($\chi^2=8,450$, $df=1$, $p=0,004$).

У 117 (54,2%) из 216 пациентов с обструктивным холестазом было проведено наружное дрениро-

Таблица 2 / Table 2

Показатели биохимического анализа крови у пациентов с синдромом ускоренной декомпрессии билиарного тракта ($n=31$) / Biochemical blood test scores in patients with accelerated biliary tract decompression syndrome ($n=31$)

Показатели	Срок наблюдения, сут, $M \pm m$					
	До декомпрессии	2-е	4-е	6-е	8-е	10-е
Общий билирубин, мкмоль/л	236,4 \pm 28,7	217 \pm 21,6	213,4 \pm 1,6	259,9 \pm 17,8*	243,4 \pm 19,3	213,4 \pm 16,3
Щелочная фосфатаза, Ед/л	894,4 \pm 23,6	829,3 \pm 18,6	857,6 \pm 15,3	855,4 \pm 11,2	839,7 \pm 13,3	803,6 \pm 20,2*
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	382,3 \pm 6,4	314,4 \pm 4,6	353,2 \pm 6,3*	361,4 \pm 7,1	360,3 \pm 8,1	296,6 \pm 9,1
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	398,6 \pm 5,1	317,8 \pm 3,3	373,8 \pm 10,6	370,5 \pm 9,2	367,5 \pm 10,2	281,7 \pm 8,9
Мочевина, мкмоль/л	9,3 \pm 0,8	8,6 \pm 0,3	11,6 \pm 0,5*	11,4 \pm 0,8*	11,2 \pm 0,7*	9,2 \pm 1,2
Креатинин, мкмоль/л	148,9 \pm 7,2	149,4 \pm 6,3	167,3 \pm 8,2*	166,4 \pm 6,8	164,7 \pm 7,8	138,8 \pm 6,7

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с показателями до декомпрессии.

Note. * $p < 0.05$ compared to the values before decompression.

Таблица 3 / Table 3

Показатели водно-электролитного обмена у пациентов с полным наружным отведением желчи госпитализированных повторно ($n=32$) / Indicators of the water-electrolyte metabolism in re-hospitalized patients with complete external bile discharge ($n=32$)

Показатели	При выписке из стационара, $M \pm m$	При повторном поступлении, $M \pm m$	χ^2	p
Гемоглобин, г/л	112,4 \pm 5,2	94,5 \pm 5,6	0,374	0,541
Количество эритроцитов	4,1 \pm 0,6	3,1 \pm 0,2	0,125	0,724
Гематокрит, %	36,8 \pm 1,9	26,4 \pm 2,1	0,975	0,324
Калий, ммоль/л	3,9 \pm 0,2	2,7 \pm 0,3	0,198	0,657
Натрий, ммоль/л	144,2 \pm 3,8	137,6 \pm 2,2	0,024	0,878
Хлор, ммоль/л	101,6 \pm 1,5	99,7 \pm 1,8	0,005	0,945
ЦВД, мм вод.ст.	70,6 \pm 7,9	22,4 \pm 8,5	11,660	<0,001
АД систолическое	137,8 \pm 7,4	102,6 \pm 8,2	1,081	0,299
АД диастолическое	81,3 \pm 5,2	70,5 \pm 6,2	0,195	0,659

Примечание. ЦВД — центральное венозное давление; АД — артериальное давление.

Note. ЦВД — central venous pressure; АД — blood pressure.

вание БТ (холецистостомия — 63, ЧЧХС — 54), при этом полное наружное отведение желчи имело место в 69 (58,9%) случаях. Пациенты были выписаны из стационара с функционирующими наружными желчными свищами. Повторно в клинику поступили 32/69 (46,4%) пациента со значительными нарушениями водно-электролитного баланса (наиболее часто гиповолемия и гипокалиемия) (табл. 3), из них пациентов ОГ было 6, ГС — 26 ($\chi^2=3,841$, $df=1$, $p \leq 0,05$). Пациентам выполнена коррекция водно-электролитных нарушений.

В наших наблюдениях дренажассоциированный воспалительный процесс в БТ имелся

у 38/216 (17,6%) пациентов, особенно часто при наружно-внутреннем дренировании БТ — у 14 пациентов с обструктивным холестазом опухолевого генеза.

В послеоперационном периоде умерло 8/216 (3,7%) пациентов: в ГС — 6 /112(5,3), в ОГ — 2 /104 (1,9 %) ($\chi^2=0,078$, $df=1$, $p=0,781$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Быстрая ликвидация обструктивного холестаза, особенно при длительном ее существовании, приводит к нарастанию печеночной недостаточности, и возникает вторая проблема в лечении обструктив-

ного холестаза — профилактика и лечение СУД БТ. Механизм развития печеночной недостаточности до конца не изучен, однако в литературе имеются данные, которые объясняют генез развития СУД БТ [5, 14]. За счет резкого перепада давления в желчных капиллярах развившийся синдром приводит к редукции воротного кровотока, морфологическим нарушениям в виде дезорганизации печеночных трабекул, повреждению гепатоцитов, что подтверждено в том числе морфологическими исследованиями, проведенными в нашей клинике. В этом механизме некоторые исследователи важную роль отводят перекисному окислению липидов [5]. Выполненный нами сравнительный анализ в группах пациентов показал, что антиоксидантная защита гепатоцитов в постдекомпрессионной фазе у пациентов с обструктивным холестазом значительно уменьшает риск развития СУД БТ. В ОГ синдром развился в 5 (4,8%) случаях, в ГС — в 26 (23,2%) ($\chi^2=9,993$, $df=1$, $p=0,002$), при этом наиболее часто при обструктивном холестазе опухолевого генеза тяжелой степени.

До настоящего времени в доступной литературе не определено влияние антиоксидантной терапии на развитие СУД БТ. Имеются данные о положительном действии антиоксидантов Реамберина и Ремаксолола на функциональное состояние гепатоцитов при острой печеночной недостаточности [13–15]. Включение в лечебный комплекс Ремаксолола пациентам после декомпрессии БТ в ранние сроки оказалось эффективным, при этом отмечалось значительное снижение случаев СУД БТ.

Создание медленного темпа желчеоттока после декомпрессии с использованием малоинвазивных технологий также имеет существенное значение в профилактике СУД БТ [5, 7, 14]. Это в большинстве случаев достигается путем использования катетеров меньшего диаметра, создания более длительного пути желчеоттока, пережатия наружного дренажа с последующим его открытием, холецистоназогастрального экстракорпорального шунта. Первые сообщения о дозированной декомпрессии БТ появились в 1940 г. [5]. В последующем к указанным мероприятиям внимание хирургов несколько ослабло, поскольку выведение токсичной желчи из БТ в первые сутки после декомпрессии имеет первостепенное значение для улучшения функционального состояния печени [6, 9, 13]. Адекватное дренирование БТ и проведение антиоксидантной защиты гепатоцитов, на наш взгляд, являются более оправданными у пациентов с обструктивным холестазом тяжелой степени.

Другим немаловажным осложнением, имеющим место в постдекомпрессионной фазе эндобилиарных вмешательств, является дренажассоциированный воспалительный процесс в БТ, который в подавляющем большинстве случаев сопровождается выраженной системной провоспалительной реакцией организма и нередко может перейти в билиарный сепсис [1, 6, 17]. Почти всегда такой синдром встречается при наружно-внутреннем отведении желчи путем ЧЧХС. В данной ситуации в большинстве случаев имеет место рефлюкс содержимого двенадцатиперстной кишки по дренажу в БТ и инфицирование желчи, на что указывают и другие авторы [6, 11, 17]. В связи с этим вопрос о целесообразности наружно-внутреннего дренирования БТ становится дискуссионным, особенно при длительной желтухе, когда из-за отсутствия желчи в кишечнике нарушается баланс микрофлоры и возникает вероятность инфекционных осложнений [5, 17].

По мнению некоторых авторов [5, 7, 12], СУД БТ удлиняет предоперационный период, и его развитие обуславливает более частые послеоперационные осложнения при резектабельных опухолях, в связи с чем высказываются мнения о нецелесообразности предоперационной декомпрессии БТ при резектабельных опухолях [5, 7, 16]. Однако выполнение обширной радикальной операции на высоте желтухи сопряжено с высокой летальностью вследствие печеночной недостаточности, поэтому большинство хирургов отдают предпочтение предварительной декомпрессии БТ [2, 3, 15].

Главным синдромом, который развивается в постдекомпрессионном периоде БТ и за счет чего в основном идет истощение пациентов с наружным отведением желчи, является ремоделирование пищеварения разной степени, что в нашем исследовании отмечено у 44/117 (37,6%) пациентов.

В литературе синдрому ремоделирования пищеварения уделено мало внимания. Имеются указания на развитие истощения у пациентов с полным наружным отведением желчи, эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [4, 13, 16]. Однако при этом наблюдаются довольно серьезные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и связанные с ними диспепсические, гиповолемические и водно-электролитные нарушения со снижением индекса массы тела. При гастродуоденоскопии выявляются эрозии и острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, что, безусловно, связа-

но с отсутствием панкреатического сока и желчи в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта при дистальной опухолевой обструкции БТ. Происходит нарушение пристеночного кишечного пищеварения, ухудшается всасывание жиров и белков, отсутствует ощелачивание кислого желудочного содержимого, нарушается запирающая функция пилорического жома, основанная на разности потенциалов pH в желудке и двенадцатиперстной кишке; из-за агрессивного воздействия желудочного сока на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки развиваются эрозии и язвы, которые нередко могут способствовать желудочно-кишечному кровотечению. В нашем наблюдении пациенты временно (в резектабельных случаях) или постоянно (в нерезектабельных состояниях) получали в этой связи нутриенты, ингибиторы протонной помпы и обволакивающие препараты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После декомпрессии БТ по поводу обструктивного холестаза нередко возникают различные патологические состояния, в частности СУД БТ, синдром водно-электролитных нарушений, дренажассоциированные воспалительные нарушения БТ, синдром ремоделирования пищеварения, которые могут ухудшить состояние пациентов и в некоторых случаях привести к летальному исходу. Степень проявления патологических синдромов зависит от тяжести, длительности и причин обструктивного холестаза, темпа желчеоттока, способа декомпрессии БТ, своевременности и адекватности комплексной терапии в постдекомпрессионной фазе.

Правильно построенный алгоритм лечения пациентов с обструктивным холестазом в постдекомпрессионной фазе позволяет достоверно снизить частоту развития СУД, водно-электролитных нарушений, билиарного эндотоксикоза и синдрома ремоделирования пищеварения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Меджидов Р.Т. — общее руководство, методологическое обеспечение, корректура статьи; Мамедова Э.П. — анализ литературы; Абдуллаева А.З. — набор клинических данных; Магомедова С.М. — написание статьи; Мамедова Э.П. — методологическое обеспечение, статистическая обработка; Насибова У.А. — лабораторная диагностика. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существен-

ный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. Medzhidov R.T. — general management of the treatment, methodological support, manuscript proofreading; Mammadova E.P. — literature analysis; Abdullaeva A.Z. — collection of the clinical data; Magomedova S.M. — manuscript writing; Mamedova E.P. — methodological support, statistical processing; Nasibova U.A. — laboratory diagnostics. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. The authors study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Андреев А.В., Дурлештер В.М., Левешко А.И., и др. Антеградное билиарное стентирование и лечение механической желтухи // *Анналы хирургической гепатологии*. 2019. Т. 24, № 2. С. 24–35. [Andreev AV, Durlishter VM, Leveshko AI, et al. Antegrade biliary stenting and treatment of mechanical jaundice. *Annals of Surgical Hepatology*. 2019;24(2):24–35. (In Russ).] doi: 10.16931/1995-5464.2019225-35
2. Быков М.Н., Порханов В.А., Гобаева С.Л., Щава В.В. Возможности лечебных ретроградных мини-инвазивных технологий при синдроме механической желтухи // *Анналы хирургической гепатологии*. 2019. Т. 24, № 2. С. 60–73. [Bykov MN, Porkhanov VA, Gobaeva SL, Shchava VV. Possibilities of therapeutic retrograde mini-invasive technologies for mechanical jaundice syndrome. *Annals of Surgical Hepatology*. 2019;24(2):60–73. (In Russ).] doi: 10.16931/1995-5464.2019260-73
3. Дуберман Б.Л., Мизгирев Д.В., Эпштейн А.М., и др. Механическая желтуха опухолевого генеза: подходы к мини-инвазивной декомпрессии // *Анналы хирургической гепатологии*. 2019. Т. 24, № 2. С. 36–47. [Duberman BL, Mizgirev DV, Epstein AM, et al. Mechanical jaundice of tumor genesis: approaches to mini-invasive decompression. *Annals of Surgical Hepatology*. 2019;24(2):36–47. (In Russ).] doi: 10.16931/1995-5464.2019236-47
4. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г., Ветшев П.С., Дюжева Т.Г. Дифференцированный подход к применению минимально инвазивных методов лечения опухолевой механической желтухи // *Анналы хирургической гепатологии*. 2019. Т. 24, № 2. С. 10–24. [Galperin EI, Akhaladze GG, Vetshev PS, Dyuzheva TG. Differentiated approach to the use of minimally invasive methods of treatment of tumor mechanical jaundice. *Annals of Surgical Hepatology*. 2019;24(2):10–24. (In Russ).] doi: 10.16931/1995-5464.2019210-24

5. Juen N, Oshaughnessy P, Thomson A. New classification system for indication for endoscopic retrograde cholangio-pancreatography predicts diagnoses and adverse events. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(12):1457–1465. doi: 10.1080/00365521.2017.1384053
6. Baniya R, Upadhaya S, Madala S, et al. Endoscopic ultrasound — guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2017;10(5):67–74. doi: 10.2147/CEG.S132004
7. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., и др. Сочетанное применение мини-инвазивных технологий в лечении механической желтухи // *Анналы хирургической гепатологии.* 2019. Т. 24, № 2. С. 100–104. [Karpov OE, Vetshev PS, Bruslik SV, et al. Combined use of mini-invasive technologies in the treatment of mechanical jaundice. *Annals of Surgical Hepatology.* 2019;24(2):100–104. (In Russ.)] doi: 10.16931/1995-5464.20192100-104
8. Аванесян Р.Г., Королев М.П., Федотов Л.Е., и др. Осложнения чрескожных мини-инвазивных эндобилиарных операций // *Анналы хирургической гепатологии.* 2019. Т. 24, № 2. С. 88–99. [Avanesyan RG, Korolev MP, Fedotov LE, et al. Complications of percutaneous mini-invasive endobiliary surgery. *Annals of Surgical Hepatology.* 2019;24(2):88–99. (In Russ.)] doi: 10.16931/1995-5464.2019288-99
9. Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В., Курмансеитова Л.И., и др. Антеградное желчеотведение: анализ осложнений и способы их профилактики // *Анналы хирургической гепатологии.* 2018. Т. 23, № 3. С. 37–46. [Kulezneva YuV, Melekhina OV, Kurmanseitova LI, et al. Antegrade bile removal: analysis of complications and methods of their prevention. *Annals of Surgical Hepatology.* 2018; 23(3):37–46. (In Russ.)] doi: 10.16931/1995-5464.2018337-46
10. Тарабукин А.В., Мизгирев Д.В., Эпштейн А.М., и др. Билиарная декомпрессия при механической желтухе опухолевого генеза // *Анналы хирургической гепатологии.* 2015. Т. 20, № 3. С. 54–58. [Tarabukin AV, Mizgirev DV, Epstein AM, et al. Biliary decompression in case of mechanical jaundice of tumor origin. *Annals of Surgical Hepatology.* 2015;20(3):54–58. (In Russ.)] doi: 10.16931/1995-5464.2015354-58
11. Котовский А.Е., Глебов К.Г., Дюжева Т.Г., и др. Ретроградное эндопротезирование желчных протоков при доброкачественных заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны // *Анналы хирургической гепатологии.* 2019. Т. 24, № 1. С. 61–70. [Kotovskiy AE, Glebov KG, Dyuzheva TG, et al. Retrograde endoprosthesis of the bile ducts in benign diseases of the hepatopancreatoduodenal zone. *Annals of Surgical Hepatology.* 2019;24(1):61–70. (In Russ.)] doi: 10.16931/1995-5464.2019161-70
12. Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1):182. doi: 10.1186/s12957-016-0933-2
13. Гридасов И.М., Ушакова Н.Д., Горошинская И.А., и др. Выраженность и способы коррекции эндогенного интоксикационного синдрома у больных с механической желтухой на фоне рака органов билиопанкреатодуоденальной области // *Фундаментальные исследования.* 2013. Т. 9, № 4. С. 627–631. [Gridasov IM, Ushakova ND, Goroshinskaya IA, et al. The severity and methods of correction of endogenous intoxication syndrome in patients with mechanical jaundice against the background of cancer of the organs of the biliopancreatoduodenal region. *Fundamental Research.* 2013;9(4):627–631. (In Russ.)]
14. Scheufele F, Aichinger L, Jäger C, et al. Effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora in bile of patients with periampullary cancer. *Br J Surg.* 2017;104:e182–e188. doi: 10.1002/bjs.10450
15. Меджидов Р.Т., Султанова Р.С., Мамедова Э.П., Абдуллаева А.З. Синдром «быстрой декомпрессии» билиарного тракта: профилактика и лечение // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2015. Т. 10, № 4. С. 352–356. [Medzhidov RT, Sultanova RS, Mamedova EP, Abdullayeva AZ. The syndrome of “rapid decompression” of the biliary tract: prevention and treatment. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2015;10(4):352–356. (In Russ.)]
16. Меджидов Р.Т., Абдуллаева А.З., Мамедова Э.П. Диагностика и лечение проксимальных стриктур внепеченочных желчных протоков // *Кубанский научный медицинский вестник.* 2013. № 3. С. 92–96. [Medzhidov RT, Abdullayeva AZ, Mamedova EP. Diagnostics and treatment of proximal strictures of extrahepatic bile ducts. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2013;(3):92–96. (In Russ.)]
17. Кит О.И., Колесников Е.Н., Мезенцев С.С., Снежко А.В. Антеградные операции желчеотведения при механической желтухе // *Анналы хирургической гепатологии.* 2017. Т. 22, № 2. С. 89–93. [Kit OI, Kolesnikov EN, Mezentsev SS, Snezhko AV. Antegrade bile removal operations in mechanical jaundice. *Annals of Surgical Hepatology.* 2017;22(2):89–93. (In Russ.)] doi: 10.16931.1995-5464.2017289-93
18. Охотников О.Н., Яковлева М.В., Горбачева О.С. Рентгенхирургические вмешательства при доброкачественных билиарных стриктурах после холецистэктомии // *Анналы хирургической гепатологии.* 2019. Т. 24, № 1. С. 83–91. [Okhotnikov ON, Yakovleva MV, Gorbacheva OS. X-ray-surgical interventions for benign biliary strictures after cholecystectomy. *Annals of Surgical Hepatology.* 2019;24(1):83–91. (In Russ.)] doi: 10.16931/1995-5464.2019183-91
19. Mann CD, Thomossef SC, Johnson NA, et al. Combined biliary and gastric bypass procedures as effective palliation for unresectable malignant disease. *ANZ J Surg.* 2015;79(6):471–475. doi: 10.1111/j.1445-2197.2008.04798.x

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Магомедова Саадат Магомедовна, к.м.н.;
адрес: Российская Федерация, 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1;
e-mail: saadat_leon@mail.ru; eLibrary SPIN: 2947-6590;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0156-679X>

Соавторы:

Меджидов Расул Тенчаевич, д.м.н., профессор;
e-mail: okhirugiya@bk.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9662-6520>

Абдуллаева Асли Зурпукаловна, к.м.н.;
e-mail: doct.asli@mail.ru; eLibrary SPIN: 3985-9176;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8888-4861>

Насибова Умукусум Абдулатиповна, ассистент кафедры; e-mail: Uma4kaa1985@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5705-3918>

Мамедова Эльмира Пирмагомедовна, старший лаборант кафедры; e-mail: elma.1973@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7649-1702>

AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

Saadat M. Magomedova, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 1, Lenin Square, Makhachkala,
Dagestan Republic, 367000, Russia;
e-mail: saadat_leon@mail.ru; eLibrary SPIN: 2947-6590;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0156-679X>

Co-authors:

Rasul T. Mejidov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
e-mail: okhirugiya@bk.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9662-6520>

Asli Z. Abdullaeva, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: doct.asli@mail.ru; eLibrary SPIN: 3985-9176;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8888-4861>

Umukusum A. Nasibova, Assistant;
e-mail: Uma4kaa1985@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5705-3918>

Elmira P. Mamedova, Senior Laboratory Assistant;
e-mail: elma.1973@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7649-1702>

РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ НА ОСНОВЕ ПЕТЛЕВОЙ ИЗОТЕРМИЧЕСКОЙ АМПЛИФИКАЦИИ (LAMP) ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ КАМПИЛОБАКТЕРИОЗА

© А.К. Шурыева, Т.В. Малова, А.А. Толоконцева, С.А. Карсека, Е.Е. Давыдова, Г.А. Шипулин

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью,
Москва, Российская Федерация

Обоснование. Среди бактерий представители *Campylobacter* spp. часто становятся причиной гастроэнтеритов. Для их выявления активно используются различные диагностические методы, в том числе метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), однако для получения результатов требуется не менее 5–6 ч. Разработка быстрых молекулярных диагностических тестов на основе петлевой изотермической амплификации позволит существенно упростить процедуру и сократить время исследования, приблизив их к формату «у постели больного». **Цель исследования** — разработка методики, основанной на петлевой изотермической амплификации (LAMP) с детектирующим флуоресцентным зондом, для диагностики кампилобактериоза. **Методы.** Предварительную пробоподготовку клинических образцов фекалий проводили согласно методическим рекомендациям ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Экстрагировали ДНК с помощью набора «АмплиТест РИБО-преп» (ФГБУ «ЦСП» ФМБА, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Присутствие *Campylobacter* spp. подтверждали методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с использованием набора «АмплиСенс® ОКИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). В качестве гена-мишени для выбора LAMP-праймеров использовали ген 16S рРНК. Аналитическую специфичность проверяли на культурах бактерий; аналитическую чувствительность оценивали с помощью рекомбинантной плазмиды, содержащей целевой фрагмент последовательности ДНК кампилобактерий. Изотермическую амплификацию проводили при температуре 65°C в течение 30 мин. **Результаты.** Разработана методика для выявления *Campylobacter* spp. на основе петлевой изотермической амплификации, где время реакции не превышает 30 мин. Аналитическая чувствительность разработанной методики сравнима с показателями ПЦР и равна 10³ ГЭ/мл; аналитическая специфичность составляет 100%. Исследование 127 клинических образцов, предварительно охарактеризованных коммерческим набором «АмплиСенс® ОКИ-скрин-FL», показало высокую диагностическую специфичность и чувствительность разработанной LAMP-методики. Ложноположительных результатов не выявлено, 108 образцов оказались отрицательными по результатам LAMP и ПЦР. ДНК *Campylobacter* spp. была обнаружена методом LAMP в 18 образцах из 19 положительных по результатам ПЦР. Один дискордантный образец, отрицательный по результатам LAMP, может быть объяснен низкой бактериальной нагрузкой *Campylobacter* spp. для данного образца. **Заключение.** Разработана методика быстрого выявления *Campylobacter* spp. на основе изотермической амплификации, и экспериментально показаны ее высокие аналитические и диагностические характеристики.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции; ОКИ; быстрые тесты; молекулярная диагностика; петлевая изотермическая амплификация; LAMP; *Campylobacter* spp.

Для цитирования: Шурыева А.К., Малова Т.В., Толоконцева А.А., Карсека С.А., Давыдова Е.Е., Шипулин Г.А. Разработка и применение методики на основе петлевой изотермической амплификации (LAMP) для диагностики кампилобактериоза. *Клиническая практика*. 2021;12(3):30–35. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract78139>

Поступила 16.08.2021

Принята 20.08.2021

Опубликована 02.09.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Среди бактерий представители *Campylobacter* spp. наиболее часто становятся причиной гастроэнтеритов в мире [1]. В России, по данным Роспот-

ребнадзора, заболеваемость кампилобактериозом имеет тенденцию умеренного роста: в 2020 году на территории РФ зарегистрировано более 2000 случаев (1,4 на 100 тыс. населения) [2].

DEVELOPMENT AND EVALUATION OF A LOOP-MEDIATED ISOTHERMAL AMPLIFICATION ASSAY (LAMP) FOR THE DIAGNOSIS OF CAMPYLOBACTERIOSIS

© A.K. Shuryaeva, T.V. Malova, A.A. Tolokonceva, S.A. Karseka, E.E. Davydova, G.A. Shipulin

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russian Federation

Background: Different species of *Campylobacter* are the most common cause of bacterial gastroenteritis. There are many methods to detect the presence of *Campylobacter*, including PCR, but it takes no less than 5–6 hours. Development of fast molecular diagnostic tests based on a loop-mediated amplification assay will allow simplifying the procedure and reducing the time of detection for a bedside application.

Aims: To develop a loop-mediated isothermal amplification assay (LAMP) with a fluorescent probe for the diagnosis of campylobacteriosis. **Methods:** Stool suspensions were prepared and bacterial fractions were separated as described in the methodological recommendations of the Central Research Institute of Epidemiology. DNA was extracted using AmpliTest RIBO-prep (FSBI SPC FMBA, Russian Federation) according to the manufacturer's instruction and detected with AmpliSens® OKI-screen-FL (FBIS CRIE, Russian Federation). Primers and probes were selected in a 16S rDNA gene region. Analytical specificity was confirmed on bacterial cultures, analytical sensitivity was assessed using a recombinant plasmid containing the target *Campylobacter* DNA sequence fragment. LAMP amplification was performed at 65°C for 30 min. **Results:** An assay for the detection of *Campylobacter* spp. based on loop-mediated isothermal amplification has been developed, the reaction time does not exceed 30 minutes. The analytical sensitivity of the developed technique is comparable to the real-time PCR and is equal to 103 copies/ml, the analytical specificity is 100%. The evaluation of 127 clinical samples, previously characterized by a commercial kit, AmpliSens® OKI-screen-FL (FBIS CRIE, Russian Federation), showed high diagnostic specificity and sensitivity of the developed LAMP-method. No false positive results were found, 108 samples were negative by LAMP and PCR. *Campylobacter* spp. DNA was detected by the LAMP method in 18 out of 19 PCR-positive samples. One discordant LAMP negative sample can be attributed to the low bacterial load of *Campylobacter* spp. for a given sample. **Conclusions:** A method for the rapid detection of *Campylobacter* spp. loop-mediated isothermal amplification has been developed, and its high analytical and diagnostic characteristics have been shown experimentally.

Keywords: gastrointestinal infections; molecular diagnostics; rapid diagnostics; Loop-Mediated Isothermal Amplification; LAMP; *Campylobacter* spp.

For citation: Shuryaeva AK, Malova TV, Tolokonceva AA, Karseka SA, Davydova EE, Shipulin GA. Development and Evaluation of a Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay (LAMP) for the Diagnosis of Campylobacteriosis. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(3):30–35. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract78139>

Submitted 16.08.2021

Revised 20.08.2021

Published 02.09.2021

Своевременная диагностика кишечных инфекций необходима для назначения эффективного лечения. Методы молекулярной диагностики, в частности метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяют решить эту проблему. Однако необходимость приобретения дорогостоящего оборудования существенно ограничивает возможность применения молекулярных методов в условиях ограниченных ресурсов. Использование методик на основе изотермической амплификации не требует наличия амплификаторов, так как реакцию можно проводить при постоянной температуре в термостате, что также сокращает время исследования в 2–3 раза [3].

Метод изотермической петлевой амплификации (loop mediated isothermal amplification, LAMP) успешно применяется для выявления широкого круга возбудителей инфекционных болезней. Для детекции можно использовать как визуальные методы (по изменению мутности или цвета раствора), так и метод детекции флуоресценции с использованием гибридных зондов по аналогии с ПЦР в реальном времени [4].

Цель исследования — разработка методики, основанной на петлевой изотермической амплификации (LAMP) с детектирующим флуоресцентным зондом для диагностики кампилобактериоза.

МЕТОДЫ

Клинические образцы и их пробоподготовка

Для сравнения разработанной методики на основе петлевой изотермической амплификации и диагностического ПЦР-набора «АмплиСенс® ОКИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия) случайным образом были отобраны образцы фекалий детей с симптомами острых кишечных инфекций (ОКИ) из Детской городской клинической больницы № 9 имени Г.Н. Сперанского (Москва, Россия).

Для приготовления осветленного экстракта ресуспендировали 0,1 г (0,1 мл) фекалий в 0,8 мл фосфатно-солевого буфера (VWR International, LLC, США). Гомогенную суспензию центрифугировали при 10 000 г на центрифуге MiniSpin (Eppendorf, Германия) в течение 5 мин для удаления крупных твердых частиц и затем отбирали верхнюю бело-желтую часть осадка. Осветленный экстракт хранили при -70°C до испытания.

Экстракция ДНК

Для выделения нуклеинового материала из осветленного экстракта фекалий использовали набор «АмплиТест РИБО-преп» (ФГБУ ЦСП ФМБА, Россия). Экстракция ДНК проводилась в соответствии с инструкцией производителя, в каждый образец добавляли внутренний контрольный образец из набора «АмплиСенс® ОКИ-скрин-FL». Выделенная ДНК хранилась при температуре не выше -70°C до анализа.

Полимеразная цепная реакция

ПЦР с использованием набора «АмплиСенс® ОКИ-скрин-FL» проводили на приборе CFX96 RealTime PCR machines (Bio-Rad, США) в соответствии с инструкцией производителя. Определяли наличие генетического материала *Campylobacter* spp. для всех исследуемых образцов фекалий ($n=127$).

Множественное выравнивание и подбор праймеров для LAMP

Множественное выравнивание последовательностей различных видов *Campylobacter* spp. и ряда близкородственных бактерий (таксоны *Arcobacter*, *Helicobacter* и др.) было сделано в программе MegaX с использованием алгоритма Clustal W.

LAMP-праймеры, нацеленные на ген 16S рPHK, были разработаны с помощью программного обеспечения Primer Explorer V (Fujitsu, Япония), и позволяют амплифицировать фрагмент с 39268-

го по 39581-й нуклеотид относительно последовательности *Campylobacter jejuni* CP077635.1. Длина амплифицируемого фрагмента составляет 313 нуклеотидов.

Для исключения возможных перекрестных реакций на ДНК нецелевых организмов был проведен анализ всех выбранных олигонуклеотидных праймеров с помощью ресурса NCBI BLAST. Полиморфные позиции в областях праймеров, выявленные при множественном BLAST-выравнивании, были учтены вырождением.

Синтез праймеров и зондов с последующей высокоэффективной жидкостной хроматографической очисткой выполнен компанией АО «Гентерра» (Москва, Россия).

LAMP в реальном времени с ассимилирующим зондом

Для детекции LAMP в режиме реального времени использовали ассимилирующий зонд с принципом резонансного переноса энергии флуоресценции (fluorescence resonance energy transfer, FRET) [5].

Анализ LAMP проводили в общем объеме реакционной смеси 25 мкл, содержащей 10 мкл ДНК-пробы; 5х-буфер для LAMP (Гентерра, Россия); 8 ед.а. Bst-полимеразы (Гентерра, Россия); 8 мМ MgSO₄ (New English Biolabs, США); 1,4 мМ смесь дНТФ (Биосан, Россия); FIP и VIP по 1,6 μМ; F3 и B3 по 0,4 μМ; FL 0,5 μМ; BL 0,2 μМ; зонда-праймера BL-pr 0,3 μМ; гасителя BL-Q 0,4 μМ; воду, свободную от нуклеаз, до конечного объема 25 мкл.

Реакцию изотермической амплификации проводили при 65°C в течение 30 мин. Для флуоресцентного детектирования LAMP в реальном времени использовали термоциклер CFX96 RealTime PCR machines (Bio-Rad, США). Детекция специфического сигнала проводилась по каналу для флуорофора FAM.

Получение положительного контрольного образца

Реакционная смесь для получения ПЦР-продукта фрагмента гена 16S рPHK содержала следующие компоненты: 10 мкл ДНК-пробы, выделенной из клинического материала; праймеры B3 и F3 по 0,4 μМ каждого; дНТФ (Биосан, Россия) 0,2 мМ; TaqF полимеразы (Гентерра, Россия) 5 е.а.; трис-НСI-буфер (рН 8,3) с концентрацией трис(оксиметил)аминометана 70 мМ (Sigma-Aldrich, США); магния хлорид 4 мМ (Sigma-Aldrich, США); калия хлорид 80 мМ (Sigma-Aldrich, США); стабилизатор

ферментов 0,2 мг/мл (Гентерра, Россия); вода деионизованная до 25 мкл.

Программа термоциклирования: 95°C в течение 15 мин; 40 циклов: 95°C — 15 сек, 60°C — 30 сек, 72°C — 15 сек. Амплификация проводилась на приборе CFX96 RealTime PCR machines (Bio-Rad, США).

Для клонирования ПЦР-продукта по липким концам T и A был использован плазмидный вектор pAL2-TA (Evrogen, Россия). Последовательность вставки рекомбинантной плазмиды pAL2-Camp была подтверждена секвенированием по Сэнгеру.

Концентрацию плазмидной ДНК pAL2-Camp оценивали с использованием цифровой капельной ПЦР (ddPCR) на системе QX200 Droplet Digital PCR System (Bio-Rad Laboratories, США). Для постановки использовали смесь ddPCR EvaGreen Supermix (Bio-Rad Laboratories, США) и праймеры F3 и B3 по 0,25 мМ.

Программа термоциклирования: 95°C — 5 мин; 40 циклов: 94°C — 30 сек, 60°C — 60 сек, далее 4°C — 5 мин, 90°C — 5 мин.

Определение чувствительности и специфичности колориметрической LAMP и LAMP в реальном времени с ассимилирующим зондом

Чувствительность LAMP-методик определялась с использованием растворов pAL2-Camp в концентрациях от 5×10^2 ГЭ/мл до 10^6 ГЭ/мл, тестируемых в трех повторах каждый. Пределом детекции считали самую низкую концентрацию положительно-контрольного образца, положительную во всех повторах.

Для проверки специфичности разработанной методики использовали штаммы *Campylobacter jejuni subsp. jejuni*, *Campylobacter fetus*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* из коллекции ФГБУ ЦСП ФМБА; ДНК штаммов *Streptococcus pneumoniae* (№ 131116), *Streptococcus pyogenes* (№ 130001), *Haemophilus influenzae* (№ 151221), *Staphylococcus aureus* (№ 201108), *Klebsiella pneumoniae* (№ 180129) — из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, а также ДНК человека. ДНК выделяли с помощью набора «АмплиТест РИБО-преп» (ФГБУ ЦСП ФМБА, Россия).

Статистический анализ данных

Диагностическая эффективность LAMP-теста была рассчитана с помощью интернет-ресурса MEDCALC (https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php) при внесении значений истинных (true

positive, TP) и ложных (false positives, FP) положительных и истинных (true negative, TN) и ложных отрицательных (false negative, FN) результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы разработали быстрый и простой в использовании тест для обнаружения *Campylobacter* spp., основанный на петлевой изотермической амплификации с детекцией сигнала в реальном времени с применением ассимилирующего зонда; время реакции — 30 мин. В области гена 16S рРНК генома кампилобактерий выбран консервативный участок, имеющий значимые отличия от последовательностей других бактерий, включая родственные *Helicobacter* и *Arcobacter* семейства *Campylobacteraceae*.

Специфичность системы была подтверждена путем исследования панели ДНК различных видов бактерий, методика продемонстрировала 100% специфичность, перекрестных реакций с другими организмами не выявлено.

Для определения аналитической чувствительности LAMP использовали серийные разведения образца плазмидной ДНК в концентрации от 5×10^2 ГЭ/мл до 10^6 ГЭ/мл. Методика позволяет выявлять до 10^3 ГЭ/мл ДНК *Campylobacter* spp., показывая чувствительность, сравнимую с ПЦР.

Экстрагированная из осветленного экстракта фекалий ДНК была протестирована с помощью ПЦР-набора реагентов «АмплиСенс® ОКИ-скрин-FL». По результатам ПЦР в реальном времени было определено 19 положительных и 108 отрицательных образцов.

Охарактеризованные образцы ДНК из осветленного экстракта фекалий были исследованы с помощью разработанного LAMP-теста. Результаты для 108 отрицательных образцов, не содержащих ДНК *Campylobacter* spp., совпали для обоих методов. Для 9 ПЦР положительных образцов с высокой и средней нагрузкой целевой ДНК (пороговый цикл Ct ПЦР не более 31) не было выявлено расхождений. Для 10 ПЦР положительных образцов с низкой нагрузкой целевой ДНК (пороговый цикл Ct ПЦР более 31) был получен один LAMP отрицательный дискордантный результат. Результаты, полученные при тестировании образцов, приведены в табл. 1.

По результатам анализа были рассчитаны диагностические характеристики разработанной нами методики на основе петлевой изотермической амплификации для выявления ДНК *Campylobacter* spp.: диагностическая чувствительность LAMP с ассимилирующим зондом составила 94,74% (до-

Таблица 1 / Table 1

Результаты, полученные при тестировании клинических образцов методами LAMP и ПЦР /
Results of testing the clinical samples by the LAMP and PCR methods

Результаты «АмплиСенс® ОКИ-скрин-FL» / Results of «AmpliSens OKI-screen-FL»	Результаты разработанной методики на основе LAMP / Results of the developed methodology based on LAMP	
	Число результатов, совпадающих с ПЦР / Number of results matching PCR	Время получения результата, мин / Time to get the result, min
Ct≤31 (9 образцов) / (9 samples)	9 (9)	<18
31<Ct<38 (10 образцов) / (10 samples)	9 (10)	<28
Отрицательные (108 образцов) / Negative (108 samples)	108 (108)	-

верительный интервал при $p=95\%$ 73,97–99,87%), специфичность — 100% (доверительный интервал при $p=95\%$ 96,64–100,00%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Детекция сигнала для LAMP с ассимилирующим зондом проводится с помощью специфической комплементарной последовательности зонда, которая позволяет избежать ложных положительных результатов. Время амплификации не превышает 30 мин, что дает возможность увеличить эффективность анализа без изменения приборной базы лаборатории. Аналогичные тесты для выявления ДНК *Campylobacter* spp. на основе LAMP в России в настоящее время не зарегистрированы.

Аналитическая чувствительность разработанной методики сравнима с ПЦР и составила 10^3 ГЭ/мл, была показана 100% аналитическая специфичность. При постановке реакции на 127 клинических образцах фекалий, 19 из которых предварительно были охарактеризованы как содержащие, а 108 — как не содержащие ДНК *Campylobacter* spp., ложноположительных результатов не выявлено. Получен дискордантный результат для одного образца, что, вероятнее всего, связано с низким содержанием ДНК кампилобактерий в нем, так как этот образец имел высокий пороговый цикл Ct при постановке ПЦР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, были показаны высокие аналитические и диагностические характеристики разработанной методики на основе петлевой изотермической амплификации, при этом время реакции составило до 30 мин, что как минимум в 2–3 раза быстрее, чем при ПЦР. Метод LAMP может быть внедрен в практику для быстрого выявления бактериальных возбудителей кишечных инфекций человека, что было

показано нами на примере выявления ДНК кампилобактерий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Шуряева А.К., Малова Т.В., Толконцева А.А., Карсека С.А., Давыдова Е.Е. — планирование и контроль экспериментов, обработка данных, написание статьи; Шипулин Г.А. — написание и рецензирование статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. Shuryaeva A.K., Malova T.V., Tolokontseva A.A., Karseka S.A., Davydova E.E. — planning and control of the experiments, data processing, manuscript writing; Shipulin G.A. — manuscript writing and revision. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agreeing to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Разработка экспресс-тестов для диагностики острых кишечных инфекционных заболеваний методом изотермической амплификации».

Funding source. The study was carried out within the framework of the state task “Development of rapid tests for the diagnosis of acute intestinal infectious diseases by the method of isothermal amplification”.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ВОЗ. Кампилобактериоз [электронный ресурс]. [WHO. Campylobacteriosis [electronic resource]. (In Russ.) Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/campylobacter>. Дата обращения: 12.08.2021.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the

population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; 2021. (In Russ.)]

3. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic acids research*. 2000;28(12):E63. doi: 10.1093/nar/28.12.e63
4. Becherer L, Borst N, Bakheit M, et al. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): review and classification of methods for sequence-specific detection. *Analytical Methods*. 2020;12:717–746. doi: 10.1039/C9AY02246E
5. Yaren O, Alto BW, Gangodkar PV, et al. Point of sampling detection of Zika virus within a multiplexed kit capable of detecting dengue and chikungunya. *BMC Infect Dis*. 2017;17:293. doi: 10.1186/s12879-017-2382-0

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Шуряева Анна Константиновна, м.н.с.;
адрес: Российская Федерация, 121552, Москва,
ул. 3-я Черепковская, д. 15А, стр. 54;
е-mail: AShuryaeva@cspmz.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2227-1840>

Соавторы:

Малова Татьяна Владимировна, м.н.с.;
е-mail: TMalova@cspmz.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8546-1444>

Толоконцева Анна Андреевна, биолог;
е-mail: ATolokonцева@cspmz.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8757-081X>

Карсека Софья Антоновна, лаборант;
е-mail: SKarseka@cspmz.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9988-6918>

Давыдова Екатерина Евгеньевна, к.х.н.;
е-mail: EDavydova@cspmz.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2926-0490>

Шипулин Герман Александрович, к.м.н.;
е-mail: shipgerman@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3668-6601>

AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

Anna K. Shuryaeva, Junior Research Associate;
address: 15A, building 54, 3rd Cherepkovskaya street,
Moscow, 121552, Russia;
е-mail: AShuryaeva@cspmz.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2227-1840>

Co-authors:

Tatyana V. Malova, Junior Research Associate;
е-mail: TMalova@cspmz.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8546-1444>

Anna A. Tolokonцева, Biologist;
е-mail: ATolokonцева@cspmz.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8757-081X>

Sofia A. Karseka, Laboratory Assistant;
е-mail: SKarseka@cspmz.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9988-6918>

Ekaterina E. Davydova, Cand. Sci. (Chem.);
е-mail: EDavydova@cspmz.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2926-0490>

German A. Shipulin, MD, Cand. Sci. (Med.);
е-mail: shipgerman@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3668-6601>

ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ МЕТОДОМ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ. ОПЫТ СОЗДАНИЯ БАЗЫ ДАННЫХ

© И.С. Абрамов¹, Т.С. Лисица¹, А.М. Строганова², О.О. Рябая², А.М. Данишевич³, А.О. Хахина¹, А.И. Закаморная¹, А.Д. Мацвай¹, Г.А. Шипулин¹

¹ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

³ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Ежегодно в Российской Федерации регистрируются более 500 тыс. новых случаев злокачественных новообразований, из них более 50 тыс. обусловлено наследственными формами. Своевременная диагностика данных форм позволит выявлять онкологические заболевания на ранних стадиях и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия. **Цель исследования** — профилактика и ранняя диагностика наследственных форм онкологических заболеваний путем создания базы данных и разработки программного обеспечения для анализа данных таргетного высокопроизводительного секвенирования. **Методы.** В исследование вошли 636 образцов ДНК, полученных от пациентов, у которых установлено онкологическое заболевание с высокой вероятностью наследственной природы или отягощенное семейным анамнезом. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови. Подготовку библиотек ДНК осуществляли с использованием панели зондов KAPA Hyper (Roche). Панель включала в себя зонды для таргетного обогащения кодирующей части 44 генов. Высокопроизводительное секвенирование проводили на платформе MiSeq (Illumina). **Результаты.** Выявлено 65 патогенных/вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности у 96 пациентов в генах ATM, BLM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, MEN1, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, PALB2, TP53. Выявлено также 2858 вариантов нуклеотидной последовательности с неизвестным клиническим значением. **Заключение.** Создана локальная база данных генетических вариантов, содержащая клиничко-анамнестические данные. В настоящий момент в базу депонировано 4763 варианта нуклеотидной последовательности, из них 2522 — уникальные варианты, выявленные у 1 пациента.

Ключевые слова: наследственные опухолевые синдромы; NGS; таргетное секвенирование; база данных.

Для цитирования: Абрамов И.С., Лисица Т.С., Строганова А.М., Рябая О.О., Данишевич А.М., Хахина А.О., Закаморная А.И., Мацвай А.Д., Шипулин Г.А. Диагностика наследственных опухолевых синдромов методом высокопроизводительного секвенирования. Опыт создания базы данных. *Клиническая практика*. 2021;12(3):36–42. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract76383>

Поступила 22.07.2021

Принята 26.08.2021

Опубликована 02.09.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Среди всех случаев онкологических заболеваний 75% являются спорадическими, т.е. возникают случайным образом и связаны преимущественно с факторами внешней среды (солнечная радиация, загрязнение окружающей среды) и образом жизни (курение, злоупотребление вредными продуктами питания, ожирение, малоподвижный образ жизни). В 25% случаев диагностируют семейные формы злокачественных опухолей. Среди семейных форм

выделяют наследственные формы, при которых был диагностирован патогенный вариант в протоонкогенах, либо генах-протекторах онкологических заболеваний [1].

Наследственные онкологические синдромы в странах Европы и Северной Америки изучаются достаточно давно. Существует большое количество работ, посвященных поиску герминальных нарушений при наследственном раке толстой кишки (синдром Линча, полипозы). Описано более 50

DIAGNOSTICS OF HEREDITARY CANCER SYNDROMES BY NGS. A DATABASE CREATION EXPERIENCE

© I.S. Abramov¹, T.S. Lisitsa¹, A.M. Stroganova², O.O. Ryabaya², A.M. Danishevich³,
A.O. Khakhina¹, A.I. Zakamornaya¹, A.D. Matsvay¹, G.A. Shipulin¹

¹ Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

Background: More than 500 thousand new cases of malignant neoplasms are registered annually in the Russian Federation, of which more than 50 thousand new cases are due to hereditary forms. Improving the diagnosis of these diseases will make it possible to detect tumors at the early stages and take timely preventive and therapeutic measures. **Aims:** Creation of a database and development of a software for the NGS data analysis for the prevention and early diagnosis of hereditary forms of oncological diseases. **Methods:** The present study used 636 DNA samples obtained from cancer patients with a high hereditary risk or a burdened family history. DNA was isolated from blood lymphocytes. DNA libraries were prepared with a KAPA Target Enrichment Panel (Roche). The panel included probes for targeted enrichment of the coding region of 44 genes. NGS was performed on the MiSeq platform (Illumina). **Results:** We identified 65 pathogenic/ probably pathogenic nucleotide sequence variants in 96 patients in the ATM, BLM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, MEN1, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, PALB2, TP53 genes. We also identified 2858 nucleotide sequence variants of unknown clinical significance. **Conclusions:** We have created a local database that contains both genetic variants and clinical and anamnestic data. The database contains 4763 nucleotide sequence variants at the moment, among which 2522 are unique variants identified in a single patient.

Keywords: neoplastic syndromes; hereditary; high-throughput nucleotide sequencing; databases; genetic.

For citation: Abramov IS, Lisitsa TS, Stroganova AM, Ryabaya OO, Danishevich AM, Khakhina AO, Zakamornaya AI, Matsvay AD, Shipulin GA. Diagnostics of Hereditary Cancer Syndromes by NGS. A Database Creation Experience. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(3):36–42. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract76383>

Submitted 22.07.2021

Revised 26.08.2021

Published 02.09.2021

патогенных мутаций в исландских, французских, канадских, африканских, американских, польских и латиноамериканских популяционных группах [2, 3]. Выявлены драйверные мутации при раке молочной железы (РМЖ) и раке яичников в крупных исследованиях популяций евреев-ашкенази, скандинавских народов (норвежцы, финны). Менее масштабные исследования проводили в Бразилии [4]. В странах Азиатского региона (Бангладеш, материковый Китай, Гонконг, Индонезия, Япония, Корея, Малайзия, Филиппины, Сингапур, Таиланд, Вьетнам и этнические азиаты Канады и США) выявляется 7–10% РМЖ в составе наследственных синдромов [5]. Группа ученых из США провела масштабное исследование мутаций, ответственных за развитие наследственных РМЖ, рака яичников, синдрома Линча. Проанализировано 25 генов с изучением семейных историй, включающих диа-

гноз на момент исследования и анамнез заболеваний в прошлом. У 6,8% (17 000) обследованных лиц из 252 223 включенных в исследование была обнаружена по меньшей мере одна патогенная мутация [6]. В России также проводятся исследования популяционной частоты клинически значимых вариантов при онкологических заболеваниях [7]. Такая работа наглядно демонстрирует необходимость применения комплексного метода диагностики генетических нарушений, основанного не только на общепризнанных данных о популяционной частоте и устоявшихся описаниях наследственных синдромов, но и на анализе более широкой выборки генов у лиц группы риска с целью определения собственной популяционной частоты и создания национальной реестра мутаций.

Цель исследования — профилактика и ранняя диагностика наследственных форм онкологи-

ческих заболеваний путем создания базы данных и разработки программного обеспечения для анализа данных таргетного высокопроизводительного секвенирования.

МЕТОДЫ

Клинико-анамнестическая характеристика образцов

В данное исследование были включены 636 образцов цельной крови от пациентов с диагнозом РМЖ, в том числе двусторонний, рак яичников, толстой кишки, желудка, тела матки, меланомы, рак почки, поджелудочной железы, опухоли головного мозга, лимфома Ходжкина, десмоид, опухоли желчных протоков, первично-множественные злокачественные новообразования и др. Средний возраст пациентов на момент манифестации заболевания составил $42,8 \pm 9,3$ года.

Дизайн панели зондов для таргетного секвенирования кодирующих участков генов

Для создания таргетной панели нами были отобраны 44 гена (*APC*, *ATM*, *AXIN2*, *BARD1*, *BLM*, *BMP1R1A*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *DICER1*, *EPCAM*, *GALNT12*, *GREM1*, *MEN1*, *MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *NF1*, *NTHL1*, *PALB2*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *PTCH1*, *PTCH2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RET*, *SMAD4*, *STK11*, *SUFU*, *TP53*, *TSC1*, *TSC2*, *VHL*, *WT1*), ассоциированных с развитием основных опухолевых синдромов. Далее с помощью онлайн-сервиса HyperDesign от компании Roche (США) был проведен биоинформатический дизайн панели ДНК-зондов, включающий кодирующие участки данных генов, сайты сплайсинга, 5'-UTR области.

Подготовка ДНК-библиотек и высокопроизводительное секвенирование

Выделение ДНК из лимфоцитов проводили с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Пробоподготовку библиотек осуществляли с помощью набора KAPA HyperPrep Kit (Roche) по стандартному протоколу. Гибридизацию с таргетной панелью проводили также по стандартному протоколу Hyper (Roche). В качестве секвенирующей платформы была использована система MiSeq (Illumina, США), версия химии MiSeq Reagent Kit v2 500-cycles, позволяющая анализировать за один запуск до 96 библиотек.

Биоинформатическая обработка данных секвенирования

Генерация FastQ-файлов выполнялась с использованием программного обеспечения Illumina v2.4. Дальнейшая обработка данных проведена с использованием алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека GRCh38 с помощью программного пакета BWA (burrows-wheeler-alignment), сортировку по координате, дедубликацию и повторное выравнивание с помощью сервиса Picard-tools, выявление вариантов нуклеотидной последовательности и фильтрацию вариантов по качеству с помощью GATK v4.1.8.1. Аннотацию выявленных вариантов по всем транскриптам для каждого гена из базы RefSeq, оценку популяционных частот с использованием выборки проектов Genome aggregation database (gnomAD), Exome Aggregation Consortium (ExAC), оценку влияния с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR), а также методов расчета эволюционной консервативности позиции (PhyloP, PhastCons) проводили при помощи программы OpenCravat. Классификация вариантов нуклеотидной последовательности проводилась на основании рекомендаций по интерпретации результатов высокопроизводительного секвенирования (NGS) American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и сервиса Varsome.

Этическая экспертиза

Письменное информированное согласие было получено от всех пробандов, участвующих в исследовании. Все образцы были обезличены до получения исследовательской группой. В данном исследовании не используются идентифицируемые биологические образцы и не приводятся какие-либо конфиденциальные данные. Следовательно, согласно правилам этического комитета и национальным нормам, этот проект не требует этического одобрения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анализа выявлено 65 патогенных вариантов нуклеотидной последовательности у 96 пациентов в генах *ATM*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MEN1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MUTYH*, *PALB2*, *TP53* (табл. 1). Выявлено также 2858 вариантов нуклеотидной последовательности с неизвестным клиническим значением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее часто встречались патогенные варианты в генах *BRCA1* и *BRCA2* — у 37 и 27 пациентов соответственно. Самый распространенный вариант с.5266dup, p.Gln1756ProfsTer в гене *BRCA1*, также известный как 5382insC, был выявлен у 17 пациентов

с РМЖ, двусторонним РМЖ, раком яичников, что соответствует данным, полученным ранее другими исследовательскими группами [7]. В гене *BRCA2* мажорных мутаций на основании полученных данных выделить не удастся. Из всех выявленных патогенных вариантов в генах *BRCA1* и *BRCA2* лишь

Таблица 1 / Table 1

**Патогенные варианты нуклеотидной последовательности /
Pathogenic variants**

Ген	Координата	кДНК	Белок	Кол-во
<i>ATM</i>	chr11:108312424G>T	c.5932G>T	p.Glu1978Ter	2
<i>ATM</i>	chr11:108235784delTTCT	c.450_453del	p.Ser151Ter	1
<i>ATM</i>	chr11:108335105T>C	c.8147T>C	p.Val2716Ala	1
<i>BLM</i>	chr15:90761015C>T	c.1642C>T	p.Gln548Ter	2
<i>BLM</i>	chr15:90763016C>T	c.1933C>T	p.Gln645Ter	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43057063insG	c.5266dup	p.Gln1756ProfsTer74	17
<i>BRCA1</i>	chr17:43091496delT	c.4035del	p.Glu1346LysfsTer20	3
<i>BRCA1</i>	chr17:43071225G>C	c.4689C>G	p.Tyr1563Ter	2
<i>BRCA1</i>	chr17:43106487A>C	c.181T>G	p.Cys61Gly	2
<i>BRCA1</i>	chr17:43045767G>A	c.5503C>T	p.Arg1835Ter	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43057078G>A	c.5251C>T	p.Arg1751Ter	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43067608C>G	c.5074G>C	p.Asp1692His	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43091772delAGAC	c.3756_3759del	p.Ser1253ArgfsTer10	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43091827delTTTAC	c.3700_3704del	p.Val1234GlnfsTer8	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43092280delAGCAT	c.3247_3251del	p.Met1083Ter	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43093570insT	c.1961dup	p.Tyr655ValfsTer18	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43094021delG	c.1510del	p.Arg504ValfsTer28	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43094023delTTTAA	c.1504_1508del	p.Leu502AlafsTer2	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43094731G>C	c.800C>G	p.Ser267Ter	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43104242delA	c.321del	p.Phe107LeufsTer12	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43115780C>G	c.81-1G>C	-	1
<i>BRCA1</i>	chr17:43124028delCT	c.68_69del	p.Glu23ValfsTer17	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32337161delAAAC	c.2808_2811del	p.Ala938ProfsTer21	2
<i>BRCA2</i>	chr13:32340757delTAACT	c.6405_6409del	p.Asn2135LysfsTer3	2
<i>BRCA2</i>	chr13:32362596A>T	c.7879A>T	p.Ile2627Phe	2
<i>BRCA2</i>	chr13:32380136delA	c.9253del	p.Thr3085GlnfsTer19	2
<i>BRCA2</i>	chr13:32316528G>A	c.67+1G>A	-	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32326104delT	c.429del	p.Val144LeufsTer8	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32326143insT	c.468dup	p.Lys157Ter	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32330933delT	c.700del	p.Ser234ProfsTer7	1
<i>BRCA2</i>	chr13:32332779delAAAG	c.1310_1313del	p.Lys437IlefsTer22	1

Таблица 1 Окончание / End of Table 1

Ген	Координата	кДНК	Белок	Кол-во
BRCA2	chr13:32336624delA	c.2272del	p.Ser758ValfsTer14	1
BRCA2	chr13:32337006delCAGA	c.2653_2656del	p.Asp885MetfsTer9	1
BRCA2	chr13:32337522delAAAA	c.3167_3170del	p.Gln1056ArgfsTer3	1
BRCA2	chr13:32339548delTC	c.5197_5198del	p.Ser1733ArgfsTer9	1
BRCA2	chr13:32339593insT	c.5238dup	p.Asn1747Ter	1
BRCA2	chr13:32339641delT	c.5286T>G	p.Tyr1762Ter	1
BRCA2	chr13:32340073delCT	c.5722_5723del	p.Leu1908ArgfsTer2	1
BRCA2	chr13:32340301delT	c.5946del	p.Ser1982ArgfsTer22	1
BRCA2	chr13:32340824C>T	c.6469C>T	p.Gln2157Ter	1
BRCA2	chr13:32340848delT	c.6494del	p.Leu2165TrpfsTer3	1
BRCA2	chr13:32357845G>A	c.7721G>A	p.Trp2574Ter	1
BRCA2	chr13:32370955G>A	c.8488-1G>A	-	1
BRCA2	chr13:32371044delAA	c.8578_8579del	p.Lys2860GlufsTer8	1
BRCA2	chr13:32380147T>C	c.9256+2T>C	-	1
CHEK2	chr22:28725242C>T	c.444+1G>A	-	2
CHEK2	chr22:28725254G>A	c.433C>T	p.Arg145Trp	2
CHEK2	chr22:28695134insT	c.1368dup	p.Glu457ArgfsTer33	1
EPCAM	chr2:47375237G>A	c.429G>A	p.Trp143Ter	1
MEN1	chr11:64810109T>C	c.1A>G	p. Met1Val	1
MLH1	chr3:37047632delGAA	c.1852_1854del	p.Lys618del	2
MLH1	chr3:37042331G>A	c.1731G>A	p.Ser577Ser	1
MSH2	chr2:47414411delT	c.939del	p.Gln314ArgfsTer17	1
MSH3	chr5:80813614G>T	c.2686G>T	p.Gly896Ter	1
MSH6	chr2:47799403insGT	c.1421_1422dup	p.Gln475CysfsTer7	1
MUTYH	chr1:45331556C>T	c.1103G>A	p.Gly368Asp	6
MUTYH	chr1:45332310C>T	c.705G>A	p.Trp235Ter	1
MUTYH	chr1:45332780G>A	c.475C>T	p.Gln159Ter	1
PALB2	chr16:23637886delACAA	c.172_175del	p.Gln60ArgfsTer7	2
PALB2	chr16:23636036delTC	c.509_510del	p.Arg170IlefsTer14	1
TP53	chr17:7674220C>T	c.743G>A	p.Arg248Gln	1
TP53	chr17:7674872T>C	c.659A>G	p.Tyr220Cys	1
TP53	chr17:7675124T>C	c.488A>G	p.Tyr163Cys	1
TP53	chr17:7675139C>T	c.473G>A	p.Arg158His	1
TP53	chr17:7673821G>A	c.799C>T	p.Arg267Trp	1

4 входят в стандартные панели распространенных тест-систем в России.

У нескольких пациентов выявлено также сочетание двух патогенных вариантов: у пациентки с РМЖ выявлены мутации с.321del, p.Phe107LeufsTer в гене *BRCA1* и с.1933C>T, p.Gln645Ter в гене *BLM*; у пациентки с диагнозом первично-множественных злокачественных новообразований (рак щитовидной железы, РМЖ, рак маточной трубы) выявлены мутации с.5503C>T, p.Arg1835Ter в гене *BRCA1* и с.172_175del, p.Gln60ArgfsTer в гене *PALB2*; у пациентки с диагнозом первично-множественных злокачественных новообразований (рак эндометрия, РМЖ) выявлены мутации с.1421_1422dup, p.Gln475CysfsTer в гене *MSH6* и с.7879A>T, p.Ile2627Phe в гене *BRCA2*. У 9 пациентов выявлено сочетание мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH3*, *EPCAM* с вариантом с.470T>C, p.Ile157Thr в гене *CHEK2*. У пациентов с диагнозом РМЖ и РМЖ в сочетании с лейомиосаркомой были выявлены патогенные варианты в гене *TP53*. Все вышеперечисленное подчеркивает актуальность исследования кодирующей последовательности данных генов, в том числе при проведении предварительной ПЦР-диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создана локальная база данных генетических вариантов, и соответствующих им клинико-анамнестических данных. По мере дополнения базы данных новыми данными секвенирования будет проводиться дальнейшая статистическая и клиническая характеристика выявленных генетических вариантов. В перспективе накопленные данные могут быть использованы как для анализа эпидемиологии онкологических заболеваний, так и разработки тест-систем, актуальных для российской популяции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Строганова А.М., Рябая О.О., Данишевич А.М. — сбор образцов и клинико-анамнестическая характеристика; Хахина А.О., Закаморная А.И. — экспериментальная часть работы; Абрамов И.С., Лисица Т.С., Мацвай А.Д., Шипулин Г.А. — планирование и контроль экспериментов, обработка данных, написание и рецензирование статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования

и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. Stroganova A.M., Ryabaya O.O., Danishevich A.M. — collection of samples and anamnestic characteristics; Khakhina A.O., Zakamornaya A.I. — the experimental part; Abramov I.S., Lisitsa T.S., Matsvai A.D., Shipulin G.A. — planning and control of experiments, data processing, writing and reviewing the article. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agreeing to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 388-00102-20-01/388-00154-21-00.

Funding source.

The study was done with a support of the state assignment № 388-00102-20-01/ 388-00154-21-00

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Имянитов Е.Н. Общие представления о наследственных опухолевых синдромах // *Практическая онкология*. 2014. Т. 15, № 3. С. 101–106. [Imyanitov EN. General ideas about hereditary tumor syndromes. *Practical Oncology*. 2014;15(3):101–106. (In Russ).]
- Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2019;18(2):211–219. doi: 10.1007/s10689-018-00117-1
- Haraldsdottir S, Rafnar F, Frankel WL, et al. Comprehensive population-wide analysis of Lynch syndrome in Iceland reveals founder mutations in *MSH6* and *PMS2*. *Nat Commun*. 2017;8(1):14755. doi: 10.1038/ncomms14755
- Felix GE, Abe-Sandes C, Machado-Lopes TM, et al. Germline mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* and *TP53* in patients at high-risk for HBOC: characterizing a Northeast Brazilian Population. *Hum Genome Var*. 2014;1:14012. doi: 10.1038/hgv.2014.12
- Kwong A, Shin VY, Ho JC, et al. Comprehensive spectrum of *BRCA1* and *BRCA2* deleterious mutations in breast cancer in Asian countries. *J Med Genet*. 2016;53(1):15–23. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103132
- Rosenthal ET, Bernhisel R, Brown K, et al. Clinical testing with a panel of 25 genes associated with increased cancer risk results in a significant increase in clinically significant findings across a broad range of cancer histories. *Cancer Genet*. 2017; 218-219:58–68. doi: 10.1016/j.cancergen.2017.09.003
- Никитин А.Г., Бровкина О.И., Ходырев Д.С., и др. Опыт создания публичной базы данных мутаций *oncoBRCA*: биоинформационные проблемы и решения // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 1. С. 21–29. [Nikitin AG, Brovkina OI, Khodyrev DS, et al. The experience of creating a public database of *oncoBRCA* mutations: bioinformatic problems and solutions. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):21–29. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract25860

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Абрамов Иван Сергеевич; адрес: 119121, Российская Федерация, Москва, ул. Погодинская, д. 10, с. 1;
e-mail: IAbrahamov@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 1436-3601;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1564>

Соавторы:

Лисица Татьяна Сергеевна;
e-mail: Tlisitsa@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 2289-4331;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6212-7627>

Строганова Анна Михайловна, к.м.н.;
e-mail: stroganova_am@mail.ru; eLibrary SPIN: 5295-3338;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

Рябая Оксана Олеговна, к.б.н.;
e-mail: oxa2601@yandex.ru; eLibrary SPIN: 4865-5850;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6295-3497>

Данишевич Анастасия Михайловна;
e-mail: danisham7@gmail.com; eLibrary SPIN: 3195-1760;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-8342>

Хахина Анастасия Олеговна;
e-mail: AKhakhina@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 2922-9674;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-9765>

Закаморная Анастасия Ивановна;
e-mail: AZakamornaya@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 6263-9686;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5151-0236>

Мацвай Алина Дмитриевна;
e-mail: AMatsvay@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 2679-3183;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6301-9169>

Шипулин Герман Александрович;
e-mail: shipulin@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 1908-9098;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3668-6601>

AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

Ivan S. Abramov; address: 10 bild. 1, Pogodinskaya street, 119121, Moscow, Russia;
e-mail: IAbrahamov@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 1436-3601;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1564>

Co-authors:

Tatyana S. Lisitsa; e-mail: Tlisitsa@cspmz.ru;
eLibrary SPIN: 2289-4331;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6212-7627>

Anna M. Stroganov, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: stroganova_am@mail.ru; eLibrary SPIN: 5295-3338;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

Oxana O. Ryabaya, Cand. Sci. (Biol.);
e-mail: oxa2601@yandex.ru; eLibrary SPIN: 4865-5850;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6295-3497>

Anastasiya M. Danishevich;
e-mail: danisham7@gmail.com; eLibrary SPIN: 3195-1760;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-8342>

Anastasia O. Khakhina;
e-mail: AKhakhina@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 2922-9674;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-9765>

Anastasiya I. Zakamornaya;
e-mail: AZakamornaya@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 6263-9686;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5151-0236>

Alina D. Matsvay;
e-mail: AMatsvay@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 2679-3183;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6301-9169>

German A. Shipulin;
e-mail: shipulin@cspmz.ru; eLibrary SPIN: 1908-9098;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3668-6601>

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЬЮТЕРНОГО ЗРИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА

© В.Н. Трубилин¹, В.Е. Юдин², И.Г. Овечкин¹, М.А. Трубилина¹,
О.М. Орлова¹, Е.И. Ковригина¹, А.А. Будко², В.В. Матвиенко²

¹ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет пищевых производств, Москва, Российская Федерация

В обзоре представлены патогенетические, диагностические, лечебные и реабилитационные аспекты компьютерного зрительного синдрома. Подчеркивается важность комплексного подхода к проведению лечебно-восстановительных мероприятий. Определены перспективные направления научно-практической деятельности по проблеме лечения пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома с позиций современных требований к медицинской реабилитации.

Ключевые слова: компьютерный зрительный синдром; медицинская реабилитация.

Для цитирования: Трубилин В.Н., Юдин В.Е., Овечкин И.Г., Трубилина М.А., Орлова О.М., Ковригина Е.И., Будко А.А., Матвиенко В.В. Современные аспекты компьютерного зрительного синдрома. *Клиническая практика*. 2021;12(3):43–50. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71366>

Поступила 08.06.2021

Принята 14.07.2021

Опубликована 30.07.2021

MODERN ASPECTS OF COMPUTER VISUAL SYNDROME

© V.N. Trubilin¹, V.E. Yudin², I.G. Ovechkin¹, M.A. Trubilina¹, O.M. Orlova¹,
E.I. Kovrigina¹, A.A. Budko², V.V. Matvienko²

¹ Academy of Postgraduate Education under the FSBU “Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency”, Moscow, Russian Federation

² Moscow State University of Food Production, Moscow, Russian Federation

The review presents the pathogenetic, diagnostic, therapeutic and rehabilitation aspects of computer visual syndrome. The importance of an integrated approach to the implementation of treatment and rehabilitation measures is emphasized. The promising directions of scientific and practical activity on the problem of treating patients with computer visual syndrome symptoms from the standpoint of modern requirements for medical rehabilitation have been determined.

Keywords: computer vision syndrome; medical rehabilitation.

For citation: Trubilin VN, Yudin VE, Ovechkin IG, Trubilina MA, Orlova OM, Kovrigina EI, Budko AA, Matvienko VV. Modern Aspects of Computer Visual Syndrome. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(3):43–50. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71366>

Submitted 08.06.2021

Revised 14.07.2021

Published 30.07.2021

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всех областях промышленного производства отмечается нарастающая тенденция к существенному увеличению объема и интенсивности зрительной деятельности, связанная с повсеместным применением персональных компьютеров (ПК). Практическая необходимость сохранения высокого уровня зрительной работоспособности зависит от ряда факторов

(ответственность за конечный результат, дефицит времени, карьерный рост и т.д.) и обуславливает стремление операторов зрительного профиля любой ценой выполнить поставленную задачу без учета возможных медицинских последствий со стороны различных систем организма (в первую очередь, зрительной), что в конечном счете приводит к развитию первичных, а в последующем стойких функциональных, иногда органических

нарушений, оказывающих негативное влияние на работоспособность и профессиональное долголетие [1, 2].

Термин «компьютерный зрительный синдром» (КЗС; computer vision syndrome) был впервые разработан группой американских ученых и определен в 1997 г. Всемирной организацией здравоохранения как «профессиональная офтальмопатия, связанная с длительным наблюдением экрана персонального компьютера». В 2000 г. термин «компьютерный зрительный синдром» был введен Американской ассоциацией оптометристов для обозначения «комплекса отрицательных проявлений зрительного утомления, связанного с работой пользователя на персональном компьютере» [3]. Многочисленные исследования показывают, что до 60–90% пользователей компьютеров страдают в той или иной степени КЗС; более того, при продолжительности работы с компьютером более 2 ч признаки КЗС возникают у 80% активных пользователей ПК [4–7]. Проведенный в работе С.А. Коротких и соавт. [8] анализ литературных данных показал, что в России признаки КЗС встречаются у 90% людей, регулярно и длительно использующих ПК. В Италии этот показатель составил 31,9% всех пользователей ПК, в Индии — 46,2%, в Австралии — 63,4%, в Испании — 68,5%. По общим оценкам, во всем мире от КЗС страдают почти 60 млн человек, и каждый год регистрируется миллион новых случаев.

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ЗРИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД КАК ОСНОВА МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Патогенетические аспекты

При обсуждении основ понимания КЗС следует остановиться на следующих трех базовых положениях [9–12].

Первое определяется изучением взаимосвязи характерных жалоб с работой на ПК. В этой связи следует выделить следующие принципиальные особенности изображения на экране видеотерминала от традиционного печатного текста:

- изображение на экране является самосветящимся и формируется дискретными точками или линиями раstra;
- значение яркости изображения на экране подвержено колебаниям внутри одного символа (знака);
- изображение на экране характеризуется периодическим мерцанием, основной временной

характеристикой которого является скорость регенерации, выражаемая в герцах.

Указанные особенности являются «нетрадиционными» для зрения, что позволяет рассматривать их в качестве медико-технических факторов риска развития зрительных нарушений. Наряду с этим следует учитывать такие факторы, как размер и контрастность текста, рабочую дистанцию и угол зрения, длительность времени работы и окружающую среду (например, освещение, источники слепящего света, атмосферные условия). Если иметь в виду разные электронные устройства, то перечисленные параметры могут в значительной степени отличаться по сравнению с чтением обычного текста, напечатанного на бумаге, как зрительного стимула [13, 14].

Второе положение определяет возникновение характерных для КЗС жалоб с позиций физиологии труда. К примеру, если лесоруб (с использованием топора) занимается своей профессиональной деятельностью, то представляется очевидным в конце рабочей смены появление характерных жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата. В то же время применительно к труду в условиях зрительного напряжения у лиц после длительной работы за монитором одной из характерных жалоб становится КЗС. Целесообразно понимать, что симптоматика КЗС является *закономерной* реакцией организма в целом (и органа зрения в частности) на интенсивную зрительную работу. В этой связи необходимо выделить объем бытовой зрительной нагрузки в качестве фактора риска развития и выраженности КЗС. Иными словами, чем занимается пациент зрительно-напряженного труда в свободное от работы время — спортом, прогулками, чтением книг или играми на ПК? [15].

Третье положение определяет актуальность рассмотрения повседневной зрительной деятельности человека-оператора с позиций уровня ответственности за результат. Проведенными исследованиями установлено, что у лиц, профессиональная зрительная деятельность которых связана с системами отображения информации и высокой ответственностью за принятие решения в условиях дефицита времени (к примеру, диспетчеры авиационного движения, водители и т.д.), выраженность КЗС существенно выше, что может сопровождаться выраженным перенапряжением зрительного анализатора и функциональными нарушениями медико-психологического статуса в виде расстройств психологической адаптации [16–18].

Таким образом, следует еще раз подчеркнуть следующие основные патогенетические «факторы риска» возникновения неблагоприятных расстройств состояния здоровья у пользователей компьютеров:

- особенности экранного изображения, отличающие его от традиционного бумажного текста (самосветящийся характер, дискретность, мерцание, дрожание, наличие бликов);
- особенности наблюдения во время работы, связанные с двумя взаимодополняющими (для возникновения зрительного утомления) факторами: длительной фиксацией взгляда на экран монитора и периодической интенсивной перефокусировкой глаза с клавиатуры (бумаги) на экран и обратно;
- особенности собственно деятельности, заключающейся в монотонном, длительном характере, нередко в условиях дефицита времени и нервно-эмоциональных нагрузок вследствие высокой «цены» за допущенную ошибку;
- особенности двигательной активности, связанные со статичностью позы и постоянным напряжением небольшой группы мышц.

Диагностические аспекты

Комплексное обследование пациентов с явлениями КЗС на современном этапе развития офтальмологии выполняется по следующим основным направлениям:

- измерение остроты зрения и рефракции (с учетом оптико-физиологического моделирования аккомодационных нарушений) [19, 20];
- оценка субъективного зрительного статуса [21–23];
- исследование «качества жизни» [24–26];
- оценка медико-психологического статуса [27–29];
- исследование состояния аккомодационной системы глаза.

У пациентов с явлениями КЗС ведущее место в диагностике занимает исследование аккомодационной функции глаза [30]. В этой связи с современных позиций следует отметить, что ряд достаточно информативных методов оценки аккомодации (ультразвуковая биомикроскопия, оптическая когерентная томография, аберрометрия) не нашли широкого применения в практике диспансерного наблюдения за пациентами зрительно-напряженного труда в силу ряда объективных обстоятельств, к числу которых, в частности, относятся длитель-

ность обследования и необходимость закупки дорогостоящего оборудования. Традиционные методы оценки (исследование объема абсолютной и особенно запасов относительной аккомодации) достаточно широко распространены, однако полученные результаты зависят от ряда объективных и субъективных факторов (освещения, размера и контраста тестовых стимулов, способа и скорости измерения, использования оптических средств, размера зрачка пациента, его физического состояния, возраста, уровня образования, интеллекта, натренированности), поэтому их нельзя признать безусловно точными [31–33].

В последние годы существенно развились объективные методы исследования аккомодации, основанные на измерении динамической рефракции в ответ на меняющуюся аккомодационную задачу. В этой связи следует подчеркнуть, что практическое внедрение объективных методов позволило определить новые критерии различных форм аккомодационных нарушений у пациентов с явлениями КЗС. При этом важно отметить выявленную взаимосвязь между аккомодографическими показателями и данными субъективных методов обследования, что в целом позволяет практикующим врачам амбулаторного звена использовать доступные субъективные методы для диагностики различных нарушений аккомодации при КЗС и в соответствии с этим определять оптимальную оптическую коррекцию и выбирать адекватный метод лечения. Наряду с этим полученные результаты свидетельствуют, что объективные параметры аккомодации у лиц зрительно-напряженного труда могут рассматриваться в качестве одного из ведущих предикторов функционального состояния организма в целом [34–38].

Лечебные аспекты

В общем виде применяемые в настоящее время методы лечения пациентов с явлениями КЗС можно условно разделить на следующие группы: аппаратное лечение, медикаментозное лечение, оптико-рефлекторные тренировки аккомодации и методы физического воздействия.

Аппаратное лечение признается на сегодняшний день одним из основных направлений лечебно-профилактических мероприятий, при этом ведущее место отводится воздействию низкоэнергетического лазерного излучения. Наряду с этим апробированы различные методики магнитотерапии, местной баротерапии, электростимуляции и ряд

других [39–42]. Медикаментозное лечение основано на применении различных глазных лекарственных средств (в настоящее время в наибольшей степени применяются Ирифрин, Тауфон, различные концентрации атропина), антиоксидантов и препаратов с высоким содержанием экстракта черники [21, 43–45]. Методики оптико-рефлекторных тренировок основаны на стимуляции аккомодационного рефлекса путем создания нечеткого изображения объекта фиксации на сетчатке с помощью оптических стекол, а также путем изменения расстояния между объектом и глазом. В настоящее время данное направление лечения совершенствуется благодаря созданию стандартизированного оборудования [30, 46, 47]. Применение методов физического воздействия связано с влиянием традиционных для медицинской реабилитации факторов на уровень функционирования зрительного анализатора в целом и аккомодационного аппарата в частности. С учетом патогенетических особенностей развития КЗС данное лечение связано также с релаксирующим воздействием на головной мозг и стимулирующим на шейно-грудной отдел позвоночника. В этом направлении применяются аудиовизуальная релаксация, биоакустическая психокоррекция, динамически управляемая световая среда, различные тренировки мышц шейного отдела позвоночника, остеопатическое воздействие и ряд других методов [48–51].

Реабилитационные аспекты

В соответствии с современной стратегией развития здравоохранения в России на период 2015–2030 гг. медицинская реабилитация призвана минимизировать последствия заболевания, возникшего в организме пациента, подготовить к возвращению в повседневную действительность, создать условия для адаптации к выполнению всех необходимых для жизни функций в новых условиях.

Медицинская реабилитация взрослого населения — это комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленный на полное или частичное восстановление нарушенных и/или компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем ор-

ганизма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество.

Базовым правовым документом организации медицинской реабилитации на современном этапе развития здравоохранения является приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых». В рамках данного документа и анализа реализации пилотных проектов по медицинской реабилитации в различных регионах Российской Федерации к настоящему моменту разработан ряд основополагающих положений: расчеты потребности в реабилитации; базовые определения (Мультидисциплинарная реабилитационная команда; Шкала реабилитационной маршрутизации); более 50 клинических рекомендаций по различным вопросам реабилитационного процесса; профессиональные стандарты. Необходимо отметить, что реабилитационные услуги являются неотъемлемой частью охраны здоровья граждан и должны рассматриваться в качестве ключевого компонента комплексного медицинского обслуживания с учетом персонифицированной цифровой медицины [52–54]. Особенно важно подчеркнуть необходимость применения в процессе медицинской реабилитации международной классификации функционирования (МКФ), согласно которой здоровье имеет следующие составляющие: деятельность (активность и участие); контекстуальные факторы (персональные факторы и факторы внешней среды); функции и структуры [55, 56].

Проведенный анализ позволяет сформулировать следующие перспективные направления научно-практической деятельности по проблеме лечения пациентов с явлениями КЗС с позиций современных требований к медицинской реабилитации [57–60]:

1) разработка (на основе математических моделей) универсальных классификационных признаков МКФ («доменов») применительно к базовым функциональным нарушениям зрительной системы;

2) разработка специализированных опросников оценки качества жизни пациента с характерными для КЗС астенопическими жалобами на основе принципов МКФ (показатели деятельности, персональных факторов, факторов внешней среды, функции, структуры) и требуемого уровня содержательной и конструктивной валидности;

3) комплексная оценка клинической эффективности проводимых пациентам лечебно-восстановительных мероприятий с позиций современных базовых характеристик медицинской реабилитации (реабилитационная цель, реабилитационный диагноз, реабилитационный прогноз).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целях повышения уровня оказания медицинской помощи пациентам с явлениями КЗС целесообразно применение комплексного мультидисциплинарного подхода к оценке факторов риска развития функциональных нарушений, практическому использованию основных диагностических критериев, а также проведению лечебно-восстановительных мероприятий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Трубилин В.Н., Юдин В.Е., Овечкин И.Г. — концепция, дизайн исследования, редактирование; Трубилина М.А., Орлова О.М., Ковригина Е.И., Будко А.А., Матвиенко В.В. — сбор материала, анализ данных, написание текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. Trubilin V.N., Yudin V.E., Ovechkin I.G. — study concept and design, manuscript editing; Trubilina M.A., Orlova O.M., Kovrigina E.I., Budko A.A., Matvienko V.V. — data collection and analysis, manuscript writing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jaiswal S, Asper D, Long G, et al. Ocular and visual discomfort associated with smartphones, tablets and computers: what we do and do not know. *Clin Exp Optom.* 2019;102(5):463–477. doi: 10.1111/cxo.12851
- Sawaya RT, Meski NT. Asthenopia among university students: the eye of the digital generation. *Family Med Prim Care.* 2020;25(8):3921–3932. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_340_20
- Rosenfield M. Computer vision syndrome: a review of ocular causes and potential treatments. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2011;31(5):502–515. doi: 10.1111/j.1475-1313.2011.00834.x
- Емельянов Г.А. Основные закономерности возникновения зрительного утомления у человека-оператора зрительно-напряженного труда без патологии органа зрения в современных условиях профессиональной деятельности // *Военно-медицинский журнал.* 2013. Т. 134, № 1. С. 58–60. [Eremlyanov GA. The main regularities of the occurrence of visual fatigue in a human operator of visually-intense work without pathology of the organ of vision in modern conditions of professional activity. *Military Medical Journal.* 2013;134(1):58–60. (In Russ).]
- Овечкин И.Г., Рагимова Н.Р. Исследование динамики функционального состояния сенсорного отдела зрительного анализатора в процессе профессиональной деятельности на персональном компьютере // *Офтальмология.* 2010. Т. 7, № 4. С. 32–35. [Ovechkin IG, Ragimova NR. Investigation of the dynamics of the functional state of the sensory department of the visual analyzer in the process of professional activity on a personal computer. *Ophthalmology in Russia.* 2010;7(4):32–35. (In Russ).]
- Dessie A, Adan F, Nega A, et al. Computer vision syndrome and associated factors among computer users in debre tabor town, northwest ethiopia. *J Environ Public Health.* 2018;9(16):1–8. doi: 10.1155/2018/4107590
- Ефимова Е.Л., Бржеский В.В., Александрова А.С. Характеристика зрительных расстройств при использовании электронных учебников и возможности их коррекции // *Российский офтальмологический журнал.* 2015. № 2. С. 27–33. [Efimova EL, Brzheskiy VV, Alexandrova AS. Characteristics of visual disorders when using electronic textbooks and the possibility of their correction. *Russian Ophthalmological Journal.* 2015;(2):27–33. (In Russ).]
- Коротких С.А., Никифорова А.А., Андреева М.С. Компьютерный зрительный синдром: исследование распространенности и факторов // *Современная оптометрия.* 2017. № 2. С. 30–34. [Korotkikh SA, Nikiforova AA, Andreeva MS. Computer vision syndrome: a study of prevalence and factors. *Modern Optometry.* 2017;(2):30–34. (In Russ).]
- Овечкин И.Г., Грищенко И.В. К вопросу о факторах риска компьютерного зрительного синдрома // *Современная оптометрия.* 2017. № 4. С. 41–44. [Ovechkin IG, Grishchenko IV. On the question of risk factors for computer visual syndrome. *Modern Optometry.* 2017;(4):41–44. (In Russ).]
- Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Perera YS, Lamabadusuriya DA. Computer vision syndrome among computer office workers in a developing country: an evaluation of prevalence and risk factors. *BMC Res Notes.* 2016;9:150. doi: 10.1186/s13104-016-1962-1
- Porcar E, Pons AM, Lorente A. Visual and ocular effects from the use of flat-panel displays. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(6):881–885. doi: 10.18240/ijo.2016.06.16
- Лялин А.Н., Жаров В.В., Кузнецова Г.Е. О тактике лечения приобретенной миопии, основанной на теории адаптации // *Клиническая офтальмология.* 2013. № 1. С. 14–17. [Lyalin AN, Zharov VV, Kuznetsova GE. On the tactics of treatment of acquired myopia based on the theory of adaptation. *Clinical Ophthalmology.* 2013;(1):14–17. (In Russ).]
- Кузьменко М.А. Компьютерный зрительный синдром и развитие профессиональной офтальмопатии операторов ПЭВМ // *Медицина труда и промышленная экология.* 2010. № 1. С. 31–35. [Kuzmenko MA. Computer visual syndrome and the development of professional ophthalmopathy of PC operators. *Labor Medicine and Industrial Ecology.* 2010;(1):31–35. (In Russ).]

14. Charpe NA, Kaushik V. Computer vision syndrome (CVS): recognition and control in software professionals. *Journal of Human Ecology*. 2009;28(1):67–69. doi: 10.1080/09709274.2009.11906219
15. Сидоренко Е.И., Маркова Е.Ю., Матвеев А.В. Компьютерный зрительный синдром // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2009. № 2. С. 31–33. [Sidorenko EI, Markova EYu, Matveev AV. Computer vision syndrome. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2009;(2):31–33. (In Russ).]
16. Шакула А.В., Емельянов Г.А. Оценка состояния аккомодации и качества жизни у пациентов зрительно-напряженного труда с расстройствами психологической адаптации // *Вестник восстановительной медицины*. 2013. № 4. С. 52–56. [Shakula AV, Emelyanov GA. Assessment of the state of accommodation and quality of life in visually-intense labor patients with psychological adjustment disorders. *Journal of Restorative Medicine and Rehabilitation* 2013;(4):52–56. (In Russ).]
17. Xue WW, Zou HD. Rasch analysis of the chinese version of the low vision quality of life questionnaire. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2019;55(8):582–588. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.08.007
18. Iqbal M, Said O, Ibrahim O, Soliman A. Visual sequelae of computer vision syndrome: a cross-sectional case-control study. *J Ophthalmol*. 2021;2:6630286. doi: 10.1155/2021/6630286
19. Абрамов С.И. Офтальмоэргонимические особенности простого миопического астигматизма // *Военно-медицинский журнал*. 2012. Т. 133, № 6. С. 68–69. [Abramov SI. Ophthalmoeconomic features of simple myopic astigmatism. *Military Medical Journal*. 2012;133(6):68–69. (In Russ).]
20. Овечкин И.Г., Емельянов Г.А., Щукин С.Ю. Влияние моделируемых рефракционно-аккомодационных нарушений на зрительную работоспособность // *Пермский медицинский журнал*. 2012. Т. 29, № 2. С. 112–116. [Ovechkin IG, Emelyanov GA, Shchukin SYu. Influence of simulated refractive-accommodative disorders on visual performance. *Perm Medical Journal*. 2012;29(2):112–116. (In Russ).]
21. Егорова А.В., Мыкольников Е.С. Препарат Ирифрин 2,5% в терапии компьютерного зрительного синдрома // *Русский медицинский журнал*. 2009. Т. 1, № 1. С. 30–32. [Egorova AV, Mykolnikova ES. The drug Irifrin 2.5% in the treatment of computer visual syndrome. *Russian Medical Journal*. 2009;1(1):30–32. (In Russ).]
22. Тарасова Н.А. Различные виды расстройств аккомодации при миопии и критерии их дифференциальной диагностики // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2012. № 1. С. 40–44. [Tarasova NA. Various types of accommodation disorders in myopia and the criteria for their differential diagnosis. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2012;(1):40–44. (In Russ).]
23. Уиггинс Н.П., Даум К.М. Зрительный дискомфорт и астигматизм при работе за мониторами // *Современная оптометрия*. 2016. № 1. С. 33–40. [Wiggins NP, Daum KM. Visual discomfort and astigmatism when working at monitors. *Modern Optometry*. 2016;(1):33–40. (In Russ).]
24. Проскурина О.В. Актуальная классификация астенопии: клинические формы и стадии // *Российский офтальмологический журнал*. 2016. № 4. С. 69–73. [Proskurina OV. Current classification of asthenopia: clinical forms and stages. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016;(4):69–73. (In Russ).] doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-69-73
25. Коротких С.А., Никифорова А.А. Исследование надежности и валидности анкеты количественной оценки астенопических жалоб компьютерного зрительного синдрома // *Современная оптометрия*. 2017. № 8. С. 18–22. [Korotkikh SA, Nikiforova AA. Investigation of the reliability and validity of the questionnaire for the quantitative assessment of asthenopic complaints of computer visual syndrome. *Modern Optometry*. 2017;(8):18–22. (In Russ).]
26. González-Pérez M, Susi R, Antona B, et al. The Computer-Vision Symptom Scale (CVSS17): development and initial validation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(7):4504–4511. doi: 10.1167/iov.13-13818
27. Юдин В.Е., Ярошенко В.П., Лямин М.В. Особенности психических нарушений и оценки качества жизни у СОП, получивших ранения в локальных вооруженных конфликтах // *Военно-медицинский журнал*. 2011. Т. 332, № 2. С. 21–25. [Yudin VE, Yaroshenko VP, Lyamin MV. Features of mental disorders and assessment of the quality of life in SOPs who were injured in local armed conflicts. *Military Medical Journal*. 2011;332(2):21–25. (In Russ).]
28. Леонова А.Б. Комплексная стратегия анализа профессионального стресса: от диагностики к профилактике и коррекции // *Психологический журнал*. 2004. Т. 25, № 2. С. 75–85. [Leonova AB. A comprehensive strategy for analyzing occupational stress: from diagnosis to prevention and correction. *Psychological Journal*. 2004;25(2):75–85. (In Russ).]
29. Шакула А.В., Емельянов Г.А. Аккомодационные эффекты аудиовизуальной стимуляции у пациентов зрительно-напряженного труда с нарушениями психологической адаптации // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2014. № 1. С. 6–8. [Shakula AV, Emelyanov GA. Accommodation effects of audio-visual stimulation in visually-intense labor patients with impaired psychological adaptation. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2014;(1):6–8. (In Russ).]
30. Аккомодация: руководство для врачей / под ред. Л.А. Катаргиной. Москва: Апрель, 2012. 136 с. [Accommodation: a guide for doctors. Ed. by L.A. Katargina. Moscow: April; 2012. 136 p. (In Russ).]
31. Lara F. The effect of retinal illuminance on the subjective amplitude of accommodation. *Optom Vis Sci*. 2020;97(8):641–647. doi: 10.1097/OPX.0000000000001544
32. Shukla Y. Accommodative anomalies in children Indian. *J Ophthalmol*. 2020;68(8):1520–1525. doi: 10.4103/ijo.IJO_1973_18
33. Диагностика и лечение близорукости у детей. Федеральные клинические рекомендации // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2014. № 2. С. 49–62. [Diagnosis and treatment of myopia in children. Federal clinical guidelines. *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2014;(2):49–62. (In Russ).]
34. Махова М.В., Страхов В.В. Взаимосвязь аккомодационных и субъективных диагностических критериев различных нарушений аккомодации // *Российский офтальмологический журнал*. 2019. Т. 12, № 3. С. 13–19. [Makhova MV, Strakhov VV. Interaction of accommodative and subjective diagnostic criteria of accommodation disorders. *Russian Ophthalmological Journal*. 2019;12(3):13–19. (In Russ).] doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-13-19
35. Миронов А.В., Овечкин И.Г. Сравнительная оценка объективных и субъективных показателей аккомодационной системы глаза у лиц зрительно-напряженного труда // *Современная оптометрия*. 2015. № 6. С. 16–19. [Mironov AV, Ovechkin IG. Comparative assessment of objective and subjective indicators of the eye accommodative system in persons with visually intense work. *Modern Optometry*. 2015;(6):16–19. (In Russ).]
36. Емельянов Г.А. Состояние аккомодации как индикатор синдрома хронической усталости у пациентов зрительно-напряженного труда // *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2013. № 1. С. 23–25. Emelyanov G.A. The state of accommodation as an indicator of chronic fatigue syndrome in patients with visually strenuous work. *Cataract and Refractive Surgery*. 2013;(1):23–25. (In Russ).]
37. Шакула А.В., Емельянов Г.А. Эффективность метода объективной аккомодографии при оценке функциональных нарушений аккомодации у пациентов зрительно-напряженного труда // *Вестник восстановительной медицины*. 2013. № 2. С. 32–35. Shakula AV, Emelyanov GA. The effectiveness of the method of objective accommodation in the assessment of functional disorders of accommodation in patients with visually strenuous work. *Journal of Restorative Medicine and Rehabilitation*. 2013;(2):32–35 (In Russ).]
38. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Исследование прямой и содружественной аккомодации парных глаз при различной клинической рефракции // *Российский офтальмологический журнал*. 2013. Т. 6, № 3. С. 81–83. [Tarutta EP, Tarasova NA. Investigation of direct and friendly accommodation of paired eyes

with different clinical refraction. *Russian Ophthalmological Journal*. 2013;6(3):81–83. (In Russ.)

39. Шакула А.В., Кожухов А.А., Елькина Я.Э. Применение низкоэнергетического лазерного излучения в восстановительной офтальмологии: показания, методы, эффективность // *Вестник восстановительной медицины*. 2008. Т. 1, № 2. С. 14–17. [Shakula AV, Kozhukhov AA, Elkina YaE. The use of low-energy laser radiation in restorative ophthalmology: indications, methods, effectiveness *Journal of Restorative Medicine and Rehabilitation*. 2008;1(2):14–17. (In Russ.)]

40. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А. Нехирургическое лечение прогрессирующей близорукости // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016. № 4. С. 204–210. [Tarutta EP, Iomdina EN, Tarasova NA. Non-surgical treatment of progressive myopia. *RMJ Clinical ophthalmology*. 2016;(4):204–210. (In Russ.)]

41. Кожухов А.А., Елькина Г.А., Емельянов Г.А. Физиотерапевтическая коррекция функциональных нарушений зрительной системы у пациентов с аномалиями рефракции // *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2008. Т. 3, № 1. С. 128–129. [Kozhukhov AA, Elkina GA, Emelyanov GA. Physiotherapy correction of functional disorders of the visual system in patients with refractive errors. *Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical-Surgical Center*. 2008;3(1):128–129. (In Russ.)]

42. Рагимова Н.Р. Физиотерапевтическая коррекция компьютерного зрительного синдрома // *Военно-медицинский журнал*. 2011. Т. 332, № 1. С. 60–61. [Ragimova NR. Physiotherapeutic correction of computer visual syndrome // *Military Medical Journal*. 2011;332(1):60–61. (In Russ.)]

43. Волкова Е.М., Страхов В.В. Применение Ирифрина как стимулятора аккомодации для дали // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2005. № 2. С. 86–89. [Volkova EM, Strakhov VV. The use of Irifrin as a stimulator of accommodation for distance. *RMJ Clinical ophthalmology*. 2005;(2):86–89. (In Russ.)]

44. Kosehira M, Machida N, Kitaichi N. A 12-week-long intake of bilberry extract (*Vaccinium myrtillus* L.) improved objective findings of ciliary muscle contraction of the eye: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison trial. *Nutrients*. 2020;12(3):600. doi: 10.3390/nu12030600

45. Azuara-Blanco A. Low-dose (0.01%) atropine eye-drops to reduce progression of myopia in children: a multicentre placebo-controlled randomised trial in the UK (CHAMP-UK)-study protocol. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(7):950–955. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314819

46. Корнюшина Т.А. Методы реабилитации лиц с функциональными расстройствами зрения // *Вестник офтальмологии*. 2019. № 3. С. 31–36. [Kornyushina TA. Rehabilitation methods for persons with functional visual impairments. *Annales of Ophthalmology*. 2019;3:31–36. (In Russ.)]

47. Лялин А.Н., Жаров В.В. Офтальмомоитренажер — релаксатор «Визотроник» в лечении приобретенной близорукости // *Глаз*. 2010. № 1. С. 37–38. [Lyalin AN, Zharov VV. Ophthalmomyo-trainer — relaxator “Visotronic” in the treatment of acquired myopia. *Eye*. 2010;(1):37–38. (In Russ.)]

48. Антонюк С.В., Овечкин И.Г., Маликова Т.А. Комплексное применение низкоэнергетического лазерного излучения и аудиовизуальных средств в офтальмологической практике // *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2007. Т. 7, № 3. С. 61–63. [Antonyuk SV, Ovechkin IG, Malikova TA. Complex application of low-energy laser radiation and audio-visual aids in ophthalmic practice. *Refractive Surgery and Ophthalmology*. 2007;7(3):61–63. (In Russ.)]

49. Щегольков А.М. Комплексная медицинская реабилитация больных психосоматическими заболеваниями с применением биоакустической коррекции // *Вестник восстановительной медицины*. 2013. № 1. С. 21–26. [Shchegolkov AM. Complex medical rehabilitation of patients with psychosomatic diseases using bioacoustic correction. *Journal of Restorative Medicine and Rehabilitation*. 2013;(1):21–26. (In Russ.)]

50. Доценко В.И., Потапов М.А., Скедина М.Г. Влияние динамически управляемой световой среды на нейрофизиологи-

ческие показатели головного мозга // *Вестник восстановительной медицины*. 2010. № 6. С. 40–44. [Dotsenko VI, Potapov MA, Skedina MG. Influence of dynamically controlled light environment on neurophysiological parameters of the brain. *Journal of Restorative Medicine and Rehabilitation*. 2010;(6):40–44. (In Russ.)]

51. Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Миронов А.В., Емельянов Г.А. Коррекция аккомодационно-рефракционных нарушений у лиц зрительно-напряженного труда с позиций современных методов физического воздействия // *Современная оптометрия*. 2015. № 5. С. 24–28. [Ovechkin IG, Yudin VE, Mironov AV, Emelyanov GA. Correction of accommodation-refractive disorders in persons of visually-intense work from the standpoint of modern methods of physical influence. *Modern Optometry*. 2015;(5):24–28. (In Russ.)]

52. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Белкин А.А. Как организовать медицинскую реабилитацию? // *Вестник восстановительной медицины*. 2018. № 2. С. 2–12. [Ivanova GE, Melnikova EV, Belkin AA. How to organize medical rehabilitation? *Journal of Restorative Medicine and Rehabilitation*. 2018;(2):2–12. (In Russ.)]

53. Иванова Г.Е., Труханов А.И. Глобальные перспективы развития медицинской реабилитации // *Вестник восстановительной медицины*. 2017. № 6. С. 2–6. [Ivanova GE, Trukhanov AI. Global prospects for the development of medical rehabilitation. *Journal of Restorative Medicine and Rehabilitation*. 2017;(6):2–6. (In Russ.)]

54. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях МКФ и реабилитационный план // *Вестник восстановительной медицины*. 2017. № 2. С. 16–22. [Shmonin AA, Maltseva MN, Melnikova EV, Ivanova GE. Basic principles of medical rehabilitation, rehabilitation diagnosis in the ICF categories and a rehabilitation plan *Journal of Restorative Medicine and Rehabilitation*. 2017;(2):16–22. (In Russ.)]

55. Аухадеев Э.И., Бакиров Р.С., Гаврилов О.П., Мясникова Г.Р. Возможности и перспективы применения Международной классификации функционирования, ограниченной жизнедеятельности и здоровья в реальных условиях учреждения медицинской реабилитации: учеб.-метод. пособие. Казань: Бриг, 2011. 188 с. [Aukhadeev EI, Bakirov RS, Gavrilov OP, Myasnikova GR. Opportunities and prospects for the application of the International classification of functioning, disabilities and health in real conditions of medical rehabilitation institution. Kazan: Brig; 2011. 188 p. (In Russ.)]

56. Шошмин А.В. Применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для оценки эффективности реабилитации: методология, практика, результаты // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2016. № 6. С. 12–20. [Shoshmin AV. Application of the International classification of functioning, disabilities and health to assess the effectiveness of rehabilitation: methodology, practice, results. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2016;(6):12–20. (In Russ.)]

57. Bian W, Wan J, Smith G, et al. Domains of health-related quality of life in age-related macular degeneration: a qualitative study in the Chinese cultural context. *BMJ Open*. 2018;8(4):e018756. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018756

58. Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Емельянов Г.А., Миронов А.В. Мультидисциплинарный подход к коррекции аккомодационно-рефракционных нарушений у пациентов зрительно-напряженного труда // *Офтальмология*. 2015. Т. 12, № 2. С. 68–73. [Ovechkin IG, Yudin VE, Emelyanov GA, Mironov AV. A multidisciplinary approach to the correction of accommodative refractive disorders in visually strenuous labor patients. *Ophthalmology in Russia*. 2015;12(2):68–73. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2015-2-68-73

59. Şahlı E, Aysun S. Comparison of quality of life questionnaires in patients with low vision. *Turk J Ophthalmol*. 2021;51(2):83–88. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.99975

60. Selivanova A, Fenwick E, Man R, et al. Outcomes after comprehensive vision rehabilitation using vision-related quality of life questionnaires: impact of vision impairment and national eye institute visual functioning questionnaire. *Optom Vis Sci*. 2019;96(2):87–94. doi: 10.1097/OPX.0000000000001327

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Трубилин Владимир Николаевич, д.м.н., профессор;
адрес: Российская Федерация, 125371, Москва,
Волоколамское шоссе, д. 91; e-mail: trubilinmd@mail.ru;
eLibrary SPIN: 7840-7425;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9123-909X>

Соавторы:

Юдин Владимир Егорович, д.м.н., профессор;
e-mail: gospital@mail.ru; eLibrary SPIN: 8598-4703

Овечкин Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор;
e-mail: doctoro@mail.ru; eLibrary SPIN: 8074-1879;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3996-1012>

Трубилина Мария Александровна, к.м.н., доцент;
e-mail: maria@trubilin.com

Орлова Ольга Михайловна, к.м.н., доцент;
e-mail: orlitos@mail.ru; eLibrary SPIN: 6889-7184

Ковригина Екатерина Игоревна, врач-офтальмолог,
соискатель кафедры; e-mail: Dr.Kovrigina@eyes.mt;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9959-1151>

Будко Андрей Андреевич, д.м.н., доцент, профессор;
e-mail: budko_aa@mail.ru;
eLibrary SPIN: 1794-5567

Матвиенко Виктор Викторович, д.м.н., доцент,
профессор; e-mail: matvv1@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 7157-6530;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2288-1358>

AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

Vladimir N. Trubilin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 91 Volokolamskoe highway, 125371, Moscow,
Russia; e-mail: trubilinmd@mail.ru;
eLibrary SPIN: 7840-7425;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9123-909X>

Co-authors:

Vladimir E. Yudin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
e-mail: gospital@mail.ru; eLibrary SPIN: 8598-4703

Igor G. Ovechkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
e-mail: doctoro@mail.ru; eLibrary SPIN: 8074-1879;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3996-1012>

Maria A. Trubilina, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant
Professor; e-mail: maria@trubilin.com

Olga M. Orlova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
e-mail: orlitos@mail.ru; eLibrary SPIN: 6889-7184

Ekaterina I. Kovrigina, MD, ophthalmologist, applicant of
the department; e-mail: Dr.Kovrigina@eyes.mt;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9959-1151>

Andrey A. Budko, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant
Professor, Professor; e-mail: budko_aa@mail.ru;
eLibrary SPIN: 1794-5567

Victor V. Matvienko, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant
Professor, Professor; e-mail: matvv1@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 7157-6530;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2288-1358>

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В РАЗРАБОТКЕ ВАКЦИН ПРОТИВ COVID-19 НА ОСНОВЕ АНТИГЕНОВ HLA-СИСТЕМЫ

© Д.А. Вологжанин^{1,2}, А.С. Голота¹, Т.А. Камилова¹, О.В. Шнейдер¹, С.Г. Щербак^{1,2}

¹ Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Генетическая вариабельность популяции может объяснить различные индивидуальные иммунные реакции на вирус SARS-CoV-2. Использование технологий на основе анализа генома и протеома дает возможность разрабатывать вакцины путем оптимизации выбора антигенов-мишеней. Методология компьютерного моделирования предоставляет научному сообществу более полный список иммуногенных пептидов, включающий в себя ряд новых и перекрестно-реактивных кандидатов. Исследования, проводимые независимо друг от друга с различными подходами, дают высокую степень уверенности в воспроизводимости результатов. Большая часть усилий по разработке вакцин и лекарств против SARS-CoV-2 направлена на гликопротеин шипа (белок S) — главный индуктор нейтрализующих антител. Несколько вакцин продемонстрировали эффективность в доклинических исследованиях и прошли клинические испытания по противодействию инфекции COVID-19. В обзоре представлен профиль предсказанных *in silico*¹ иммуногенных пептидов вируса SARS-CoV-2 для последующей функциональной валидации и разработки вакцин; освещаются текущие достижения в разработке субъединичных вакцин для борьбы с COVID-19 с учетом опыта, который был достигнут ранее с SARS-CoV и MERS-CoV. Методы иммуноинформатики сокращают время и затраты при разработке вакцин, которые вместе могут остановить эту новую вирусную инфекцию.

Ключевые слова: коронавирус; SARS-CoV-2; COVID-19; иммуногенный пептид; антиген; HLA; вакцина; эпитоп; компьютерное прогнозирование; компьютерное моделирование *in silico*; иммуноинформатика.

Для цитирования: Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А., Шнейдер О.В., Щербак С.Г. Компьютерное моделирование в разработке вакцин против COVID-19 на основе антигенов HLA-системы. *Клиническая практика*. 2021;12(3):51–73. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract76291>

Поступила 20.07.2021

Принята 13.08.2021

Опубликована 26.08.2021

ВВЕДЕНИЕ

В декабре 2019 года в городе Ухань китайской провинции Хубэй было одновременно зарегистрировано несколько тяжелых случаев пневмонии неизвестной этиологии. Вскоре после этого новый бета-коронавирус из семейства Coronaviridae рода Betacoronavirus отряда Nidovirales был идентифицирован как возбудитель тяжелого острого респираторного заболевания. У людей бета-коронавирусы могут вызывать легкие респираторные инфекции («простуда»), а также гораздо более серьезные заболевания (SARS и MERS).

11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения присвоила новой коронавирусной инфекции официальное название — COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), а Международный комитет по таксономии вирусов (International Committee of Taxonomy of Viruses, ICTV) — официальное на-

звание возбудителю этой инфекции — SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [1].

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила распространение коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего болезнь COVID-19, глобальной пандемией. Различные штаммы SARS-CoV-2 с секвенированным геномом имеют более 99,98% идентичности последовательности, и они близкородственны (88% идентичности) SARS-подобным коронавирусам летучих мышей, в то время как более отдалены от SARS-CoV и MERS-CoV человека [2].

У одних индивидов, зараженных коронавирусом SARS-CoV-2, развивается только легкая или бессимптомная форма COVID-19. Другие страдают тяжелой пневмонией с острым респираторным дистресс-синдромом и высокой летальностью. Согласно результатам анализа клинических

¹ Термин, обозначающий компьютерное моделирование (симуляцию) эксперимента, чаще биологического.

COMPUTER SIMULATION IN THE DEVELOPMENT OF VACCINES AGAINST COVID-19 BASED ON THE HLA-SYSTEM ANTIGENS

© D.A. Vologzhanin^{1,2}, A.S. Golota¹, T.A. Kamilova¹, O.V. Shneider¹, S.G. Scherbak^{1,2}

¹ Saint-Petersburg City Hospital No 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

The genetic variability of population may explain different individual immune responses to the SARS-CoV-2 virus. The use of genome- and peptidome-based technologies makes it possible to develop vaccines by optimizing the target antigens. The computer modeling methodology provides the scientific community with a more complete list of immunogenic peptides, including a number of new and cross-reactive candidates. Studies conducted independently of each other with different approaches provide a high degree of confidence in the reproducibility of results. Most of the effort in developing vaccines and drugs against SARS-CoV-2 is directed towards the thorn glycoprotein (protein S), a major inducer of neutralizing antibodies. Several vaccines have been shown to be effective in the preclinical studies and have been tested in the clinical trials to combat the COVID-19 infection. This review presents the profile of in silico predicted immunogenic peptides of the SARS-CoV-2 virus for the subsequent functional validation and vaccine development, and highlights the current advances in the development of subunit vaccines to combat COVID-19, taking into account the experience that has been previously achieved with SARS-CoV and MERS-CoV. The immunoinformatics techniques reduce the time and cost of developing vaccines that together can stop this new viral infection.

Keywords: coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; immunogenic peptides; antigen; HLA; vaccine; epitope; computational prediction; computer simulation in silico; immunoinformatics.

For citation: Vologzhanin DA, Golota AS, Kamilova TA, Shneider OV, Scherbak SG. Computer Simulation in the Development of Vaccines Against COVID-19 Based on the HLA-System Antigens. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(3):51–73. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract76291>

Submitted 20.07.2021

Revised 13.08.2021

Published 26.08.2021

характеристик пациентов из 73 научных статей, наиболее распространенные симптомы начала заболевания — повышение температуры (82,1%), кашель (45,8%), слабость (26,3%), головная боль (6,5%) и одышка (6,9%); из них тяжелых случаев с одышкой — 32,6%) [3]. Близкие по значению данные о клинических проявлениях COVID-19 получены в ретроспективном исследовании в Уханьской больнице Цзиньинтань [4] и в России [5].

Коронавирус SARS-CoV-2 обладает тропизмом к тканям легкого (альвеолоцитам, альвеолярным эпителиоцитам, легочным капиллярам, лимфоидной ткани и макрофагам легкого), вызывая внебольничную пневмонию. У некоторых пациентов с пневмонией внезапно развивается тяжелая дыхательная недостаточность, требующая респираторной поддержки. Риск смерти этих пациентов достигает 60% [6]. У большинства пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью преобладает иммунная дисфункция с лимфопенией, чрезмерной секрецией провоспалительных цитокинов

и белков острой фазы воспаления [7]. Результаты компьютерного моделирования (в экспериментах *in silico*) показывают, что существуют генетические различия, особенно в иммунной системе человека, которые могут объяснить различную способность реагировать на инфекцию SARS-CoV-2, различия в симптоматике и степени тяжести COVID-19.

Когда коронавирус инфицирует клетки человека, организм реагирует антивирусным сигналингом. Чтобы выяснить, могут ли разные аллели сигнальной системы объяснить диапазон иммунных ответов на SARS-CoV-2, многочисленные группы исследователей используют компьютерные алгоритмы для анализа всех белков коронавируса, чтобы предсказать, насколько хорошо различные версии антивирусной сигнальной системы обнаруживают вирусные белки. В частности, HLA-типирование предоставляет информацию о роли гаплотипа HLA (human leukocyte antigens) в вирусной инфекции для персонализированной профилактики, диагностики и лечения [3].

Результаты компьютерного моделирования предсказывают, что некоторые аллели HLA-антигенов связываются с большим количеством пептидов из белков вируса SARS-CoV-2, тогда как другие связываются с очень немногими [8], т.е. некоторые варианты HLA имеют большее сродство к SARS-CoV-2, чем другие, и, следовательно, специфические аллели HLA будут влиять на эффективность иммунного ответа при COVID-19. На этом основании достигнут консенсус о том, что различия в генах HLA являются частью объяснения широкого диапазона различий в степени тяжести COVID-19.

БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА SARS-COV-2

Геном SARS-CoV-2, как и геномы других коронавирусов, кодирует ряд структурных и неструктурных белков. Он состоит из одноцепочечной позитивно-смысловой РНК длиной ~30 000 нуклеотидов и содержит две фланкирующие нетранслируемые области и одну длинную открытую рамку считывания (open reading frame, ORF), которая кодирует полипротеин, включающий в себя репликационный комплекс ORF1ab, и гены четырех структурных белков — гликопротеина шипа (S), гликопротеина мембраны (M), белка оболочки (E) и нуклеокапсидного фосфопротеина (N). Последовательность ORF1ab (>65% всей длины генома) кодирует 16 неструктурных белков. S-белок вируса SARS-CoV-2 обладает структурой, оптимальной для связывания с клеточным рецептором ACE2 (angiotensin-converting enzyme) [3, 9].

Все реплицирующиеся вирусы, включая коронавирус, накапливают мутации, которые сохраняются благодаря естественному отбору и способствуют уклонению от иммунитета. Исследование мутаций в 6420 последовательностях генома SARS-CoV-2, изолированных у пациентов из Азии, Северной Америки, Европы и Океании, идентифицировало в общей сложности 156 миссенс-мутаций, которые наблюдались с частотой >0,5%. Мутации ORF1ab P4715L и S-белка D614G встречаются во всех четырех регионах, хотя в азиатских странах значительно реже, чем в других (15,4 против 52,6–73,7%; $p=3,81 \times 10^{-125}$). Мутации ORF1ab P5828L и ORF1ab Y5865C преобладают в Северной Америке (30,6 против 0–7,8%; $p=3,26 \times 10^{-237}$, и 31,4 против 0–8,1% в других регионах; $p=5,54 \times 10^{-246}$, соответственно). Мутация N-белка R203K/G204R встречается чаще других мутаций в Океании и Европе (14,7–27,6 против 3,6–5,3%; $p=2,56 \times 10^{-105}$) [9]. В исследовании по моделированию гомологии протестированы

трансмембранные спиральные сегменты ORF1ab в неструктурных белках nsp2 и nsp3 (nonstructural protein) коронавируса. Результаты показали, что как стабилизирующая, так и дестабилизирующая мутации эндосомально-ассоциированного домена белков nsp2 и nsp3 могут объяснить высокую контагиозную способность SARS-CoV-2 [3].

Два белка SARS-CoV-2 — ORF-3a и ORF-7a — являются предполагаемыми детерминантами Т-клеточного распознавания. Оба белка важны для репликации вируса и могут влиять на патогенез и распространение заболевания. Наибольшее снижение экспансии вируса отмечено после удаления белка ORF3a [10].

ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ ПРИ COVID-19

Как уже отмечалось выше, у пациентов с крайне тяжелым COVID-19 наблюдается лимфопения характеризующаяся прогрессивным снижением абсолютного и относительного числа CD4+, CD8+ и других субпопуляций лимфоцитов, при этом экспрессия маркеров Т-клеточной активации — HLA-DR, CD45RO и PD-1 — увеличена у пациентов с тяжелой и особенно с крайне тяжелой формой по сравнению с пациентами с легкой формой заболевания. Уровни цитокинов IL-2, TNF- α , IL-6, IL-10, а также С-реактивного белка в плазме крови повышены, в то время как активация дендритных клеток (ДК) и В-клеток снижена у пациентов с критически тяжелой формой заболевания. Хотя процентное содержание IFN- γ -продуцирующих Т-клеток CD4+ и CD8+ у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 намного выше, чем у пациентов с COVID-19 легкой и средней тяжести, абсолютное их количество не различалось между этими тремя группами. Эти данные свидетельствуют о том, что патогенез крайне тяжелого COVID-19 обусловлен гиперфункцией Т-клеток CD4+ и CD8+ [11].

На ранних стадиях заболевания миграция лимфоцитов из крови в легкие может быть причиной дефицита лимфоцитов в периферической крови, что обусловлено антигенной стимуляцией. Экспрессия маркера активации HLA-DR повышена, а костимулирующей молекулы CD28 — снижена у пациентов с тяжелым заболеванием, что предполагает активацию Т-клеток у пациентов с тяжелым течением заболевания. Гиперфункция Т-клеток CD4+ инициирует синдром активации макрофагов, который приводит к цитокиновому шторму у пациентов с крайне тяжелым COVID-19. Непрерывные и избыточные воспалительные реакции в конечном

итоге вызывают апоптоз лимфоцитов, на более поздних стадиях инфекции наблюдается анергия лимфоцитов. Таким образом, функция лимфоцитов может быть совершенно разной на разных стадиях инфекции [11, 12].

Молекулы HLA-класса II, особенно HLA-DR, экспрессируются конститутивно главным образом антигенпрезентирующими клетками, В-клетками и некоторыми активированными Т-клетками. Их экспрессия необходима для запуска адаптивного иммунного ответа и клиренса патогена. IFN- γ индуцирует экспрессию генов HLA-DR и воспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-6. Активация HLA класса II увеличивает HLA-рестриктированную антигенную презентацию и адаптивный иммунный ответ.

Вирусные инфекции, в том числе коронавирусы, способны индуцировать большое количество провоспалительных цитокинов у предрасположенного хозяина, что в конечном итоге может вызвать гиперферритинемический (гемофагоцитарный) синдром. Усиление секреции цитокинов лимфоцитами Th1 и Th17 формирует провоспалительную среду со сниженными уровнями противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, TGF- β) и последующим уменьшением количества общих и функциональных регуляторных Т-клеток (Treg CD4+, FoxP3+) и, соответственно, ограничением контроля ауто-толерантности. Это связано с ролью клеток Treg в определении степени тяжести COVID-19. В тяжелых случаях наблюдается снижение пропорции наивных Treg, но повышение Treg-памяти, которые в свою очередь могут играть роль в формировании высокоинтенсивного аутоиммунного ответа с дисбалансом цитокинов и гиперэкспрессией молекул HLA-DR [12].

АНТИГЕНЫ HLA И SARS-COV-2

Антигенная презентация при коронавирусной инфекции

Локусы системы HLA являются одним из важных факторов генетической предрасположенности человека к инфекционным заболеваниям. Различные гаплотипы HLA связаны с различной подверженностью болезням, главным образом благодаря рецепторам антигенов Т-клеток, которые распознают конформационную структуру антигенсвязывающего домена молекулы HLA в комплексе с соответствующими антигенными пептидами. Соответственно, представляется преимуществом иметь молекулы HLA с повышенной специфично-

стью связывания с пептидами вируса SARS-CoV-2 на поверхности антигенпрезентирующих и других иммунных клеток. Необходимо идентифицировать специфические аллели HLA класса I или II, связанные с развитием иммунитета против SARS-CoV-2. Такая информация важна для разработки тест-систем и оценки эффективности вакцинации у разных людей в общей популяции [3, 13].

Когда вирус проникает в клетку, его антигены будут представлены HLA-системой антигенпрезентирующих клеток и затем распознаются вирус-специфичными цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ). Например, презентация антигенов SARS-CoV в основном зависит от молекул HLA класса I, но HLA-II также участвуют в их презентации. Многочисленные полиморфизмы HLA-антигенов коррелируют с восприимчивостью к SARS-CoV, такие как HLA-B*46:01, HLA-B*07:03, HLA-DRB1*12:02 и HLA-Cw*08*01, тогда как аллели HLA-DR*03:01, HLA-Cw*15:02 и HLA-A*02:01 связаны с защитой от инфекции SARS-CoV [14]. Молекулы HLA-II, такие как HLA-DRB1*11:01 и HLA-DQB1*02:02, ассоциированы с восприимчивостью к инфекции MERS-CoV. Несмотря на то, что количество Т-клеток CD4+ и CD8+ в периферической крови пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, значительно снижено, в то время как их иммунный статус представляет собой чрезмерную активацию, о чем свидетельствует высокая доля фракций HLA-DR-позитивных Т-клеток CD4+ (3,47%) и Т-клеток CD38+ CD8+ (39,4%) [14].

Посредством комплексного биоинформационного скрининга эпитопов из последовательностей SARS-CoV-2 для HLA идентифицированы 2013 и 1399 потенциальных пептидных эпитопов с высокой аффинностью к молекулам HLA класса I и II соответственно, которые могут индуцировать ответы Т-клеток CD8+ и CD4+. Эти эпитопы распределены по структурным (белки шипа, оболочки, мембраны и нуклеокапсида) и неструктурным белкам (соответствующим шести открытым рамкам считывания); при этом обнаружены несколько областей, обогащенных высокоаффинными эпитопами. Результаты исследования дают ценную информацию для разработки вакцин против SARS-CoV-2 и мониторинга Т-клеточных ответов [9].

Лимфопения заметно уменьшается по мере улучшения состояния [15]. У умерших пациентов с COVID-19 было значительно снижено количество CD4+ и CD8+ Т-клеток, но они были гиперактивированы [16]. Как теперь известно, гиперактивиро-

ванные иммунные клетки вовлечены в иммунное повреждение тканей и органов при COVID-19.

S. Zhang и соавт. [17] изучили динамику иммунологических показателей у 55-летнего пациента с критически тяжелой COVID-19. От критической стадии COVID-19 до стадии реконвалесценции низкие уровни Т-клеток CD4+ и CD8+ постепенно повысились до нормальных уровней, когда определение вирусной РНК дало отрицательный результат.

Сигнальный путь HLA-G и его рецептора, экспрессируемого на поверхности иммунных клеток, негативно регулирует функции Т-, В- и NK-клеток и участвует в вирусной инфекции. Считается, что усиление экспрессии HLA-G является стратегией уклонения вируса от иммунитета. Основным механизмом уклонения заключается в том, что HLA-G связывает иммуноингибирующие рецепторы цитотоксических иммунных клеток. Анализируя динамику периферических иммунных клеток, S. Zhang и соавт. [17] сравнили экспрессию HLA-G и его рецепторов на периферических иммунных клетках в день, когда был подтвержден положительный результат теста на РНК SARS-CoV-2, и в день, когда результат стал отрицательным. Анализ показал положительную связь экспрессии HLA-G на В-клетках с уровнями IFN- γ , экспрессия HLA-G на моноцитах негативно связана с уровнями IL-2. Процент Т-клеток HLA-G+ и экспрессия иммуноингибирующего рецептора ILT4 на В-клетках негативно коррелируют с уровнями TNF- α , на моноцитах — положительно коррелирует с уровнями цитокинов IL-6, IL-10 и IFN- γ . Паттерн экспрессии HLA-G на периферических иммунных клетках может отражать три стадии течения заболевания — инфицирования, репликации и клиренса SARS-CoV-2. При этом наблюдались различные корреляции между экспрессией HLA-G на В-клетках и моноцитах и продукцией IFN- γ и IL-2. Динамика экспрессии HLA-G на клетках периферических иммунных субпопуляций (высокий–низкий–высокий уровни) от SARS-CoV-2-позитивного статуса до SARS-CoV-2-негативного указывает на то, что статус инфекции SARS-CoV-2 связан с регуляцией экспрессии HLA-G цитокинами. Учитывая, что HLA-G является антигенпрезентирующей молекулой, подавление вирусом SARS-CoV-2 экспрессии HLA-G может нарушать распознавание вируса Т-клетками CD8+ и поддерживать уклонение от иммунитета [17].

Система HLA играет ключевую роль в иммунном ответе на патогены. Так, 82 пациента с COVID-19 были генотипированы по локусам HLA-A, HLA-B,

HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DRB3/4/5, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DPA1 и HLA-DPB1 с использованием технологии NGS (Next Generation Sequencing). Частоты аллелей HLA-C*07:29, C*08:01G, B*15:27, B*40:06, DRB1*04:06 и DPB1*36:01 повышены, в то время как частоты аллелей DRB1*12:02 и DPB1*04:01 снижены у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной популяцией. При рассмотрении скорректированной статистической значимости различались частоты только HLA-C*07:29 и HLA-B*15:27. Эти данные свидетельствуют о том, что некоторые аллели HLA ассоциированы с развитием COVID-19 [18].

РАЗРАБОТКА ВАКЦИН ПРОТИВ SARS-COV-2

Для разработки вакцины против SARS-CoV-2 и оценки иммуногенности вакцин-кандидатов важно прогнозировать антигенные детерминанты SARS-CoV-2 и иммунные ответы на них.

С помощью прикладного математического анализа идентифицированы Т-клеточные эпитопы, способные вызывать стойкий иммунный ответ против SARS-CoV-2 в глобальной популяции людей. Прогнозирование В-клеточных эпитопов (как линейных, так и конформационных) считается ненадежным по сравнению с Т-клеточными эпитопами. Кроме того, В-клеточные эпитопы не вызывают сильного гуморального ответа. По этой причине в большинстве исследований анализировали *in silico* только эффективные Т-клеточные эпитопы, способные генерировать длительный ответ Т-клеток CD4+ и CD8+, чтобы выбрать среди них наиболее подходящие и достоверные эпитопы, которые можно в дальнейшем тестировать в «мокрой» лаборатории [10].

При вирусной инфекции белки вируса экспрессируются в инфицированных клетках и процессируются протеасомами в небольшие пептиды, которые презентуются молекулами HLA на поверхности инфицированных клеток и распознаются Т-клетками посредством Т-клеточных рецепторов. Эпитопы, потенциально распознаваемые Т-клетками, могут быть получены из любых вирусных структурных и неструктурных белков. К. Kiyotani и соавт. [9] осуществили иммуноинформатический прогноз эпитопов белков S, E, N, M и ORF (соответствующих регистрационным номерам QHD43415-QHD43423, QHI42199) эталонного образца SARS-CoV-2_Wuhan-Hu-1 (регистрационный номер MN908947). Чтобы предсказать эпитопы HLA класса I, отобрали 7 аллелей HLA-A, 10 аллелей HLA-B и 8 аллелей

HLA-C человека, которые присутствуют в японской популяции с частотой более 5%. Для предсказания эпитопов HLA класса II выбраны 5 гаплотипов HLA-DPA1-DPB1, 6 гаплотипов HLA-DQA1-DQB1 и 7 аллелей HLA-DRB1, которые встречаются в популяциях Японии с частотой 5–38%. Полноразмерные вирусные нуклеотидные последовательности SARS-CoV-2 (идентификационные номера в базе данных MN908947 и MN996527–MN996531), SARS-CoV (номера в базе данных AY274119, AY278488 и AY390556), SARS-подобного коронавируса летучей мыши (bat-SL-CoV) RaTG13 (номер MN996532) и MERS-CoV (номер JX869059) предоставляет NCBI GenBank [9].

Для выявления мутаций SARS-CoV-2 использовали 587 геномов, изолированных в Азии, 1918 — в Северной Америке, 3190 — в Европе и 726 — в Океании, депонированных в базе данных Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data с 18 апреля 2020 года. Каждую из этих последовательностей SARS-CoV-2 выровняли относительно эталонной последовательности SARS-CoV-2_Wuhan-Hu-1, затем экстрагировали нуклеотидные последовательности, соответствующие отдельным белкам SARS-CoV-2, транслировали их в аминокислотные последовательности, которые сравнили с эталонными аминокислотными последовательностями SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1.

Аффинность связывания с молекулами HLA класса I рассчитана для всех 9- и 10-мерных пептидов из белков SARS-CoV-2 с использованием программ NetHLAv4.0 и NetMHPanv4.0. Выбраны 0,5%-ные частотные эпитопы на основе прогноза наиболее сильного связывания. Аффинность связывания с молекулами HLA класса II рассчитывали для всех 15-мерных пептидов из белков SARS-CoV-2 с использованием программного обеспечения NetHLAIIpanv3.1. В качестве порога связывания эпитопов применен 2%-ный уровень.

Следующим этапом был скрининг эпитопов с вероятностью быть представленными на молекулах HLA класса I и II. Среди высокоаффинных пептидов из белков SARS-CoV-2 получены в общей сложности 2013 уникальных предсказанных эпитопов белков M и N для HLA класса I и 1399 эпитопов белков M, N, ORF3a и ORF6 для HLA класса II с высокой аффинностью к HLA-DPA1, DPB1, DQA1, DQB1 и DRB1.

Поскольку SARS-CoV-2 имеет 79%- и 50%-ную гомологию нуклеотидных последовательностей с вирусами SARS-CoV и MERS-CoV соответствен-

но, предсказанные эпитопы SARS-CoV-2 сравнили с последовательностями SARS-CoV (BJ01, GZ02 и Tor2) и MERS-CoV для оценки их перекрестной реактивности. Обнаружено, что 780 (38,8%) эпитопов HLA класса I являются консервативными во всех трех последовательностях SARS-CoV, из них 633 (81,0%) расположены в белке ORF1ab, а 58 (7,4%), 15 (1,9%), 28 (3,6%) и 33 (4,2%) пептида находятся в белках S, E, M и N соответственно. При этом 36 (1,8%) эпитопов HLA класса I демонстрируют 100%-ную идентичность последовательности с пептидными последовательностями MERS-CoV, из них 33 расположены в белке ORF1ab и 3 — в белке S; 30 эпитопов в белке ORF1ab являются общими для SARS-CoV и MERS-CoV. Среди 1399 возможных эпитопов HLA-II 418 (29,9%) демонстрируют 100%-ную идентичность последовательности для всех трех коронавирусов; 362 (86,7%), 40 (11,0%), 4 (1,1%), 4 (1,1%) и 7 (1,9%) расположены в белках ORF1ab, S, E, M и N соответственно; 10 (2,4%) эпитопов (все в белке ORF1ab) также имеются у MERS-CoV.

T-клеточные эпитопы, которые с наибольшей вероятностью представлены молекулами HLA, могут присутствовать у значительной части индивидов/пациентов. Два эпитопа в белке ORF1ab — ORF1ab2168-2176 и ORF1ab4089-4098, которые, как предсказано, имеют сильное сродство к HLA-A*24:02, HLA-A*02:01 и HLA-A*02:06, показали самый широкий охват (83,8%) населения Японии. ORF1ab2168-2176, предсказанный как эпитоп, связывающий молекулы HLA-C (C*01:02, C*08:01, C*12:02 и C*14:02), имеется у 76,5% японцев, эпитопы S268-277 и S448-457 в белке S — у 70% японцев. HLA-олигомеры с этими пептидами полезны для мониторинга ответов T-клеток CD8+ у пациентов и бессимптомно инфицированных индивидов. Мутации в последовательностях описанных эпитопов не обнаружены [9].

Все пациенты с тяжелой дыхательной недостаточностью имели либо синдром активации макрофагов (macrophage activation syndrome, MAS), либо очень низкую экспрессию HLA-DR, сопровождающуюся глубоким истощением T-лимфоцитов CD4+ и естественных клеток-киллеров (natural killer cells, NK). Усиленная продукция TNF-α и IL-6 циркулирующими моноцитами отличает COVID-19 от бактериального сепсиса или гриппа. Плазма пациентов с SARS-CoV-2 ингибирует экспрессию HLA-DR, которую частично восстанавливает блокатор IL-6 тоцилизумаб; лечение пациентов тоцилизумабом сопровождалось увеличением числа циркулирую-

щих лимфоцитов. Таким образом, уникальный паттерн иммунной дисрегуляции при тяжелом течении COVID-19 характеризуется IL-6-опосредованным подавлением экспрессии HLA-DR и лимфопенией, связанной со стойким усилением продукции цитокинов и гипервоспалением [7].

Состояние иммунной системы при COVID-19 характеризуется значительным снижением количества молекул HLA-DR на моноцитах CD14. Хотя у пациентов с бактериальной пневмонией также снижена экспрессия HLA-DR на моноцитах CD14, их уровни циркулирующего ферритина значительно выше нормы. Эта особенность обнаружена только у пациентов с SARS-CoV-2 и синдромом активации макрофагов. Значения гемофагоцитоза более 169 являются высокодиагностическими. У пациентов с бактериальной пневмонией с промежуточным иммунным состоянием количество молекул HLA-DR на моноцитах CD14 было ниже нормы. Однако пациенты с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, сохраняли количество молекул HLA-DR на моноцитах CD14 гораздо ближе к здоровому состоянию. Когда оно внезапно упало, развилась тяжелая дыхательная недостаточность. Более того, абсолютные показатели нейтрофилов и моноцитов были выше у пациентов с нарушениями иммунной регуляции, чем у пациентов с MAS. Таким образом, значительное снижение HLA-DR на моноцитах CD14 связано с тяжелой дыхательной недостаточностью.

У всех пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, циркулирующие концентрации IFN- γ ниже предела обнаружения, то есть иммунные ответы Th1-типа не способствуют чрезмерному воспалению. Напротив, концентрации IL-6 и С-реактивного белка значительно выше у пациентов с нарушенной регуляцией иммунитета, чем у пациентов с промежуточным состоянием иммунной активации. Известно, что IL-6 ингибирует экспрессию HLA-DR. В соответствии с этим обнаружена негативная корреляция между сывороточными уровнями IL-6 и абсолютным числом молекул HLA-DR на моноцитах CD14, а также между абсолютным числом лимфоцитов и абсолютным количеством молекул HLA-DR на моноцитах CD14 у пациентов с COVID-19 [7].

Роль IL-6 как фактора снижения HLA-DR на моноцитах CD14 подтверждается увеличением числа циркулирующих клеток HLA-DR⁺ во время выздоровления от COVID-19 [19]. Интересно, что блокада IL-6 с тоцилизумабом частично восстанавливает экспрессию HLA-DR на моноцитах CD14 и увеличивает количество циркулирующих лимфоцитов [20].

Уникальный паттерн нарушения регуляции иммунитета у пациентов с SARS-CoV-2 характеризуется, с одной стороны, повышением циркулирующих уровней провоспалительных цитокинов (особенно IL-6), с другой стороны — дефектом лимфоидной функции, связанным с IL-6-опосредованным снижением экспрессии HLA-DR [7]. Эти результаты подтверждают обоснованность начатых клинических испытаний эффективности анакинры, сарилумаба, силтуксимаба и тоцилизумаба (Clinicaltrials.gov NCT04330638, NCT04317092, NCT04315298 и EudraCT № 2020-001039-29) для индукции противовоспалительных ответов у этих пациентов.

Комплексный анализ с помощью компьютерного моделирования (*in silico*) аффинности связывания пептид–HLA класса I для 145 генотипов HLA-A, -B и -C и полного протеома вируса SARS-CoV-2, а также перекрестного защитного иммунитета, возникающего в результате предварительного воздействия четырех распространенных коронавирусов человека, обнаружил, что антиген HLA-B*46:01 связывает наименьшее число предсказанных пептидов SARS-CoV-2. Это позволяет предположить, что индивиды с этим аллелем могут быть особенно уязвимы к COVID-19, как это ранее было показано относительно SARS-CoV, что соответствует клиническим данным, связывающим этот аллель с тяжелым заболеванием. И, наоборот, аллель HLA-B*15:03 продемонстрировал наибольшую способность представлять высококонсервативные пептиды SARS-CoV-2, которые являются общими для коронавирусов человека [8]. По мнению авторов, это означает, что он может обеспечить перекрестный Т-клеточный иммунитет, и, следовательно, отдельные генотипы HLA могут дифференциально индуцировать Т-клеточный противовирусный ответ, влияя на течение заболевания и его трансмиссию.

Среди 48 395 уникальных 8–12-мерных пептидов из протеома SARS-CoV-2 из дальнейшего рассмотрения исключили 16 138, относительно которых не было предсказано, что они пройдут путь процессинга через протеасомальное расщепление. Для оставшихся 32 257 пептидов показано SARS-CoV-2-специфичное распределение презентации молекулами HLA класса I, главными представителями которых являются аллели HLA-A*02:02, HLA-B*15:03 и HLA-C*12:03 (прогнозируемый порог аффинности связывания <500 нМ). Важно отметить, что предполагаемая способность пептидов SARS-CoV-2 к антигенной презентации не связана с частотой

аллелей HLA в популяции. Представляя глобальные карты частоты 145 изученных аллелей HLA, авторы особо выделяют глобальные распределения трех лучших (A*02:02, B*15:03, C*12:03) и трех худших (A*25:01, B*46:01, C*01:02) презентующих HLA-аллелей по способности генерировать репертуар эпитопов SARS-CoV-2 для поддержки Т-клеточного иммунного ответа. Эти различия остаются значимыми на уровне гаплотипов, с большой вариабельностью презентации среди различных гаплотипов. Хотя исследован только ограниченный набор из 145 хорошо изученных аллелей HLA, этот анализ может быть выполнен для более широкого разнообразия генотипов. Генотипическая гетерогенность и эволюция SARS-CoV-2 *in vivo* могут модифицировать репертуар презентированных вирусных эпитопов или модулировать вирулентность иным, HLA-независимым образом. Тем не менее авторы рекомендуют включить HLA-типирование в клинические испытания и объединить с тестированием COVID-19 для применения потенциального предиктора (предикторов) тяжести заболевания среди населения и, возможно, для адаптации будущих стратегий вакцинации к генотипическим группам риска.

А. Joshi и соавт. [10] также предприняли попытку разработать вакцину против SARS-COV-2 на основе эпитопа путем анализа протеома вируса с использованием средств иммуноинформатики. Выбраны антигенные нетоксичные неаллергенные пептиды из неаллергенных белков на основе их взаимодействия с наборами HLA-аллелей (табл. 1). Среди идентифицированных ими Т-клеточных эпитопов в результате изучения белковых последовательностей SARS-COV-2 кандидатом на вакцину

против этого вируса является эпитоп ITLCFTLKR с лучшими показателями связывания в предполагаемых комплексах эпитоп–HLA и приемлемыми показателями стабильности (предполагаемый период полураспада этого пептида — 20 ч в ретикулоцитах млекопитающих), токсичности и охвата населения, который должен теперь пройти лабораторную верификацию [10].

Для получения иммуногенных эпитопов чаще всего анализируют гликопротеин шипа (белок S), который с высокой аффинностью связывается с рецептором ACE2 человека для проникновения в клетки. На этом основании гликопротеин шипа считается подходящей мишенью вакцины против коронавирусов. Работа М. Bhattacharya и соавт. [21] заключалась в поиске подходящих В- и Т-клеточных эпитопов, которые могут генерировать иммунный ответ против инфекции SARS-COV-2 для усиления иммунных реакций ЦТЛ и Т-хелперов. На основании экспериментов *in silico*, используя методы иммуноинформатики и компьютерного моделирования, получены в общей сложности 34 последовательных линейных В-клеточных эпитопа различной длины (1–62 аминокислоты) в пределах гликопротеина шипа SARS-COV-2, из них идентифицированы 13 эпитопов HLA-I и 3 эпитопа HLA-II с антигенными свойствами гликопротеина шипа SARS-COV-2, связывающихся с аллелями HLA-I, и 3 эпитопа, связывающихся с аллелями HLA-II, которые распознаются Т-клеточным рецептором TLR5 (Toll-like receptor 5) [21].

Аналогичный иммуноинформатический подход для выявления значимых эпитопов в S-белке шипа вируса SARS-CoV-2 применили V. Baruah и S. Bose [22], которые изучали взаимодействие

Таблица 1 / Table 1

Вероятные взаимодействия антигенных эпитопов SARS-COV-2 и аллелей HLA для прогнозирования антигенности [10] /

Probable SARS-COV-2 antigenic epitopes and HLA allele interaction for the antigenicity prediction [10]

Аллель	Пептид (белок)	Аффинность
<i>HLA класса I</i>		
HLA-A*68:01	FTIGTVTLK (ORF3a)	4.9
HLA-A*31:01	RLWLCWKCR (ORF3a)	16.59
HLA-A*11:01	GTITVEELK (M)	20.98
HLA-A*11:01	ITLCFTLKR (ORF7a)	22.97
HLA-A*68:01	ITLCFTLKR (ORF7a)	27.24
HLA-A*23:01	VFITLCFTL (ORF7a)	60.42
<i>HLA класса II</i>		
HLA-DRB1*04:01	WLLWPVTA (M)	2375.78
HLA-DRB1*01:01	VYQLRARSV (ORF7a)	267.05
HLA-DRB1*07:01	VYQLRARSV (ORF7a)	1235.08

Таблица 2 / Table 2

Эпитопы цитотоксических Т-лимфоцитов, идентифицированные в S-гликопротеине вируса SARS-CoV-2, и соответствующие им аллели HLA [22] / Probable interactions of antigenic epitopes of the SARS-COV-2 spike protein and HLA alleles [22]

Эпитоп	HLA
YLQPRTFLL	HLA-A*02:01
GVIYFASTEK	HLA-A*03:01
EPVLKGVKL	HLA-B*07:02
VVNQNAQAL	HLA-B*07:02
WTAGAAAYY	HLA-B*15:01

между идентифицированными ЦТЛ-распознаваемыми вирусными эпитопами и соответствующими представителями супертипа HLA класса I, распространенными в Китае, с помощью моделирования молекулярной динамики. Они идентифицировали в S-гликопротеине шипа пять ЦТЛ-специфичных эпитопов. Все эти эпитопы классифицированы как высокоаффинные к соответствующим представителям супертипа HLA класса I (табл. 2). В процессе моделирования молекулярной динамики обнаружено, что ЦТЛ-специфичные эпитопы связываются с пептидсвязывающей канавкой молекул HLA-I, которая обычно используется для презентации антигена, через множественные контакты, что указывает на их потенциал в генерации иммунных ответов. Некоторые из этих эпитопов являются кандидатами на разработку вакцин против SARS-CoV-2. В дополнение к активации ЦТЛ, успешные иммуногены должны генерировать стойкий гуморальный иммунитет, и в этом исследовании идентифицированы три непрерывных В-клеточных эпитопа, а после моделирования 98% остатков гликопротеина шипа — еще пять прерывистых В-клеточных эпитопов [22].

За исключением ЦТЛ-эпитопа VVNQNAQAL, который на 100% идентичен SARS-CoV, все идентифицированные эпитопы ЦТЛ и В-клеток по меньшей мере частично уникальны для SARS-CoV-2. Эпитоп ЦТЛ EPVLKGVKL не совпадает ни с одной из соответствующих последовательностей других коронавирусов.

D. Santoni и D. Vergni [23] применили биоинформационную методологию, основанную на выборе вирусных пептидов, которые находятся на расстоянии более трех мутационных этапов от человека. Другими словами, выбраны те вирусные пептиды, которые отсутствуют у человека (нулломеры). Эти пептиды имеют более высокую вероятность связывания HLA, чем ожидалось, поэтому иденти-

фикация наиболее далеких от человека пептидов может быть интересной с точки зрения дизайна вакцины по причинам перекрестной реактивности и большего разнообразия потенциальных антител, способных их распознать, а также во избежание риска развития аутоиммунитета.

Общее число уникальных 9-мерных пептидов в протеоме человека — 11 224 527, в то время как у SARS-CoV-2 — 9591. При этом 25 из 27 найденных нулломеров являются общими для всех известных на момент публикации статьи штаммов SARS-CoV-2, в то время как два оставшихся (IMRLWLCWK и MRLWLCWK) отсутствуют только в одном штамме MT039890. Это неудивительно, потому что доступные в настоящее время штаммы демонстрируют более 99,98% идентичности последовательностей. Эти пептиды (названные нулломерами третьего порядка, то есть относящиеся к классу W4 — самому отдаленному от человека) прошли три дополнительных этапа селекции, чтобы были выбраны те из них, которые имеют наибольшую вероятность экспозиции на клеточной поверхности:

- 1) вероятность быть продуктом протеасомального расщепления;
- 2) вероятность трансфера на клеточную поверхность транспортным комплексом TAP (transporter associated with antigen presentation);
- 3) вероятность сильного связывания по меньшей мере с одним аллелем HLA из 89 рассмотренных в этом исследовании.

Идентифицирован минимальный набор из 9 пептидов, заслуживающих дальнейшего экспериментального исследования. В частности, согласно предсказанию *in silico*, пептид YVMHANYIF из ORF1 (nsp16) прочно связывается с 27 различными HLA-антигенами и слабо — еще с 17, что свидетельствует о высокой вероятности расщепления протеасомальным комплексом и очень высокой вероятности TAP-зависимой транспортировки. Предполагается, что пептиды FLCWHTNCY и YIKWPWYIW прочно связывают 11 и 10 различных HLA соответственно с высокой вероятностью протеасомального расщепления и TAP-трансфера. Пептид YYHKNNKSW из S-белка шипа также демонстрирует сильную связь с 8 HLA-аллелями и значительные показатели протеасомального расщепления и TAP-трансфера. Компьютерный прогноз с помощью программного обеспечения NetSurf [24] показывает, что пептид YYHKNNKSW находится в доступной для растворителя области белка шипа и может

быть дополнительно исследован как потенциальный В-клеточный эпитоп [23].

Согласно прогнозу, четыре пептида из 8 выбранных (FLCWHNTNCY, WHHSIGFDY, YIKWPWYIW и YVMHANYIF) прочно связывают антигены супертипов HLA-B15 и HLA-B40, каждый из которых встречается примерно у 15% индивидов. Пептиды YVMHANYIF, YYHKNNKSW и KLMGHFAWW, по прогнозу, прочно связывают антигены супертипа A24, встречающегося у 17% людей. Сравнительный анализ в поисках этих пептидов у близкородственных видов SARS, MERS и BatCorona показал, что все 8 пептидов встречаются только у двух близкородственных Bat-SARS-подобных вирусов. Ни один из них не встречается у MERS или SARS человека. Эти выбранные *in silico* пептиды SARS-CoV-2 представляют собой потенциальные мишени для иммунной системы, которые надлежит экспериментально проверить для подтверждения их иммуногенности. Эти пептиды выбраны как самые отдаленные от человека с точки зрения мутаций в расчете на то, что чем больше расстояние от человека, тем выше вероятность связывания с антигенами системы HLA. Авторы исследования убеждены, что использование нулломеров высокого порядка вместо простых нулломеров — шаг вперед в этом контексте [23].

Образование антител против иммуногенных белков SARS-CoV распространено у пациентов, инфицированных этим вирусом. Не все эти антитела эффективны (то есть не все являются нейтрализующими), кроме того, они имеют короткую продолжительность жизни после выздоровления пациентов. Ответы CD4+ и CD8+ обеспечивают более длительную защиту. Высокий уровень Т-клеточного ответа на белок N вируса SARS-CoV обнаруживается через 2 года после выздоровления, то есть клеточный иммунитет имеет решающее значение при этих инфекциях. Предполагается, что подобный феномен вызывает и инфекция SARS-CoV-2. Концепция мультиэпитопной вакцины заключается в идентификации и сборке В- и Т-клеточных эпитопов в единый иммуноген, который может индуцировать более эффективный ответ обоих звеньев иммунитета — гуморального и клеточного. Пептиды и эпитопы оказались желательными кандидатами для разработки вакцин из-за их относительно легкого производства, химической стабильности и отсутствия инфекционного потенциала. Многоэпитопные вакцины состоят из эпитопов для В-клеток, ЦТЛ CD8+ и Т-хелперов CD4+.

M. Enayatkhani и соавт. [25] сконструировали, основываясь на анализе *in silico*, мультиэпитопную кандидатную NOM-вакцину (Nucleocapsid, ORF3a, Membrane protein). Основная стратегия исследования заключалась в конструировании рекомбинантного мультиэпитопного белка из протеома SARS-CoV-2. Три антигенных белка (нуклеокапсидный фосфопротеин, ORF3a и мембранный белок) вируса SARS-CoV-2 выбраны для прогнозирования иммуногенных эпитопов В- и Т-клеток, а затем валидированы с использованием инструментов биоинформатики. Чтобы генерировать более разнообразный и стойкий гуморальный и клеточный иммунный ответ, отобраны пять обогащенных эпитопами доменов, включая высокоэффективные общие для Т- и В-клеток эпитопы, соединенные с помощью линкера. Анализ на сервере Veripred для предсказания линейного эпитопа выявил несколько непрерывных антигенных эпитопов белков N, ORF3a и M (табл. 3) [25].

Прогнозирование антигенности кандидата на роль вакцины представляет собой определение численного показателя способности вакцины связываться с В- и Т-клеточными рецепторами и усиливать иммунный ответ. Анализ сконструированного белка NOM показал сильную антигенность без адьюванта. Разработанная кандидатная вакцина не должна, согласно предсказанию *in silico*, вызывать аллергическую реакцию организма. После прогнозирования наиболее перспективная трехмерная модель использована для исследований молекулярного докинга с рецепторами TLR4 и HLA-A*11:01.

На следующем этапе моделирование молекулярной динамики показало стабильность соединения рекомбинантного белка с рецепторами TLR4 и HLA-A*11:01 (модели NOM-TLR4 и NOM-HLA-A*11:01). Оценка *in silico* показала, что сконструированный химерный белок может одновременно вызывать гуморальный и клеточный иммунный ответ. Индекс нестабильности NOM (35,75, то есть <40) указывает на то, что сконструированный белок обладает высокой стабильностью для иницирования иммунной реакции. Трехмерная структура рекомбинантного белка NOM смоделирована и валидирована как удовлетворительная. Взаимодействие между рекомбинантным белком NOM и рецепторами TLR4 и HLA-A*11:01 индуцирует различные иммунные ответы. Чтобы достичь стабильного и релаксированного состояния белка NOM в комплексе с иммунными рецепторами, для

Таблица 3 / Table Header

Предсказанные антигенные высокоаффинные эпитопы, общие для В- и Т-клеток [25] /
Predicted antigenic high affinity SARS-CoV-2 epitopes common to B and T cells [25]

Белок	Пептид	Аллели и супертипы HLA-I	Пептид	Аллели и супертипы HLA-II
Нуклеокапсид	GMSRIGMEV KHWPQIAQF FPRGQGVPI	HLA-A*02:01 HLA-A*02:04 HLA-B*07:02	YKHWPQIAQ NKHIDAYKT YYRRATRRI AQFAPSASA WFTALTQHG	HLA-DRB1*01:01
	DPNFKDQVI LPNNTASWF FPRGQGVPI	HLA-B*51	WFTALTQHG YYRRATRRI HWPQIAQFA TASWFTALT	HLA-DRB1*04:01
	FPRGQGVPI LPNNTASWF	HLA-B*54:01 HLA-B*53:01	FKDQVILLN HWPQIAQFA	HLA-DRB1*07:01
			RPQGLPNNT DQVILLNKH	HLA-DRB1*08:01
			YRRATRRIR YYRRATRRI GARSKQRRP YKHWPQIAQ WPQIAQFAP	HLA-DRB1*11:01
			ASWFTALTQ YKTFPPTPEP	HLA-DRB1*15:01
ORF3a	ASLPFGWLIV LIVGVALLAV TLKKRWQLAL FVCNLLLLFV	HLA-A*02:01	YYQLYSTQL YQLYSTQLS LKKRWQLAL	HLA-DRB1*01:01
	ASLPFGWLI ALSKGVHVFV STDTGVEHV	HLA-A*02:04	YYQLYSTQL WLIVGVALL	HLA-DRB1*04:01
	WLIVGVALL ALSKGVHVFV NLLLLFVTV	HLA-A*02:06	WLIVGVALL YYQLYSTQL IITLKKRWQ LLFVTVYSH	HLA-DRB1*04:02
	IPIQASLPF	HLA-B*07:02	ASKIITLKK FVTVYSHLL AVFQSASKI	HLA-DRB*10:701
	LPGWLVIG IPIQASLPF	HLA-B*51	IITLKKRWQ RWQLALSKG	HLA-DRB1*11:01
VHFVCNLLL LLLLFVTVYS			HLA-DRB1*15:01	
Мембранный белок	LLEQWNLVI KLEQWNLV FVLAAYYRI	HLA-A*02:01	ICLLQFAYA FVLAAYYRI ITGGIAIAM IAIAMACLV	HLA-DRB1*01:01
	LLWPVTLAC FIASFRLFA	HLA-A*02:04	FTWICLLQ WLLWPVTLA FVLAAYYRI YRINWITGG	HLA-DRB1*04:01
	NLVIGFLFL FVLAAYYRI GLMWLSYFI FIASFRLFA	HLA-A*02:06	FTWICLLQ IKLIFLWLL FAYANRNRF	HLA-DRB1*04:02
	WPVTLACFV	HLA-B*07:02	FVLAAYYRI IILKIFLWLL	HLA-DRB1*07:01

Таблица 3 Окончание / End of the Table 3

Белок	Пептид	Аллели и супертипы HLA-I	Пептид	Аллели и супертипы HLA-II
Мембранный белок	WPVTLACFV	HLA-B*51	RFLYIIKLI WLLWPVTLA WPVTLACFV	HLA-DRB1*08:01
	WPVTLACFV	HLA-B*54:01	WICLLQFAY YANRNRFLY LMWLSYFIA	HLA-DRB1*11:01

каждой структуры выполнено моделирование молекулярной динамики, которое гарантирует, что структуры достаточно стабильны, чтобы их можно было использовать для белок-белкового молекулярного докинга. Все три структуры оказались достаточно стабильными для следующего шага проекта.

Чтобы найти лучшую ориентацию для оптимального взаимодействия белка NOM с иммунными рецепторами, использовали белок-белковый молекулярный докинг с помощью веб-сервера PatchDock, который специализируется на распознавании и сопоставлении поверхностей белков, чтобы расположить их в наилучших возможных положениях. Ранжирование состыкованных комплексов основано на энергии ближнего, дальнего, притягивающего и отталкивающего взаимодействия между двумя белками. С помощью этого критерия исследователи выбрали два лучших решения — комплексы NOM-TLR4 и NOM-HLA-A*11:01. Результаты показали сильное взаимодействие между аминокислотами рекомбинантного белка и рецепторами. Аминокислоты HLA-A*11:01 (GLU53, ASN174, GLY56, ASN174, GLU53, PRO57) участвовали во взаимодействии с аминокислотами ARG49, SER97, GLN91, MET102, ARG49 и GLN91 вакцины-кандидата. Кроме того, восемь аминокислот TLR4 (LYS123, ILE319, THR66, SER90, LYS124, LYS46, HIS85, LYS123) участвовали во взаимодействии с аминокислотами SER45, GLU199, GLN91, ALA84, MET328, GLN65, SER90, GLU68 вакцины-кандидата. Молекулярно-динамическое моделирование лучших решений показывает, что структура белка NOM оптимизирована для взаимодействия с иммунными рецепторами. Анализ флуктуации каждого аминокислотного остатка во время моделирования указывает, что рекомбинантный белок NOM намного более стабилен, когда он находится в комплексе с этими двумя иммунными рецепторами, особенно с HLA-A*11:01.

Таким образом, методами иммуноинформатики предсказан и валидирован рекомбинантный белок NOM в качестве мультиэпитопного кандидата на вакцину против COVID-19. Его оценка основана на

структурном анализе, а также на моделировании молекулярного докинга и молекулярной динамики. Комплексы NOM-TLR4 и NOM-HLA-A*11:01 высокостабильны, проявляют сильные специфичные молекулярные взаимодействия и могут стимулировать как клеточный, так и гуморальный иммунитет, учитывая, что в окончательной конструкции выбраны В- и Т-клеточные эпитопы [25].

С.Н. Lee и Н. Koohy [26] утверждают, что ими идентифицирован *in silico* полный список иммуногенных пептидов коронавируса SARS-CoV-2, которые могут быть использованы в качестве мишеней в разработке вакцины. Среди них 48 пептидов SARS-CoV-2, имеющих высокую степень сходства с иммуногенными пептидами, депонированными в базе данных иммунных эпитопов Immune Epitope Database (IEDB), и 28 пептидов SARS-CoV-2, идентичных пептидам коронавируса SARS-CoV, охарактеризованных ранее как иммуногенные для Т-клеток. Поиск *de novo* с помощью алгоритма моделирования иммуногенности iPred пептидов SARS-CoV-2, распознаваемых Т-клеточными рецепторами (TCR), идентифицировал 63 пептида с высоким потенциалом иммуногенности. В поиске иммуногенных пептидов SARS-CoV-2 исследователи сосредоточились на гаплотипах, распространенных в популяциях Европы и Китая и включающих в себя аллели HLA-A*02:01, HLA-A*01:01, HLA-B*07:02, HLA-B*40:01 и HLA-C*07:02. Идентичные иммуногенным пептидам коронавируса SARS-CoV 28 пептидов SARS-CoV-2 связывают различные аллели HLA как из класса I (с наиболее высокой аффинностью к HLA-A*02:01), так и из класса II и могут быть мишенью для Т-клеток CD8+ и CD4+ соответственно. В табл. 4 представлен список наиболее перспективных кандидатов, который может ускорить процесс разработки вакцины против SARS-CoV-2 [26].

На основании HLA-презентации и прогноза иммуногенности отобраны 5 пептидов (VQMAPISAM, AMYTPHTVL, TLDSKTQSL, KVDGVVQQL, KVDGVDVEL), которые, по прогнозу, будут связывать 4 различных аллеля HLA (табл. 5).

В совокупности этот анализ предлагает ряд 9-мерных иммуногенных кандидатов для дальнейшей экспериментальной валидации.

Для разработки субъединичных вакцин против вируса SARS-CoV-2 на основе эпитопов проведено исследование с использованием методов обратной вакцинологии и иммуноинформатики. В результате компьютерных экспериментов разработаны три конструкции потенциальной вак-

цины и на основе исследования молекулярного докинга выбрана одна из них, которая должна эффективно действовать против SARS-CoV-2. После этого проведены молекулярно-динамическое моделирование и эксперименты *in silico* по проверке биологической стабильности и поиску эффективной стратегии массового производства выбранной вакцины. В обратной вакцинологии инструменты биоинформатики используются для

Таблица 4 / Table 4

**Наиболее иммуногенные пептиды SARS-CoV-2, идентичные иммуногенным пептидам из базы данных Immune Epitope Database (IEDB) [26] /
Most immunogenic peptides of SARS-CoV-2, identical to the immunogenic peptides from the Immune Epitope Database (IEDB) [26]**

Белок	Пептид	Аллель HLA
Мембранный гликопротеин	TLACFVLAA	HLA-A*02:01
Нуклеопротеин	AFFGMSRIGMEVTPSGTW	НИ
Нуклеопротеин	ALNTPKDHI	HLA-A*02:01
Нуклеопротеин	AQFAPSASAFFGMSR	HLA class II
Нуклеокапсидный фосфопротеин	AQFAPSASAFFGMSRIGM	НИ
Нуклеопротеин	GMSRIGMEV	HLA-A*02:01
Нуклеопротеин	ILLNKHIDA	HLA-A*02:01
Нуклеопротеин	IRQGTDYKHWPQIAQFA	НИ
Нуклеопротеин	KHWPQIAQFAPSASAFF	НИ
Нуклеопротеин	LALLLLDRL	HLA-A*02:01
Нуклеопротеин	LLLDRLNQL	HLA-A*02:01
Нуклеопротеин	LLNKHIDAYKTFPPTPEPK	НИ
Нуклеопротеин	LQLPQGTTL	HLA-A*02:01
Нуклеокапсидный фосфопротеин	RRPQGLPNNTASWFT	HLA класс I
Нуклеопротеин	YKTFPPTPEPKDKKKK	НИ
Нуклеопротеин	ILLNKHID	HLA-A*02:01
Нуклеокапсидный фосфопротеин	MEVTPSGTWL	HLA-B*40:01
S-протеин	ALNTLVKQL	HLA-A*02:01
Предшественник гликопротеина шипа	FIAGLIAIV	HLA-A2
Предшественник гликопротеина шипа	LITGRLQS	HLA-A2
S-протеин	NLNESLIDL	HLA-A*02:01
S-протеин	QALNTLVKQLSSNFGAI	HLA-DRB1*04:01
Предшественник гликопротеина шипа	RLNEVAKNL	HLA-A*02:01
S-протеин	VLNDILSRL	HLA-A*02:01
Предшественник гликопротеина шипа	VVFLHVTYV	HLA-A*02:01
S-протеин	GAALQIPFAMQMAYRF	HLA-DRA*01:01/DRB1*07:01
S-протеин	MAYRFNGIGVTQNVLY	HLA-DRB1*04:01
S-протеин	QLIRAAEIRASANLAATK	HLA-DRB1*04:01

Примечание. НИ — не идентифицирован.

Note. НИ — not identified.

Таблица 5 / Table 5

Девятимерные пептиды 2019-nCoV, связывающие 4 различных аллеля HLA [26] /
SARS-CoV-2 9-meric peptides that bind 4 different HLA alleles [26]

Эпитоп	A*01:01	A*02:01	B*07:02	B*40:01	C*07:02
VQMAPISAM	0	1	1	1	1
AMYPHTVL	0	1	1	1	1
TLDSKTQSL	1	1	1	0	1
KVDGVVQQL	1	1	1	0	1
KVDGVDVEL	1	1	1	0	1

Примечание. 1 — связывание с аллелем HLA; 0 — отсутствие связывания.

Note. 1 — binding to the HLA allele; 0 — no binding.

анализа генома патогена, идентификации и анализа новых антигенов. Данный подход позволяет выбрать антигенные сегменты вируса, которым следует уделять внимание при разработке вакцин. Этот метод является быстрым, эффективным, простым и экономичным способом разработки вакцины (рис. 1) [27].

B. Sarkar и соавт. [27] провели эксперимент по созданию рекомбинантной субъединичной вакцины против четырех белков SARS-CoV-2 (нуклеокапсидного фосфопротеина, который отвечает за упаковку генома и сборку вируса; поверхностного гликопротеина, который отвечает за слияние мем-

бран во время проникновения вируса; белка ORF3a, ответственного за репликацию вируса, вирулентность, распространение вируса и развитие инфекции; мембранного гликопротеина, ответственного за взаимодействие вирионов с клеточными рецепторами) с использованием подходов обратной вакцинологии. Сервер IEDB генерирует эпитопы путем анализа экспериментальных данных об антителах и Т-клеточных эпитопах из исследований, проведенных в контексте аллергии, инфекционных заболеваний, аутоиммунитета и трансплантации. Исходя из оценок антигенности и аффинности связывания, из 20 лучших эпитопов для создания вак-

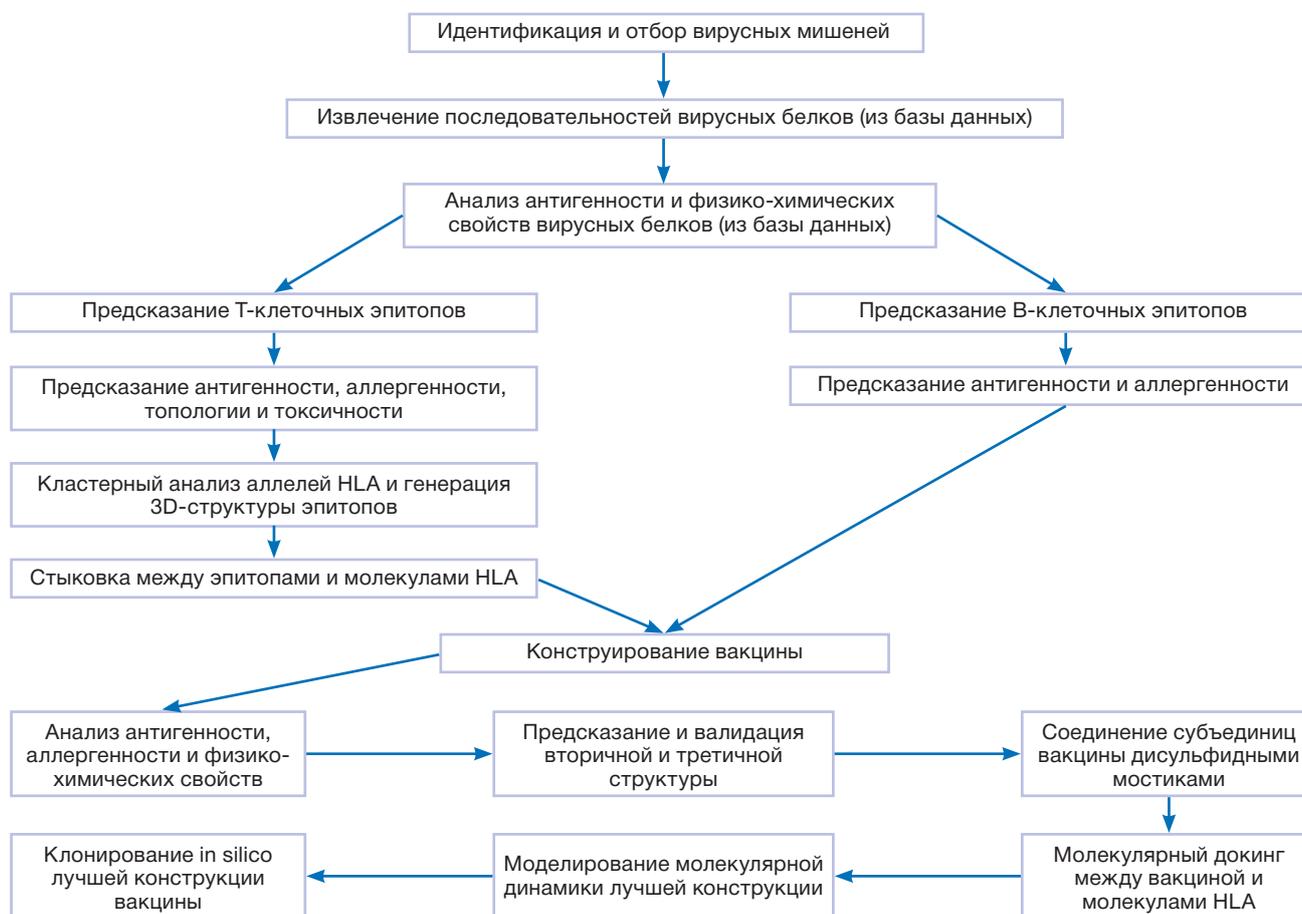


Рис. 1. Поэтапная стратегия обратной вакцинологии при разработке вакцин [27].

Fig. 1. Step-by-step strategies of the reverse vaccinology approach of vaccine development [27].

цины выбраны высокоантигенные, неаллергенные и нетоксичные Т-клеточные и В-клеточные эпитопы (табл. 6).

Для прогнозирования и кластерного анализа возможных аллелей HLA класса I и II, которые могут взаимодействовать с выбранными эпитопами, использован online-инструмент HLAcluster 2.0 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/HLAcluster/>). После прогнозирования трехмерной структуры выбранных эпитопов моделировали докинг пептид–белок, чтобы выяснить способность эпитопов связываться с молекулами HLA класса I и II. Аллель HLA-A*11:01 использовали в качестве рецептора для стыковки с эпитопами HLA класса I, а HLA-DRB1*04:01 — для стыковки с эпитопами HLA класса II. Лучшие результаты получены для пептидов из нуклеокапсидного фосфопротеина — QLESKMSGK с эпитопами HLA класса I и LIRQGTDYKHWP с эпитопами HLA класса II. Пептид GVLTESNKK из поверхностного гликопротеина был лучшим для эпитопов HLA класса I, а пептид TSNFRVQPTESI поверхностного гликопротеина — для эпитопов HLA класса II.

После успешной стыковки пептид–белок были сконструированы три вакцины против SARS-CoV-2 с использованием выбранных эпитопов. Для конструирования вакцин использовали три различных адьюванта (β -дефенсин, рибосомальный белок L7/L12 и белок HABA) и линкеры EAAAK, GGGG, GPGPG и KK. При конструировании вакцины использовалась последовательность PADRE, обладающая способностью увеличивать эффективность вакцин с минимальной токсичностью и усиливать

ответ ЦТЛ. Созданные вакцины обозначены как CV-1, CV-2 и CV-3.

Лучшей считается конструкция вакцины с лучшим результатом по критерию молекулярного докинга. По этому критерию лучшей вакциной оказалась CV-1. Однако CV-2 продемонстрировала наибольшую аффинность связывания с HLA-DRB3*02:02 и HLA-DRB1*03:01. У вакцины CV-3 лучшие показатели энергии связывания с большинством HLA-аллелей (HLA-DRB5*01:01, HLA-DRB5*01:01, HLA-DRB1*01:01 и HLA-DRB3*01:01). Так как CV-1 показала наилучшие результаты стыковки белок–белок, она признана лучшей конструкцией из трех. Моделирование молекулярной динамики и адаптационные исследования *in vitro* проводились только на этой вакцине. Динамическое моделирование белков определило приемлемую относительную стабильность комплекса CV-1–TLR8. Если в испытаниях *in vitro* и *in vivo* будут получены удовлетворительные результаты, предложенные вакцинные конструкции могут быть использованы для вакцинации против SARS-CoV-2 и предотвращения распространения инфекции [27].

Несколько групп разработали субъединичные вакцины против SARS-CoV-2, однако для разработки вакцины они использовали либо один белок, либо только эпитопы ЦТЛ без В-клеточных и ХТЛ-эпитопов (хелперный Т-лимфоцит). Конструкция новой рекомбинантной мультипептидной субъединичной вакцины против COVID-19 содержит ЦТЛ-клеточные, ХТЛ- и В-клеточные эпи-

Таблица 6 / Table 6

Эпитопы SARS-CoV-2, соответствующие критериям отбора (высокая антигенность, неаллергенность и нетоксичность) и выбранные для создания вакцины [27] / The SARS-CoV-2 epitopes that fit the selection criteria (high antigenicity, non-allergenicity and non-toxicity) and were selected for the vaccine creation [27]

Белок	Эпитопы HLA класса I	Эпитопы HLA класса II	В-клеточные эпитопы
Нуклеокапсидный фосфопротеин	AGLPYGANK AADLDDFSK QLESKMSGK	QELIRQGTDYKH LIRQGTDYKHWP RLNQLESKMSGK LNQLESKMSGKG LDRLNQLESKMS	MSDNGPQNQRNAPRITFGGSPSDSTGSNQNGERSGARSK QRRPQGLPNNTAS RIRGGDGKMKDL TGPEAGLPYGANK GTTLPKGFYAEGSRGGSQASSRSSSRSRNSSRNSTPGSS RGTSPARMAGNGGD SKMSGKGQQQGGQVTVKKSAEASKKPRQKRTATKAYN KTFPPTPEPKDKKKKADETQALPQRQKKQQ
Поверхностный гликопротеин	SVLNDILSR GVLTESNKK RLFRKSNLK QIAPGQTGK	TSNFRVQPTESI SNFRVQPTESIV LLIVNATNVVI	LTPGDSSSGWTAG VRQIAPGQTGKIAD YQAGSTPCNGV QTQTNSPRRARSV ILPDPSPSKRS

топы, соединенные специфическими линкерами. Эта уникальная вакцина состоит из 33 высокоантигенных эпитопов из трех белков SARS-CoV-2, которые участвуют в распознавании клеточных рецепторов, проникновении вируса в клетку и патогенности (табл. 7). Все отобранные для вакцины ХТЛ-, ЦТЛ- и В-клеточные эпитопы нетоксичны. Расчетные данные позволяют предположить, что вакцина неаллергенна, термостабильна и обладает способностью вызывать гуморальный и клеточный иммунный ответ. Стабильность конструкции вакцины подтверждается исследованиями по моделированию молекулярной динамики [28].

Для конструирования субъединичной вакцины против SARS-CoV-2 использованы в общей сложности 6 ХТЛ-, 18 ЦТЛ- и 9 В-клеточных эпитопов из трех белков. Эпитопы ХТЛ протестированы сервером IFN-эпитопов (<http://crdd.osdd.net/raghava/ifnepitope/>) на способность индуцировать иммунный ответ типа Th1, сопровождающийся продукцией IFN- γ . Для усиления иммуногенности вакцинной конструкции в качестве адъюванта добавлена последовательность из 68 аминокислотных остатков человеческого β -дефенсина — агониста рецептора TLR3. Эпитопы ЦТЛ необходимы для индукции клеточного иммунного ответа с целью нейтрализации

Таблица 7 / Table 7

ЦТЛ-клеточные, ХТЛ-клеточные и В-клеточные эпитопы в рекомбинантной мультипептидной субъединичной вакцине против COVID-19 [28] / CTL-cell, HTL-cell and B-cell epitopes in the recombinant multi-epitope subunit COVID-19 vaccine [28]

Специфичность	Белок	Эпитоп	Аллель HLA
ХТЛ-специфичные эпитопы	Нуклеокапсидный фосфопротеин	GTWLTYTGAIKLDDK AALALLLLDRLNQL	DRB1*07:01 DRB4*01:01
	Мембранный гликопротеин	NRFLYIIKLIFLWLL	DRB4*01:01
	Гликопротеин шипа	EFVFKNIDGYFKIYS ITRFQTLALHRSYL ATRFASVYAWNRKRI	DRB5*01:01
В-специфичные эпитопы	Нуклеокапсидный фосфопротеин	TRRIRGGDGKMKDLSP KSAAEASKKPRQKRTA EGALNTPKDHIGTRNP	Нет данных
	Мембранный гликопротеин	RSMWSFNPETNILLNV SFRLFARTRSMWSFNP	
	Гликопротеин шипа	YACWHHSIGFDYVYNP VVKIYCPACHNSEVGP TLKGGAPTKVTFGDDT TSRYWEPEFYEAMYTP	
ЦТЛ-специфичные эпитопы	Нуклеокапсидный фосфопротеин	LLLDRNLQL GMSRIGMEV	Супертип A2
		KSAAEASKK KTFPPTEPK	Супертип A3
		FPRGQGVPI KPRQKRTAT	Супертип B7
	Мембранный гликопротеин	GLMWLSYFI FVLAAYRI	Супертип A2
		LSYFIASFR RIAGHHLGR	Супертип A3
		LPKEITVAT RLFARTRSM	Супертип B7
	Гликопротеин шипа	YLQPRTFLL KIADYNYKL	Супертип A2
		RLFRKSNLK GVYFASTEK	Супертип A3
		SPRRARSA IPTNFITISV	Супертип B7

Примечание. ЦТЛ — цитотоксический Т-лимфоцит; ХТЛ — хелперный Т-лимфоцит.

Note: ЦТЛ — cytotoxic T-lymphocyte, T-helper cell; ХТЛ — helper T-lymphocyte.

инфицированных вирусом и поврежденных клеток путем высвобождения цитотоксических белков, таких как гранзимы, перфорины и т.д. Для прогнозирования рассмотрены супертипы HLA A2, A3 и B7, поскольку они охватывают не менее 88,3% общей численности населения. Все выбранные ХТЛ-, ЦТЛ- и В-клеточные эпитопы протестированы *in silico* на токсичность с помощью модуля ToxinPred (http://crdd.osdd.net/raghava/toxinpred/multi_submit.php).

Иммунизация на основе белка может потребовать повторного введения вакцины для поддержания терапевтически эффективного уровня. Кроме того, результатом введения этих вакцин могут быть некоторые неспецифические эффекты, такие как перекрестно-реактивные TCR и антитела, активация ранее существовавших клеток-эффекторов или клеток памяти. Именно поэтому вакцины на основе мРНК SARS-CoV-2 потенциально имеют преимущества над вакцинами на основе белка: они безопаснее, эффективнее и проще в изготовлении. Производство вакцин на основе мРНК является новым перспективным направлением вакцинологии. Существуют два типа РНК-вакцин против инфекционных патогенов: нереплицирующиеся мРНК-вакцины и самоамплифицирующиеся, или репликонные, РНК-вакцины. Проникновение через липидный мембранный барьер является первым шагом для попадания экзогенной мРНК в цитоплазму. Механизмы поглощения мРНК-вакцин клеточноспецифичны, а физико-химические свойства мРНК могут существенно влиять на ее клеточную доставку и распределение в органах. Все эти факторы необходимо учитывать при разработке эффективной вакцины на основе мРНК. Несмотря на это, мРНК-вакцина считается наиболее перспективным кандидатом, поскольку ее можно быстро масштабировать, что может сэкономить время в условиях пандемии.

В марте 2020 года в США началось первое клиническое исследование фазы I новой вакцины на основе мРНК — mRNA-1273, инкапсулированной в липидные наночастицы [Safety and Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) for Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT04283461. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>]. Вакцина mRNA-1273 кодирует S-белок шипа SARS-CoV-2. Клинические испытания вакцины mRNA-1273 на безопасность и иммуногенность провели среди здоровых волонтеров американская биотехнологическая компания Moderna Inc. и Центр исследований

вакцин (Vaccine Research Center) Национального института аллергии и инфекционных заболеваний (National Institute of Allergy and Infectious Diseases). В ноябре 2020 г. Moderna опубликовала данные клинического исследования фазы III об 94%-ной эффективности в предотвращении заражения COVID-19. Побочные эффекты представляли собой гриппоподобные симптомы. В настоящее время вакцина Moderna (mRNA-1273) рекомендована Всемирной организацией здравоохранения и применяется для иммунизации лиц в возрасте 18 лет и старше.

В инфицированной коронавирусом SARS-CoV-2 клетке синтезируются полипротеин 1a/1ab (pp1a/pp1ab) и 16 неструктурных белков репликационно-транскрипционного комплекса для синтеза дискретных субгеномных РНК (sgRNA), которые служат матрицами для синтеза субгеномных мРНК. Два полипептида (pp1a и pp1ab) возникают из-за сдвига рамки считывания между ORF1a и ORF1b. Другие ORF (35% генома) кодируют структурные белки S, M, E и N. Все эти структурные и неструктурные белки транслируются с sgRNA. В настоящее время более 200 полных и частичных последовательностей генома SARS-CoV-2 депонированы в базе данных Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID; <https://www.gisaid.org/>) и в базе данных GenBank Национального института здоровья США (NIH; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/puccore/?term=covid-19>). Вакцины, основанные на цитоплазматической экспрессии химерных мРНК, содержащих специально подобранные вирусные последовательности ORF, обладают огромным потенциалом прямой трансляции в цитоплазму и блокирования интеграции вируса с хромосомами. После инъекции вакцинная мРНК может процессироваться иммунными клетками и продуцировать белок непосредственно в процессе трансляции, за которой следует активация других иммунных клеток для распознавания вновь продуцированного вирусного белка и образования антител [29].

Коронавирус SARS-CoV-2 обладает РНК, самоамплифицирующейся в цитозоле. Это обстоятельство является основой разработки мРНК-вакцины. Вакцины на основе мРНК используют последовательность мРНК рекомбинантного белка-мишени, а не антитела-мишени. Затем мРНК переносится липидными наночастицами в цитоплазму для трансляции белка-мишени. Когда белок-мишень высвобождается из клетки, антигенпрезентирующие клетки быстро захватывают и процессируют его.

Затем происходит презентация молекулами HLA-I или HLA-II на поверхности антигенпрезентирующей клетки с последующей активацией В- и Т-клеток и, соответственно, гуморального и цитотоксического ответа [29].

Поиск наиболее подходящего сайта-мишени для разработки вакцины против SARS-CoV-2 чрезвычайно важен. Гликопротеин шипа (белок S) является ключевой мишенью для разработки вакцин и генерации терапевтических антител. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку-хозяина путем слияния гомотримерного S-белка с клеточной мембраной, при этом субъединица S1 связывается с рецептором клетки, что вызывает нестабильность тримера, за которой следует отделение субъединицы S1 от субъединицы S2 с образованием высокостабильной структуры. Белок S помогает вирусу проникать в клетки-мишени, но этот эндоцитоз одновременно зависит как от связывания белка S с мембранным рецептором ACE2, так и от активации белка S клеточными протеазами. Вакцина может предотвратить первоначальную активацию S-белка, блокируя его связывание с ACE2. Если титр антител к S-белку достаточно высок, чтобы предотвратить попадание вируса в эндосомы или его слияние с клеточной поверхностью, то вирусная инфекция, связанная с активацией S-белка и внутриклеточным высвобождением вирусных частиц, будет эффективно ингибироваться.

Если в организме образуется достаточное количество антител к S-белку, то с учетом биодоступности ACE2 как ключевой детерминанты распространения и инфицирующей способности SARS-CoV-2 может возникнуть двойной терапевтический эффект. Во-первых, иммунная система удалит комплекс S-белок-антитело, что приведет к клиренсу самого вируса. Во-вторых, биодоступность ACE2 будет значительно снижена, что поможет ослабить распространение и контагиозность вируса. Эмпирические данные исследований SARS-CoV и SARS-CoV-2 определили ACE2 в качестве основного портала для проникновения этих вирусов в клетку. Функционально значимые мутации S-белка, по-видимому, обеспечивают более высокую аффинность связывания по сравнению с SARS-CoV [30]. Следовательно, нет гарантии, что нацеленная на S-белок вакцина может использоваться в течение длительного времени, так как существует вероятность того, что в ближайшем будущем она утратит эффективность из-за мутаций. Тем не менее мРНК-1273 индуцирует мощные ответы нейтрализующих

антител как на SARS-CoV-2 дикого типа (D614), так и на мутантный D614G SARS-CoV-2, а также Т-клеточные ответы CD8+ и защиту от инфекции SARS-CoV-2 в легких и носу *in vivo* без признаков иммунопатологии [31].

Существуют четыре основных преимущества использования противовирусных вакцин на основе мРНК по сравнению с традиционными подходами:

- 1) противовирусные вакцины на основе мРНК минимизируют потенциальный риск инфицирования и мутагенеза вследствие естественной деградации мРНК в клеточной микросреде;
- 2) высокая эффективность иммуногена благодаря структурным модификациям мРНК повышает его стабильность и эффективность трансляции;
- 3) высокоэффективные вакцины на основе мРНК способны генерировать противовирусные нейтрализующие иммуноглобулины только с одной или двумя низкими дозами иммунизации;
- 4) рекомбинантная мРНК способствует крупномасштабному производству достаточных доз вакцины, необходимых для лечения больших групп населения.

Эти факторы делают мРНК-вакцину более подходящей для быстрого реагирования на пандемию COVID-19 [29].

Гликозилирование является очень распространенным биологическим явлением, одной из форм посттрансляционной модификации белков и способом регуляции локализации и функции белков. У вирусов гликозилирование их структурных белков тесно связано с инвазией в клетки и репликацией, что помогает вирусу избежать обнаружения иммунной системой человека. Необычно высокая степень гликозилирования SARS-CoV-2 означает возможность быстро мутировать, что чрезвычайно затрудняет разработку вакцины. Однако использование технологии получения вакцины на основе мРНК и нацеливание только на белок S, а не на целую вирусную частицу, может привести к тому, что иммунная система человека будет продуцировать антитела к белку S, невзирая на статус гликозилирования.

Принимая во внимание полезные свойства вакцин на основе мРНК, такие как отсутствие интеграции в геном, отсутствие индукции аутоантител, возможность продуцировать мРНК-вакцины в больших количествах и их высокую чистоту, вакцина на основе мРНК — перспективный выбор для борьбы с COVID-19. Однако для обеспечения стабильности мРНК-вакцины требуются новые спосо-

бы упаковки вакцины в наночастицах и очистки или удаления компонентов реакции, связанных с мРНК-вакциной. Кроме того, требуют разработки новые способы доставки *in vivo*, чтобы максимально увеличить эффективность поглощения мРНК-вакцины. Наилучший способ должен заключаться в закреплении ингибитора РНКазы в единой структуре мРНК-вакцины. Необходимы углубленные исследования структуры и свойств S-белка и других структурных белков вируса SARS-CoV-2, которые используются в разработке вакцин [29].

Еще одна вакцина против COVID-19 на базе мРНК — вакцина Pfizer/BioNTech (BNT162b2), разработанная немецкой биотехнологической компанией BioNTech в сотрудничестве с американской Pfizer и китайской Fosun Pharma, прошла полный цикл клинических испытаний и уже широко применяется для вакцинации населения, однако мониторинг первичных результатов фазы III будет продолжаться до августа 2021 года, а мониторинг вторичных результатов — до января 2023 года [32]. Вакцина BNT162b2 от Pfizer/BioNTech, как и вакцина мРНК-1273 от Moderna, основана на стабилизированной мРНК, кодирующей S-белок вируса SARS-CoV-2 [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отсутствие специфического лечения вакцина является лучшим вариантом борьбы с COVID-19. Вычислительные исследования с последующими доклиническими испытаниями показывают, что субъединичная вакцина на основе нескольких эпитопов может быть безопасна и эффективна против инфекции SARS-CoV-2.

Индивидуальные генетические вариации системы HLA-антигенов могут объяснить различные иммунные реакции на вирус в популяции, поэтому в разработке вакцин важная роль принадлежит выявлению значимых эпитопов в протеоме SARS-CoV-2, распознаваемых антигенпрезентирующими клетками, ЦТЛ и В-клетками, с использованием методов биоинформационного анализа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Щербак С.Г., Голота А.С. — написание текста статьи; Шнейдер О.В., Вологжанин Д.А. — редактирование текста статьи; Камилова Т.А. — поисково-аналитическая работа, написание, обсуждение и редактирование текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все

авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. Shcherbak S.G., Golota A.S. — manuscript writing; Shneider O.V., Vologzhanin D.A. — manuscript revision; Kamilova T.A. — search and analytical work, manuscript writing and revision. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv*. 2020;1–15. doi: 10.1101/2020.02.07.937862
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Forouzes M, Rahimi A, Valizadeh R, et al. Clinical display, diagnostics and genetic implication of novel Coronavirus (COVID-19) epidemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(8):4607–4615. doi: 10.26355/eurrev_202004_21047
- Tian X, Li C, Huang A, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microb Infect*. 2020;9(1):382–385. doi: 10.1080/22221751.2020.1729069
- Самсонова М.В., Черняев А.Л., Михалева Л.М., и др. Патологическая анатомия легких при COVID-19. Атлас / под общей ред. О.В. Зайратьянца. Москва; Рязань, 2020. 52 с. [Samsonova MV, Chernyaev AL, Mikhaleva LM, et al. Vitiatam anatomia pulmo in COVID-19. Atlas. Ed. by O.V. Zairatyants. Moscow; Ryazan; 2020. 52 p. (In Russ).]
- Arabi YM, Murthy S, Webb S. COVID-19: a novel coronavirus and a novel challenge for critical care. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):833–836. doi: 10.1007/s00134-020-05955-1
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):992–1000.e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009
- Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol*. 2020;94(13):e00510–e00520. doi: 10.1128/JVI.00510-20
- Kiyotani K, Toyoshima Y, Nemoto K, Nakamura Y. Bioinformatic prediction of potential T cell epitopes for SARS-Cov-2. *J Hum Genet*. 2020;65(7):569–575. doi: 10.1038/s10038-020-0771-5

10. Joshi A, Joshi BC, Mannan MA, Kaushik V. Epitope based vaccine prediction for SARS-COV-2 by deploying immuno-informatics approach. *Inform Med Unlocked*. 2020;100338. doi: 10.1016/j.imu.2020.100338
11. Wang F, Hou H, Luo Y, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*. 2020;5(10):e137799. doi: 10.1172/jci.insight.137799
12. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C, et al. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102569. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102569
13. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27(5):1451–1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3
14. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10(2):102–108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
15. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191
16. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
17. Zhang S, Gan J, Chen BG, et al. Dynamics of peripheral immune cells and their HLA-G and receptor expressions in a patient suffering from critical COVID-19 pneumonia to convalescence. *Clin Transl Immunology*. 2020;9(5):e1128. doi: 10.1002/cti.1128
18. Wang W, Zhang W, Zhang J, et al. Distribution of HLA allele frequencies in 82 chinese individuals with Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *HLA*. 2020;96(2):194–196. doi: 10.1111/tan.13941
19. Thevarajan I, Nguyen HO, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case-report of non-severe COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(4):453–455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2
20. Jamilloux Y, Henryb T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567
21. Bhattacharya M, Sharma AR, Patra P, et al. Development of epitope-based peptide vaccine against novel coronavirus 2019 (SARS-COV-2): Immunoinformatics approach. *J Med Virol*. 2020;92(6):618–631. doi: 10.1002/jmv.25736
22. Baruah V, Bose S. Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020;92(5):495–500. doi: 10.1002/jmv.25698
23. Santoni D, Vergni D. In the search of potential epitopes for Wuhan seafood market pneumonia virus using high order nullomers. *J Immunol Methods*. 2020;481–482:112787. doi: 10.1016/j.jim.2020.112787
24. Klausen MS, Jespersen MC, Nielsen H, et al. NetSurfP-2.0: Improved prediction of protein structural features by integrated deep learning. *Proteins*. 2019;87(6):520–527. doi: 10.1002/prot.25674
25. Enayatkhani M, Hasaniazad M, Faezi S, et al. Reverse vaccinology approach to design a novel multi-epitope vaccine candidate against COVID-19: an in silico study. *J Biomol Struct Dyn*. 2020;1–16. doi: 10.1080/07391102.2020.1756411
26. Lee CH, Koohy H. In silico identification of vaccine targets for SARS-CoV-2. *F1000Res*. 2020;9:145. doi: 10.12688/f1000research.22507.2
27. Sarkar B, Ullah A, Johora FT, et al. Immunoinformatics-guided designing of epitope-based subunit vaccine against the SARS Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Immunobiology*. 2020;225(3):151955. doi: 10.1016/j.imbio.2020.151955
28. Kalita P, Padhi AK, Zhang KY, Tripathi T. Design of a peptide-based subunit vaccine against novel coronavirus SARS-CoV-2. *Microb Pathog*. 2020;145:104236. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104236
29. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An evidence based perspective on mRNA-SARS-CoV-2 vaccine development. *Med Sci Monit*. 2020;26:e924700. doi: 10.12659/MSM.924700
30. Ortega JT, Serrano ML, Pujol FH, Rangel HR. Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: an in silico analysis. *EXCLI J*. 2020;19:410–417. doi: 10.17179/excli2020-1167
31. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*. 2020;586(7830):567–571. doi: 10.1038/s41586-020-2622-0
32. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2439–2450. doi: 10.1056/NEJMoa2027906
33. Xia X. Domains and functions of spike protein in SARS-CoV-2 in the context of vaccine design. *Viruses*. 2021;13(1):109. doi: 10.3390/v13010109

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Голота Александр Сергеевич, к.м.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б;
е-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Соавторы:

Вологжанин Дмитрий Александрович, д.м.н.;
е-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

Камилова Татьяна Аскарровна, к.б.н.;
е-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

Шнейдер Ольга Вадимовна, к.м.н.;
е-mail: o.shneider@gb40.ru; eLibrary SPIN: 8405-1051;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8341-2454>

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор;
е-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

Aleksandr S. Golota, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 9B Borisova st., 197706, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russia;
е-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Co-authors:

Dmitry A. Vologzhanin, MD, Dr. Sci. (Med.);
е-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.);
е-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

Olga V. Shneider, MD, Cand. Sci. (Med.);
е-mail: o.shneider@gb40.ru; eLibrary SPIN: 8405-1051;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8341-2454>

Sergey G. Scherbak, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
е-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ STAPHYLOCOCCUS AUREUS

© А.С. Винокуров^{1,2,3}, А.Д. Смирнова⁴, О.И. Беленькая^{1,2}, А.Л. Юдин¹, Е.А. Юматова¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Городская клиническая больница имени В.П. Демикова, Москва, Российская Федерация

³ Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова, Москва, Российская Федерация

⁴ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Несмотря на высокий уровень современных технологий в области лабораторных методов и лучевой визуализации органов дыхания, проблема ранней и точной дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний легких остается важной в практической медицине. Решение этой проблемы ведет к улучшению результатов лечения и уменьшению числа таких осложнений, как эмпиема плевры, свищи, медиастинит, сепсис и др., а в ряде случаев позволяет заподозрить наличие первичного гнойного источника в организме, как в случае с септической эмболией легких. В обзоре представлены особенности Staphylococcus aureus как возбудителя легочных заболеваний, современная эпидемиология, патогенез и клинико-лучевая диагностика различного вида воспалительных изменений легких с фокусом на их деструкцию.

Ключевые слова: пневмония; абсцесс легких; гангрена легких; Staphylococcus aureus; септическая эмболия; КТ; деструкции.

Для цитирования: Винокуров А.С., Смирнова А.Д., Беленькая О.И., Юдин А.Л., Юматова Е.А. Клинико-рентгенологические варианты поражения легких при инфекции, вызванной Staphylococcus aureus. Клиническая практика. 2021;12(3):71–89. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71642>

Поступила 17.05.2021

Принята 23.06.2021

Опубликована 30.07.2021

CLINICAL AND RADIOLOGICAL VARIANTS OF LUNG DAMAGE IN THE INFECTION CAUSED BY STAPHYLOCOCCUS AUREUS

© A.S. Vinokurov^{1,2,3}, A.D. Smirnova⁴, O.I. Belenkaya^{1,2}, A.L. Yudin¹, E.A. Yumatova¹

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

² Demikhov City Hospital of Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

³ Vorokhobov City Hospital № 67, Moscow, Russian Federation

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Despite the high level of modern technologies in the field of laboratory methods and imaging of the respiratory system, the problem of early and accurate differential diagnosis of inflammatory lung diseases remains important in practical medicine. It leads to improved treatment results and a reduction in the number of complications (pleural empyema, fistulas, mediastinitis, sepsis, etc.), and in some cases allows suspecting the presence of a primary purulent source in the body, such as that in the case of septic pulmonary embolism. The review covers the Staphylococcus aureus specifics as a pathogen of lung diseases, relevant epidemiology, pathogenesis, clinical features and imaging diagnostics of various types of inflammatory changes in the lungs with a focus on destruction.

Keywords: pneumonia; lung abscess; lung gangrene; Staphylococcus aureus; septic embolism; CT; de-structions.

For citation: Vinokurov AS, Smirnova AD, Belenkaya OI, Yudin AL, Yumatova EA. Clinical and Radiological Variants of Lung Damage in the Infection Caused by Staphylococcus aureus. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(3):71–89. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71642>

Submitted 17.05.2021

Revised 23.06.2021

Published 30.07.2021

О ВОЗБУДИТЕЛЕ

Staphylococcus aureus (золотистый стафилококк) — грамположительная аэробная бактерия. Среди факторов патогенности *S. aureus* отмечают как структурные компоненты бактериальной клетки (капсула, белки клеточной стенки), так и выделяемые ими вещества (экзотоксины, экзоферменты) [1–3], в частности:

- 1) факторы адгезии (клампинг-фактор, эластинсвязывающие белки, фибронектинсвязывающие белки, агглютинирующий фактор А):
 - клампинг-фактор (clumping factor — фактор слипания) формирует так называемую псевдокапсулу из белковых структур плазмы крови, что способствует персистенции стафилококков и обуславливает длительное или рецидивирующее течение инфекции;
 - эластинсвязывающие белки принимают участие в бактериальной колонизации посредством связывания с эластином, присутствующим в тканях легких, кожи и стенках кровеносных сосудов;
 - фибронектинсвязывающие белки способствуют адгезии стафилококков посредством связывания с фибронектином и могут функционировать как фактор инвазии;
 - агглютинирующий фактор А является медиатором *S. aureus*-индуцированной агрегации тромбоцитов и формирования фибриновых тромбов, и в теории может быть предрасполагающим фактором в развитии гангренозных изменений;
- 2) факторы, способствующие распространению стафилококков по тканям организма:
 - стафилокиназа (стафилококковый фибринолизин) разрушает фибрин, соединяющий клетки организма, что способствует распространению бактерий из первичного очага. Фермент разрушает также фибрин, образуемый стафилококковой коагулазой, в результате чего формируются инфицированные микротромбы, которые гематогенно распространяются по организму и могут обуславливать такое осложнение стафилококковой инфекции, как септическая эмболия;
 - коагулаза вырабатывается стафилококками в виде профермента, активируемого после контакта с плазмой крови. Комплекс коагулазы с активатором плазмы крови — стафилотромбин — формирует вокруг клетки фибриновую псевдокапсулу из белков орга-

низма, функция которой — защита микробной клетки от фагоцитоза и бактерицидного действия компонентов крови. Данный механизм играет важную роль в персистенции стафилококков;

- 3) факторы, инактивирующие защитные системы организма (факторы с антикомплементарной, антиинтерфероновой, антилизоцимной и другой активностью);
- 4) антифагоцитарные факторы (протеин А, полисахаридная капсула):

- протеин А проявляет антифагоцитарную активность посредством связывания Fc-домена IgG, является медиатором прикрепления *S. aureus* к фактору фон Виллебранда, что способствует адгезии бактериальных клеток и развитию сосудистых инфекций.

Основным токсином, вызывающим дегрануляцию и разрушение лейкоцитов, является лейкоцидин Пантона–Валентайна (Panton–Valentine leukocidin, PVL). PVL построен из двух белковых субъединиц, которые интегрированы в хромосому бактерий. Эпидемиологически PVL ассоциируется с тяжелыми инфекциями кожи и некротической пневмонией. PVL синтезируется преимущественно штаммами внебольничного метициллинрезистентного золотистого стафилококка (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) [1–3]. PVL приводит к развитию воспалительных и цитотоксических эффектов нейтрофилов и макрофагов. Нейтрофилы являются клетками, которые формируют первую линию защиты против инвазии *S. aureus*. Происходит массивная неконтролируемая гибель нейтрофилов с выделением агрессивных ферментов, в том числе и протеаз, которые способны вызывать разрушение чувствительных структур альвеолярной ткани и приводить к инфекционной деструкции легких [3, 4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Инфекционная деструкция легких — это большая группа неспецифических воспалительных полиэтиологических процессов, основным морфологическим признаком которых является гнойно-некротическое воспаление ткани легких с образованием распадков. Из этой группы исключены гранулематозные, в том числе специфические (туберкулез, бруцеллез, сифилис и др.) инфекционные заболевания. При них деструктивные изменения в легочной ткани сочетаются с эпителиоидно-клеточными гранулемами [5, 6]. Гранулематозный процесс при инфицировании *S. aureus* отсутствует. Но не всякое попадание

стафилококка вызовет деструктивный процесс — возможно развитие обычной пневмонической инфильтрации или даже бронхита.

В последние годы отмечается увеличение числа больных тяжелыми и осложненными формами течения инфекционной деструкции легких [5]. По данным разных авторов, частота развития осложнений при абсцессах легких колеблется от 30 до 70% [7–9]. Европейское респираторное общество (European Respiratory Society, ERS) оценило эпидемиологические данные нескольких исследований: так, распространенность гнойно-деструктивных заболеваний, вызванных *S. aureus*, составила до 4% среди всех госпитализированных пациентов и до 19% среди поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии, в том числе 7–29% пришлось на госпитализированных пациентов пожилого возраста [10]. Особенно тяжелое клиническое течение имеют пневмонии, вызванные MRSA: у 75% больных выявляется полисегментарное поражение легких, а 72,5% пациентов проходят лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В целом показатели смертности, связанной с гнойно-деструктивными заболеваниями легких, вызванными *S. aureus*, варьируют от 20 до 75% [10]. По данным А.П. Надеева и соавт. [11], при анализе летальных исходов среди пациентов с внебольничными пневмониями *S. aureus* как этиологический агент был обнаружен в 12,7% случаев в 2017 г. и в 20% — в 2018 г.

Наиболее высокая летальность наблюдается при внутрибольничной пневмонии, вызванной *S. aureus* (31,8%) и *Klebsiella pneumoniae* (35,7%) [12]. Многие из авторов решающую роль в развитии инфекционных деструкций легких отводят неспорообразующей анаэробной флоре, однако есть мнение, что в развитии многих гнойно-деструктивных заболеваний легких участвует полиморфная микрофлора [5, 13]. О.О. Ясногородский с соавт. [14] указывают на микробные ассоциации с преобладанием до 70,8% *S. aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* у больных с инфекционными деструкциями легких.

У пациентов с муковисцидозом сниженный клиренс вязкого секрета дыхательных путей приводит к колонизации и инфекции, вызванной *S. aureus*, путем формирования биопленок в дыхательных путях. При муковисцидозе у больных довольно часто обнаруживают хроническую инфицированность *S. aureus*, реже — *P. aeruginosa* [15].

Во время эпидемии гриппа А(Н1N1) стафилококк при внебольничных пневмониях обнаруживали

в 15,5% случаев (что уступало только *Streptococcus pneumoniae* — 32,4%); также было отмечено повышение роли ассоциаций этих бактерий (19,8%) у пациентов с тяжелым течением пневмонии [16], на лидирующие позиции которых указывали зарубежные авторы [17, 18]. В 2011 г. во Франции во время пандемии вируса гриппа А(Н1N1) среди 103 пациентов, поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии с подтвержденной инфекцией вируса гриппа А(Н1N1), у 48 развилась бактериальная коинфекция (из них 54% с *S. pneumoniae*, 31% — с *S. aureus*) [19].

Напротив, во время текущей пандемии, вызванной новым SARS-CoV-2, по данным метаанализа В.Ж. Langford и соавт. [20], бактериальные коинфекции, в том числе *S. aureus*, встречаются значительно реже, чем при гриппе. Китайские авторы Х. Zhu и соавт. [21] обнаружили в своей группе пациентов коинфекцию COVID-19 и *S. aureus* в 8,2% случаев (наличие бактерии подтверждено методом полимеразной цепной реакции), что значительно уступало *S. pneumoniae* (59,5%) и другим патогенам (*Klebsiella*, *Haemophilus influenzae* и др.).

Интересным в отношении патогенеза является факт, что при различных путях проникновения *S. aureus* в легкие (бронхогенный или гематогенный путь, реже — контактный при травмах), а также при разном состоянии организма (реактивность, иммуннозащитные механизмы, микроциркуляция в легких, сохранность местных механизмов элиминации и иммунной компетентности бронхов и альвеол) и ассоциации с другими микроорганизмами морфологические изменения в легких и, соответственно, лучевая картина будут значительно различаться. В меньшей степени это относится к клиническим проявлениям, которые зачастую схожи. Важным является и факт сочетания определенных факторов патогенности у каждого конкретного штамма бактерии [6, 13].

Патогенез острых гнойных деструкций легких определяется наличием одного или нескольких факторов [22]:

- острого инфекционного воспалительного процесса в ткани легких;
- нарушения проходимости бронхов;
- местного нарушения кровотока с некрозом легочной ткани;
- состояния иммунной резистентности организма.

Среди состояний, которые ведут к снижению резистентности организма и развитию стафилококковой инфекции, можно отметить вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусные гепатиты, сахарный

диабет, злоупотребление алкоголем, иммуносупрессии различного генеза, системные заболевания, муковисцидоз, наличие хронических источников инфекции различной локализации (в том числе гнойных заболеваний верхних дыхательных путей, ротоглотки, зубов, лимфатических узлов и т.д.) [23, 24].

Сахарный диабет сам по себе является значимым фактором риска развития пневмонии, особенно инфекции *S. aureus*. При внебольничных пневмониях у больных сахарным диабетом встречаемость стафилококка достигает 30% против 11% у лиц без сопутствующего диабета [25], что связано в том числе с бессимптомной колонизацией (носителеством) *S. aureus* в носоглотке у таких больных с последующей аспирацией содержимого в легкие [26]. Исследователи, кроме того, указывают на высокий уровень антибиотикорезистентности среди больных сахарным диабетом [8, 12, 27].

Алкоголизм является фактором, который способствует развитию бактериальной пневмонии, вероятно, из-за прямого токсического воздействия на дыхательную и иммунную систему. Этиловый спирт снижает мукоцилиарный клиренс, ухудшает альвеолярный и клеточный иммунитет, нарушает функцию альвеолярных макрофагов и нейтрофилов [28]. В результате исследования, проведенного с участием 137 496 больных пневмонией в возрасте от 18 лет и старше, госпитализированных в 177 больниц США в период с 27 октября 2017 г. по 20 августа 2018 г., было выявлено, что в 65% случаев у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, пневмония, вызванная MRSA, протекала тяжелее [9]. Кроме непосредственного воздействия спирта на иммунную и иные системы организма, у людей с алкогольной зависимостью существуют и банальные проблемы, которые приводят к большей подверженности инфекционным заболеваниям легких — плохие жилищные условия, питание с малым содержанием протеина, частые переохлаждения, эпизоды аспирации желудочного содержимого в состоянии опьянения [29].

Ежегодная заболеваемость бактериальной пневмонией у пациентов с ВИЧ колеблется от 5,5 до 29%. При уровне CD4+-лимфоцитов более 200/мл частыми этиологическими агентами пневмоний являются *S. pneumoniae* и *S. aureus* [4, 30]. Но бактериальная пневмония может развиться на любой стадии ВИЧ-инфекции и чаще встречается у лиц с развитой иммуносупрессией. По данным И.Б. Викторовой и соавт. [31], *S. aureus* как агент септической пневмонии встречается у лиц с ВИЧ-инфекцией в 16,8% случаев, уступая

лишь внебольничным пневмониям с иными возбудителями (38,4%) и туберкулезу легких (27%).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА

Почти любая пневмония, вызванная *S. aureus*, независимо от формы имеет острое начало с выраженным синдромом интоксикации и подъемом температуры выше 38°C (у 87% пациентов). У всех заболевших с первых дней отмечаются слабость и сухой кашель, который затем переходит в продуктивный (объем и характер мокроты будет зависеть от формы изменений) [32]. Одышка присоединяется чаще у больных с обширным деструктивным процессом в легких. При некоторых формах могут возникать неприятные опущения в грудной клетке, боли плеврального типа [33].

Почти у 50% больных насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови (SaO₂) снижается менее 92% и наблюдаются нарушения общей гемодинамики. Осложнения в виде сепсиса, отека легких или мозга, гнойного менингита диагностируются в 60,5% случаев. Более того, MRSA связан с повышенной вероятностью эндокардита и повышенным риском летального исхода в сравнении с другими штаммами *S. aureus* [34].

В целом каждая из форм рассматриваемого варианта поражения легких будет иметь типичные общие и респираторные симптомы, которые встречаются почти при любой легочной инфекции.

Важная роль в диагностике и лечении инфекционной деструкции легких принадлежит лабораторной, особенно микробиологической диагностике, позволяющей провести этиологическую верификацию возбудителя/возбудителей, оценить их чувствительность к антибактериальным препаратам. При большинстве видов стафилококкового поражения сложностей с получением материала не возникает из-за продукции больными различного вида мокроты [35]. Меньшая информативность свойственна очаговым легочным процессам. В случае гематогенного распространения стафилококка целесообразен посев гемокультуры [36].

Лучевая диагностика является неременной частью современного обследования больных с подозрением на инфекционную деструкцию легких на всех стадиях процесса, поскольку помогает определить вид и объем поражения легких, диагностировать осложнения, оценить эффективность терапии, к тому же является важным этапом в принятии решения о необходимости хирургического лечения. В то же время любые виды поражения легких неспе-

цифичны лишь для конкретного возбудителя, поэтому окончательное слово в этиологической верификации ставит лабораторная диагностика.

В представленном литературном обзоре, посвященном заболеваниям органов дыхания, вызванным *S. aureus*, рассматриваются следующие варианты поражения:

- очаговая пневмония/бронхиолит;
- деструктивная пневмония;
- септическая эмболия;
- абсцесс легкого (острый и хронический);
- гангренозный абсцесс;
- гангрена легкого.

Очаговая пневмония (бронхопневмония), бронхиолит являются «малыми формами» инфекционного поражения легких, которые возникают при аэрогенном попадании возбудителя в бронхи с последующим формированием небольших воспалительных очагов, которые расположены вокруг мелких дыхательных путей (пневмония) или же непосредственно в просветах мелких бронхов (бронхиолит). Нельзя сказать, что бронхопневмония/бронхиолит являются распространенным видом поражения легких при *S. aureus*-инфицировании, но все же данные случаи описаны [37]. Подобные малые изменения при пневмонии чаще ассоциированы с пневмококком. Очаги пневмонии можно наблюдать и в самом начальном периоде поражения легких, а в дальнейшем происходит увеличение и слияние таких бронхопневмонических очагов с формированием уже более крупного инфильтрата. Подтвердить именно стафилококковую природу очаговой пневмонии даже микробиологически удается далеко не всегда, поэтому подбор терапии происходит эмпирически. Заподозрить возбудителя, отличного от пневмококка, может отсутствие клинической/лучевой динамики на фоне приема антибактериальных препаратов первой линии.

По данным компьютерной томографии (КТ) у пациентов с очаговой пневмонией обнаруживают небольшие перибронхиальные очаги, обычно солидного типа или с нечеткими контурами за счет ободка «матового стекла», при бронхиолите — мелкие очажки в виде симптома «дерева с набухшими почками», при этом прилежащие стенки бронхов могут быть утолщены и уплотнены за счет воспалительного процесса. Возможно слияние очагов, которое не принимает характера обширной инфильтрации. При пневмонии контуры очагов менее четкие из-за преобладания экссудативного воспалительного компонента, что отличает ее от бронхиолита [38].

Важным симптомом бронхогенного процесса можно рассматривать наличие патологического содержимого в просвете бронхов, что представлено слизистым или гнойным содержимым (рис. 1). На традиционных рентгенограммах изменения из-за малого размера могут быть вовсе не заметны или представлять собой мелкие очаги/ограниченную диссеминацию; отмечается локальное усиление/обогащение легочного рисунка, преобладающее в какой-то одной доли легкого.

Клиническая картина очаговых изменений при *S. aureus* может отличаться от таковой при других рассматриваемых нами формах: симптомы обычно более «мягкие», продукция мокроты не так выражена, на первый план выходят общие проявления и явления интоксикации.

Деструктивная, или некротизирующая, пневмония представляет собой инфильтрацию легочной ткани с формированием распадков и некрозом паренхимы. Патогенез некротизирующей пневмонии связан с продукцией описанных ранее токси-

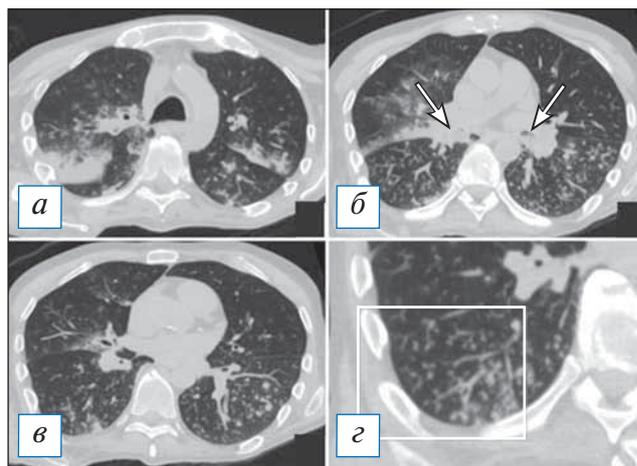


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки в аксиальной проекции (а–г). Двусторонняя сливная бронхопневмония и бронхиолит у пациента с наличием в мокроте *S. pneumoniae* и *S. aureus* в значимых титрах. С обеих сторон, больше в нижних долях, на фоне обтурации просветов крупных бронхов патологическим содержимым (стрелки) имеются перибронхиальные разнокалиберные очаги, в том числе по типу симптома «дерева с набухшими почками» (рамка). В верхних отделах данные очаги сливаются в инфильтраты. [Изображения из архива авторов].

Fig. 1. Chest CT, axial projection (a–г). Bilateral bronchopneumonia and bronchiolitis (with the etiology of *S. pneumoniae* and *S. aureus* confirmed by a sputum test). On both sides, more in the lower lobes against the background of bronchial sputum obturation (arrows), there are peribronchovascular nodules of various sizes, including a “tree in bud” sign (frame). In the upper lungs areas the nodules formed infiltrates. [Images from the authors’ archive].

нов, выделяемых золотистым стафилококком, которые приводят к поражению сосудистой стенки и венозным тромбозам [39].

Обычно деструктивная пневмония вызывается *S. aureus*, способным к продукции PVL. Деструктивная, или некротизирующая, пневмония, ассоциированная с PVL, значительно выделяется среди других пневмоний. PVL-негативные штаммы служат возбудителями «классической» пневмонии, которая характеризуется медленным развитием, отмечается у пациентов старшего возраста (>60 лет), часто протекает на фоне хронических заболеваний, сопровождается меньшим уровнем летальности [9, 39].

Отмечено, что вирусная инфекция усиливает адгезию бактерий к респираторным клеткам. Кроме того, вирус способствует усиленной продукции Т-клетками интерферона- γ , который ухудшает устойчивость организма к бактериальной инфекции из-за снижения активности натуральных киллеров и альвеолярных макрофагов. В случае поражения легких вирусом гриппа происходит интенсивная стимуляция образования цитокинов, что приводит к дисрегуляции и неконтролируемому их выделению («цитокиновому шторму»). Некоторые штаммы *S. aureus* способны выделять протеазы, высвобождающие и активирующие вирусный гемагглютинин; усиливают репликацию, вирулентность и патогенность вирусов. При массивной инфильтрации легких иммунными клетками и суперинфекции PVL-продуцирующими *S. aureus* лизис иммунных клеток может рассматриваться в качестве причины обширных некрозов [39, 40].

Наиболее типичной для деструктивной пневмонии является следующая клиническая картина: заболевание первоначально напоминает грипп; общими симптомами являются персистирующая лихорадка (>39°C), тахикардия, тахипноэ, выделение обильного количества гнойной мокроты, кровохарканье, а также снижение оксигенации артериальной крови. PVL-положительная деструктивная пневмония может стать причиной возникновения тромбоцитопенической пурпуры [39, 40].

При проведении КТ органов грудной клетки отмечается уплотнение, чаще в виде консолидации или по смешанному типу, в сочетании с «матовым стеклом» пораженной части легкого, которая может быть несколько увеличена в размерах (рис. 2, Б), что объясняется скоплением экссудата и отеком легочной паренхимы по типу «выбухающей борозды». На фоне уплотнения быстро происходит деструкция легочной ткани в виде множественных очагов или

более обширных участков; в начале этого процесса в полостях распада можно наблюдать некоторое количество содержимого с горизонтальным уровнем; секвестры нехарактерны (рис. 2). Внутренняя стенка полостей имеет четкий контур, что объясняется дренированием содержимого через бронхи, которые в ряде случаев прослеживаются (рис. 3). Может отмечаться выраженная реакция плевры, с развитием выпота или даже эмпиемы и пиопневмоторакса, особенно при формировании свища [8, 9, 40]. Негативными последствиями некротизирующей пневмонии может являться формирование фиброза с бронхоэктазами, персистенция полостей распада при отсутствии их спадения, а также облитерация плевральной полости на уровне воспалительного процесса [39].

Септическая эмболия — вторичный инфекционный легочный процесс, при котором инфицированный тромб (эмбол), содержащий микроорганизмы из очагов внелегочной инфекции (инфекционный эндокардит, абсцессы брюшной полости и забрюшинного пространства, паратонзиллярные абсцессы, инфекции кожи, остеомиелит и др.) [41, 42], проникает в системный кровоток и вызывает обтурацию в микроциркуляторном русле легких с последующим развитием инфарктов и их инфицированием

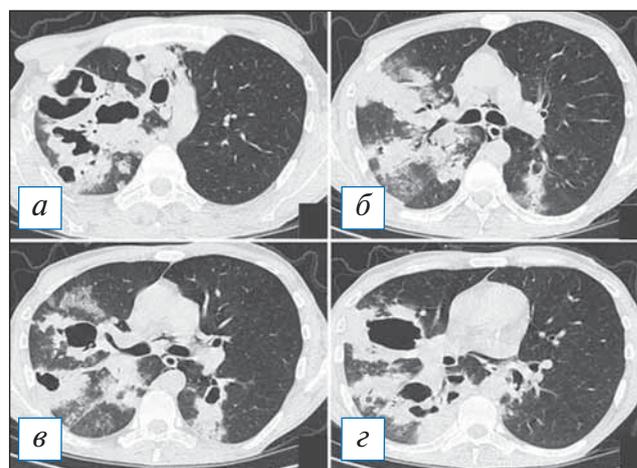


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки в аксиальной проекции (а–г). Двусторонняя полисегментарная пневмония. С обеих сторон в легких, больше справа, имеются инфильтраты, на фоне которых просматриваются полости различного размера без жидкостного содержимого. Незначительный пневмомедиастинум. [Изображения из архива авторов].

Fig. 2. Chest CT, axial projection (a–r). Bilateral polysegmental pneumonia. On both sides in the lungs, more to the right, there are infiltrates and cavities of various sizes without liquid content. Minor pneumomediastinum. [Images from the authors' archive].

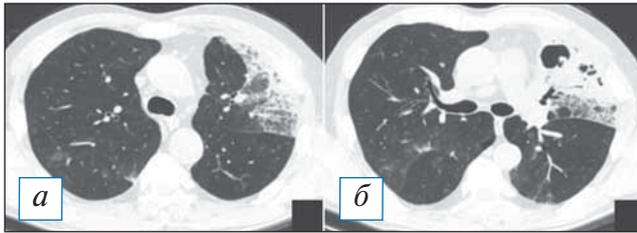


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки в аксиальной проекции (а, б). Пневмоническая инфильтрация в верхней доле слева с деструкциями. Имеются участки по типу «шалльной исчерченности» в сочетании с консолидацией, на фоне которой обнаруживаются разнокалиберные полости распада без содержимого, наружный их контур не прослеживается. [Изображения из архива авторов].

Fig. 3. Chest CT, axial projection (a, б). Pneumonic infiltration in the upper lobe on the left with destructions. There are areas of a «crazy paving» sign in combination with consolidation, against the background of which one can see destructive cavities of various sizes without content, their outer contour is not traced. [Images from the authors' archive].

ем. Септическая эмболия ассоциируется с высоким уровнем смертности и остается диагностической проблемой в клинической практике из-за неспецифических клинических проявлений и опасных для жизни осложнений, таких как массивная тромбоэмболия легочных артерий, абсцесс легкого, эмпиема, аневризмы легочных артерий [43, 44]. *S. aureus* — один из наиболее частых патогенов, вызывающих септическую эмболию. За счет вышеописанных свойств патогенности формируется сильная местная неспецифическая воспалительная реакция с дисфункцией эндотелия цитотоксинами, а также запускается прямое изменение реологических свойств крови в виде гиперкоагуляции и формирования тромбов за счет продукции коагулазы [45].

Патогенез септической эмболии состоит из следующих этапов:

- формирование инфицированных тромбов в месте первичного гнойного очага;
- отрыв и миграция эмболов с микроорганизмами по венозному руслу в правые отделы сердца и попадание в мелкие ветви легочной артерии;
- обтурация сосуда в месте эмболии и возникновение инфаркта легкого;
- инфильтрация стенок сосуда и переход воспаления на легочную ткань с образованием очага или инфильтрата различных размеров и последующим распадом (абсцедирование) из-за действия бактериальных токсинов и регионарных дефектов гемодинамики;

- сообщение полости абсцесса через бронхи/бронхиолы в связи с расплавлением их стенки и возможность дренирования гнойного содержимого.

Клинические проявления септической эмболии: начало заболевания чаще острое; возникают кашель, боли в грудной клетке, отхождение гнойной мокроты. Одышка и кровохарканье могут быть проявлением самих инфильтративных изменений, следствием деструкции эмболических очагов, а также признаком тромбоэмболии достаточно крупных ветвей легочной артерии с формированием инфарктов легкого. Практически у всех больных имеется высокая лихорадка с ознобом (38°C и выше) [5, 9]. Для поиска «материнского» очага инфекции используют инструментальные исследования: например, эхокардиографию, если предполагается инфекционный эндокардит, реже — позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с КТ [46]. Ультразвуковые методы, КТ и магнитно-резонансную томографию применяют при поиске гнойных скоплений в брюшной полости и забрюшинном пространстве (в том числе абсцессы паренхиматозных органов), инфильтратов в мягких тканях, костях и головном мозге. Важным этапом диагностики при подозрении на септическую эмболию любой этиологии является также посев крови [47], что при остальных формах стафилококковой инвазии применяется редко.

Чувствительность традиционной рентгенографии при септической эмболии невысока — 22–40% [48, 49]. На снимках обнаруживают сочетание синдромов — очаги и круглые тени, кольцевидные тени и усиление легочного рисунка с двух сторон.

Септическая эмболия по данным КТ наиболее часто представлена округлыми очагами различной плотности и размера (от милиарных до крупных, 12–15 мм), которые располагаются с двух сторон, преимущественно в периферических зонах легких или перибронховаскулярно, где и происходит обтурация сосудов малого калибра эмболами. Очаги гематогенного типа (не имеют четкой связи со структурами интерстиция, часть очагов можно наблюдать вдоль висцеральной плевры) [27] (рис. 4). Поражение одного легкого практически не наблюдается [43].

В то же время наряду с очагами в легких появляются участки инфильтрации с четкими контурами (по типу консолидации), различных размеров, также преимущественно в периферической зоне. В ряде случаев эти участки могут быть окружены

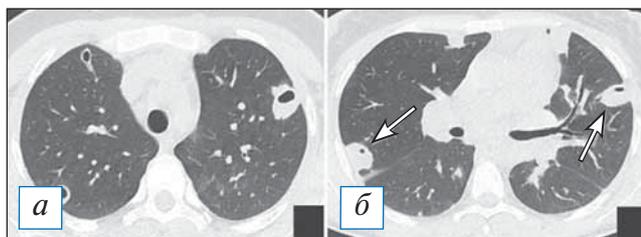


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки в аксиальной проекции (а, б). Септическая эмболия легких у пациентки с инфекционным эндокардитом трикуспидального клапана. В картине поражения легких преобладают как уже сформированные округлые полости, так и формирующиеся из субплевральных уплотнений с четкими контурами (стрелки). [Изображения из архива авторов].

Fig. 4. Chest CT, axial projection (a, б). Septic embolism in a patient with infectious endocarditis of the tricuspid valve. In the picture of the lung damage, one can see predominance of both completely formed rounded cavities and those formed from subpleural opacities with clear contours (arrows). [Images from the authors' archive].

зоной «матового стекла» (симптом «венца», «halo» sign) или по типу «обратного венца» («reversed halo» sign) — зоны «матового стекла», окруженной по периферии полоской консолидации различной толщины [50]. Данные КТ-симптомы главным образом представляют сформированные участки инфарктов легкого в сочетании с воспалительной инфильтрацией (рис. 5).

По ходу течения инфекционного процесса начинается преобразование очагов и инфильтратов с образованием в них участков распада, гнойные массы из очагов и полостей дренируются через бронхи и бронхиолы, оставляя на своем месте тонкостенные полости. Полости распада при септической эмболии чаще имеют правильную округлую, как бы штампованную форму и преимущественное периферическое расположение. В полостях можно наблюдать перегородки, наличие небольшого количества жидкости [43]. Важный дифференциальный признак септической эмболии — быстрое течение с отрицательной динамикой и преобразование очагов и уплотнений в характерные полости.

Абсцесс легких — гнойное расплавление легочной ткани, чаще всего в пределах одного сегмента с формированием одной или нескольких полостей, заполненных гноем и окруженных областью перифокальной воспалительной инфильтрации легочной ткани [51], при этом от интактных участков легкого гнойная полость отграничена капсулой. Обычно абсцесс развивается на фоне предшествующего пневмонического инфильтрата (пневмонио-

генный абсцесс; пневмонии осложняются абсцессом в 2–5% случаев) [52], однако данную стадию развития не всегда удается зафиксировать методами лучевой диагностики, и часто больной попадает в лечебное учреждение уже с «классической» картиной абсцесса.

Основной механизм развития *острых абсцессов* — аспирационный. Предрасполагающими факторами к аспирации являются нарушение сознания из-за употребления алкоголя, употребление наркотиков, дисфагия (в результате заболевания верхних отделов пищеварительного тракта или нервной системы). Для начала формирования абсцесса необходима как аспирация инфицированного материала, так и фиксация его в воздушных путях в условиях снижения или отсутствия их очистительной функции и кашлевых движений, являющихся важным защитным механизмом. Стойкое нарушение бронхиальной проходимости приводит к ателектазу, в зоне которого создаются благоприятные условия для развития воспаления, некроза и последующего гнойного расплавления участка легкого, поэтому острые абсцессы нередко форми-

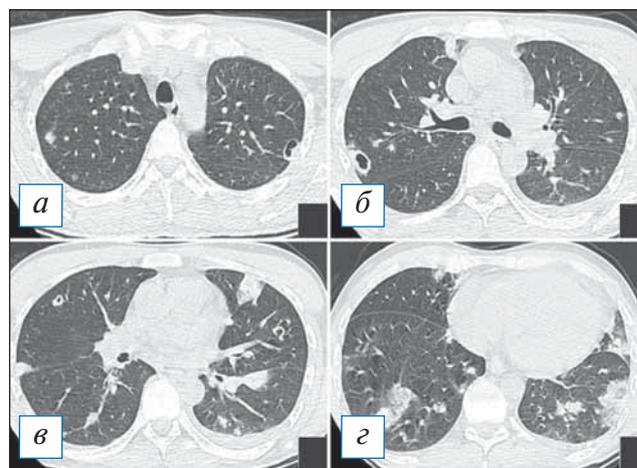


Рис. 5. Компьютерная томография органов грудной клетки в аксиальной проекции (а–г). Септическая эмболия легких у пациента с инфекционным эндокардитом. В обоих легких с преобладанием в периферических отделах определяются очаги, небольшие полости, а также уплотнения смешанного типа (консолидация в сочетании с «матовым стеклом»), отображающие участки инфарктов. Малый плевральный выпот слева. [Изображения из архива авторов].

Fig. 5. Chest CT, axial projection (a–г). Septic embolism in a patient with infectious endocarditis. In both lungs, with a predominance in the peripheral parts, foci, small cavities, as well as opacities of a mixed type (consolidation in combination with «ground glass») are determined, reflecting the areas of infarcts. Minor pleural effusion on the left. [Images from the authors' archive].

руются на фоне хронических заболеваний органов дыхания (бронхиальная астма, бронхит, эмфизема), системных заболеваний (пороки сердца, болезни крови, сахарный диабет), а также у пожилых больных [5, 51, 53]. Отдельно выделяют группу абсцессов, возникающих на фоне проникающих травматических повреждений грудной стенки [54].

В 60% случаев поражено правое и в 34% — левое легкое; в 6% определяется билатеральный процесс. Бóльшая частота поражения правого легкого связана с особенностями строения бронхиального дерева: широкий правый главный бронх является как бы продолжением трахеи, что обуславливает более частое попадание инфицированного материала в правое легкое [51, 53]. По данным современных авторов, острые абсцессы занимают существенное место среди легочных деструкций — от 40,1 до 81,1% [14, 55].

Клинически заболевание начинается обычно внезапно, состояние больного сразу становится тяжелым: возникают озноб, повышение температуры тела до 38–39°C, недомогание, тупые боли в грудной клетке, тахикардия и тахипноэ, гиперемия кожных покровов лица. Может появиться сухой, реже продуктивный кашель. В анализах крови характерны нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка. Появление неприятного характерного запаха изо рта при дыхании больного — важный ранний симптом формирования острого абсцесса [56]. Сформировавшийся, но не дренирующийся абсцесс в легком проявляется признаками интоксикации: нарастающей слабостью, потливостью, появлением и нарастанием анемии, сохранением лейкоцитоза, тахикардией, высокой температурой. При вовлечении в воспалительный процесс плевры усиливаются болевые ощущения при глубоком дыхании. В типичных случаях первая фаза гнойно-некротического расплавления легкого продолжается до 6–8 дней, затем происходит прорыв в бронхи [51], сопровождающийся выделением гнойной гнилостной мокроты с примесью крови. После того как абсцесс начинает опорожняться через дренирующий бронх, состояние больного улучшается: снижаются температура тела, лейкоцитоз; восстанавливается аппетит [51]. Уменьшение количества мокроты с одновременным повышением температуры тела и признаками интоксикации свидетельствуют об ухудшении бронхиального дренирования, образовании се-

квестров и скоплении гнойного содержимого в полости распада легкого.

Диагностика острого абсцесса легкого по данным рентгенографии после его частичного опорожнения не представляет сложности: это кольцевидная тень с уровнем жидкости, контуры «кольца», обычно достаточно четкие (рис. 6). При рентгеноскопии или повороте тела можно наблюдать и изменение уровня жидкости в абсцессе (рис. 7). Сложнее с диагностикой абсцесса при его формировании, когда затенение не имеет типичных черт и может быть неправильной формы: оно представлено чаще круглой тенью или отграниченным затенением, центральные отделы которого могут быть несколько неоднородными, однако этот признак очень непостоянный.

При КТ во время формирования абсцесса выявляют участок уплотнения легочной ткани без четких контуров. В дальнейшем за счет формирования капсулы и рассасывания перикавитарной инфильтрации контуры абсцесса становятся более четкими. Некротический инфильтрат имеет мягкотканную плотность, однородную структуру, просветы бронхов в нем не видны, при этом просвет соответствующего долевого бронха не изменяется. Часто можно увидеть типичный обрыв сегментарных бронхов или их ветвей внутри гнойного инфильтрата. Форма абсцесса при небольших его

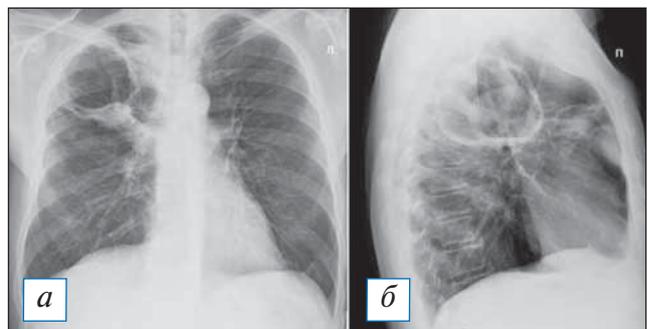


Рис. 6. Рентгенография органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекциях. Острый абсцесс в верхней доле правого легкого. В верхней доле справа имеется кольцевидная тень с небольшим горизонтальным уровнем жидкости, что свидетельствует о почти полном дренаже абсцесса. В S3 рядом с полостью — неоднородное затенение и сгущение легочного рисунка. [Изображения из архива авторов].

Fig. 6. Chest X-ray. Acute abscess in the upper lobe of the right lung. In the upper lobe on the right there is a ring-shaped shadow with a small horizontal level of fluid, which indicates almost complete drainage of the abscess. In S3, next to the cavity, there is a non — uniform shading and thickening of the pulmonary pattern. [Images from the authors' archive].

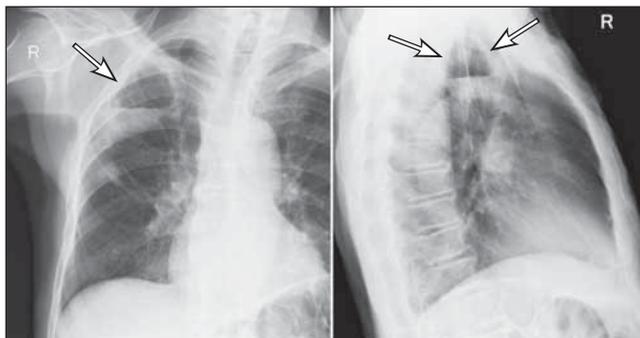


Рис. 7. Рентгенография органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекциях. Острый абсцесс в верхней доле правого легкого. Полость в верхней доле справа на 1/3 заполнена жидкостью с горизонтальным уровнем, который соответствует положению пациента во время снимка (стрелки). [Изображения из архива авторов].

Fig. 7. Chest X-ray. Acute abscess in the upper lobe of the right lung. The cavity in the upper lobe on the right is filled with liquid by 1/3 with a horizontal level that corresponds to the position of the patient during the image acquisition (arrows). [Images from the authors' archive].

размерах округлая или овальная. В случае расположения абсцесса над междолевой плеврой определяется симптом ее «провисания» в зоне наибольших некротических изменений (рис. 8, б). Возможно наличие реактивного плеврального выпота.

Нередко в зоне некроза и гнойного расплавления видны мелкие пузырьки воздуха. По пери-

ферии может выявляться полоса окружающей инфильтрации, в которой обычно видны просветы мелких бронхов. После внутривенного введения контрастного препарата плотность центральной зоны некроза не изменяется (остается гиподенсной), а плотность окружающей ткани, представленной пневмоническим инфильтратом и ателектазированной тканью легкого, повышается на 10–30 HU (см. рис. 8) [5, 53]. Эта разница в плотности иногда бывает видна и при нативном сканировании, что является важным дифференциальным моментом, который позволяет судить о формировании абсцесса еще до его дренирования в бронхиальную систему и появления там газа.

После частичного дренирования гноя из полости абсцесса формируется хорошо известная лучевая картина — полость с горизонтальным уровнем жидкости, толщина стенок которой зависит от стадии процесса (рис. 9, 10). После начала отхождения гноя через бронхи их стенки рядом с абсцессом могут быть утолщены (как проявление бронхита). При полной санации острого абсцесса возможно постепенное уменьшение в размерах и полное спадение стенок полости в дальнейшем под действием эластических сил легкого с формированием рубцово-фиброзных изменений.

В ряде случаев абсцесс легкого прорывается в плевральную полость (эмпиема) с формирова-

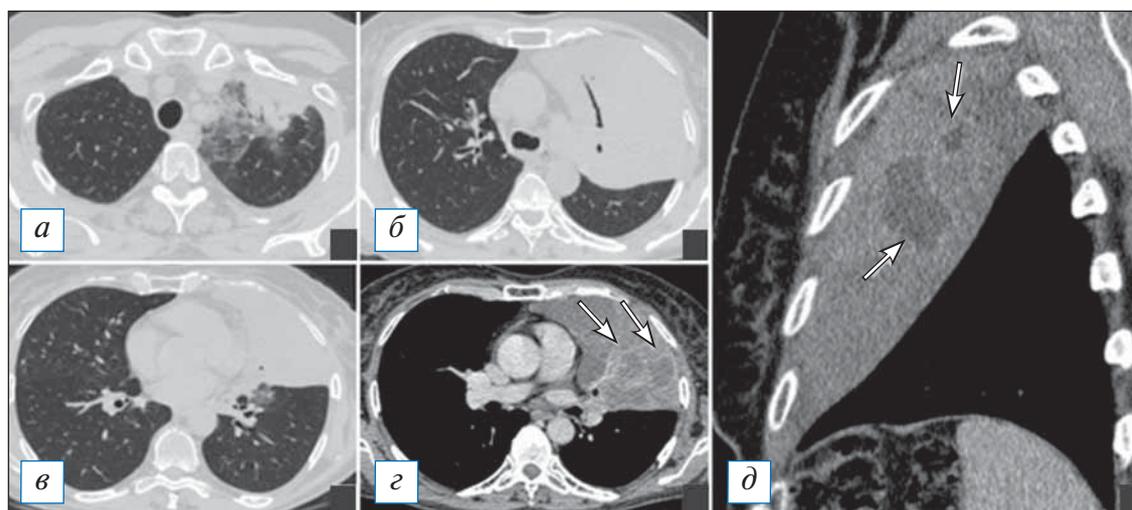


Рис. 8. Компьютерная томография органов грудной клетки в аксиальной (а–г) и сагиттальной проекциях (д). Формирующиеся абсцессы в обширном инфильтрате верхней доли левого легкого. После внутривенного контрастирования имеются участки пониженной плотности (стрелки), представляющие собой гнойные отграниченные фокусы, которые в дальнейшем с большой вероятностью превратятся в абсцессы. По границе данных фокусов контрастирование несколько усилено, что может говорить о формировании пиогенной мембраны. [Изображения из архива авторов].

Fig. 8. Axial (a–c) and sagittal (d) chest CT images. Forming abscesses in the extensive infiltrate of the upper lobe of the left lung. After an intravenous contrast enhancement, there are areas of reduced density (arrows), which correspond to purulent delimited foci, likely to turn into abscesses. Along the border of these areas, the contrast is somewhat enhanced, which may indicate the formation of a pyogenic membrane. [Images from the authors' archive].

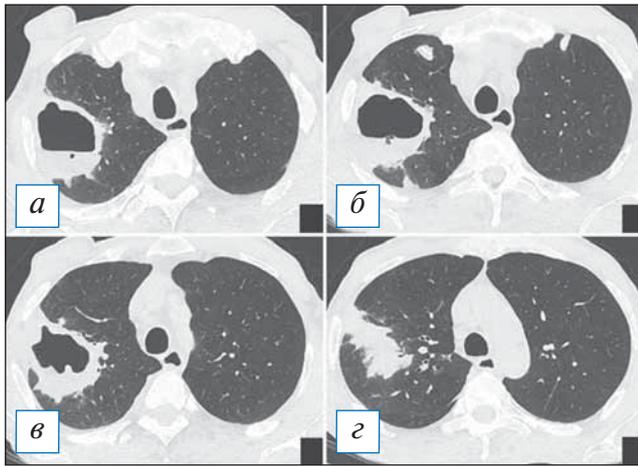


Рис. 9. Компьютерная томография органов грудной клетки в аксиальной проекции (а–г). Типичная картина острого абсцесса. В верхней доле справа имеется полость с содержимым, при этом наружная и внутренняя стенка полости с достаточно четкими контурами, перикавитарная инфильтрация выражена слабо. [Изображения из архива авторов].

Fig. 9. Chest CT, axial projection (a–г). A typical picture of an acute abscess. In the upper lobe on the right there is a filled cavity the outer and inner wall of the cavity having fairly clear contours, pericavitic infiltration is poorly expressed. [Images from the authors' archive].

нием достаточно крупного соустья и представлен единым пространством (рис. 11, 12).

Причины, способствующие формированию *хронического абсцесса* (встречается в торакальных отделениях в 18% случаев) [14], — слабое дренирование гнойной полости в легком через бронхи, наличие секвестров в полости, отсутствие терапии или неадекватное лечение (короткий курс антибиотикотерапии, монотерапия, нечувствительность микроорганизма) и различная сочетанная патология. Одной из анатомических

предпосылок хронизации абсцесса может быть его расположение в нижних отделах легких, что связано со слабым естественным бронхиальным дренажом этих областей.

Не всегда хронический абсцесс является прямым переходом из острого абсцесса без клинического улучшения, хотя такой сценарий возможен. Встречаются варианты постепенной хронизации процесса на фоне повторных пневмонических инфильтратов в тех же долях легких, а также активация ранее перенесенного острого процесса при его неполном обратном развитии во время эпизодов иммуносупрессии (в том числе сезонных вирусных заболеваний) через некоторое время после клинического выздоровления [54]. Профилактика хронического абсцесса заключается в своевременном и адекватном лечении острой бактериальной деструкции легких в условиях специализированных стационаров, а также в квалифицированном наблюдении и лечении пациентов с «сухими» остаточными полостями в легких в условиях терапевтического стационара [5, 7, 10, 13].

Наиболее часто хронические абсцессы развиваются в задних сегментах легких. Основной морфологический признак хронического абсцесса легкого — формирование соединительнотканной капсулы к концу 6–8-й недели от начала болезни. Пиогенная капсула утолщается за счет разрастающейся соединительной ткани, становится ригидной и уже не способна к самостоятельному спадению под действием эластических сил легких. Вокруг полости деструкции легочная ткань также уплотняется. На внутреннюю стенку полости постепенно распространяется эпителий дренирующего бронха, который в ряде случаев подвергается плоскоклеточной метаплазии [57]. Усиление процессов

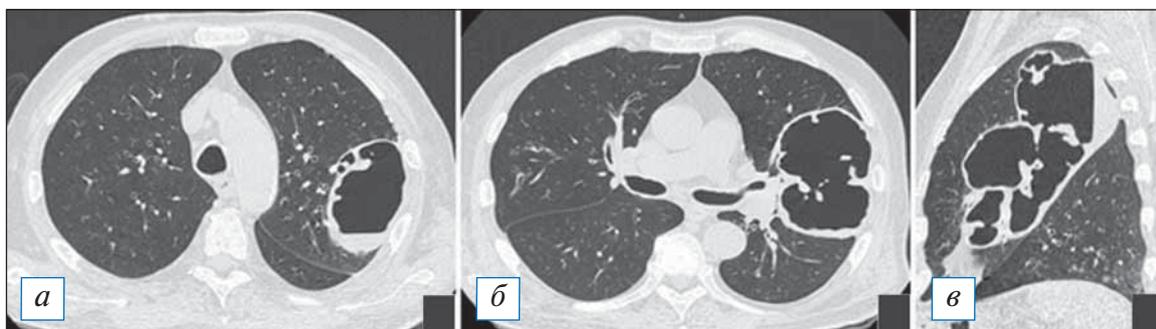


Рис. 10. Компьютерная томография органов грудной клетки в аксиальной (а, б) и сагиттальной (в) проекциях. Многокамерный «лестничный» острый абсцесс в верхней доле левого легкого. В абсцессе имеется незначительное количество содержимого, инфильтрация вокруг полости отсутствует. [Изображения из архива авторов].

Fig. 10. Axial (a, б) and sagittal (в) chest CT images. Multi-chambered «ladder» acute abscess in the upper lobe of the left lung. There is a small amount of fluid in the abscess, and there is no infiltration around the cavity. [Images from the authors' archive].

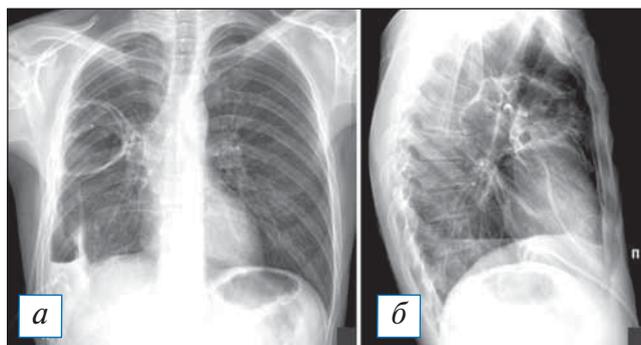


Рис. 11. Рентгенография органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекциях. Абсцесс в верхней доле правого легкого, сообщающийся с плевральной полостью справа с формированием единого пространства (подтверждено данными компьютерной томографии). Как в полости абсцесса, так и в полости эмпиемы имеются дренажи. В плевральной полости — некоторое количество жидкости. [Изображения из архива авторов].

Fig. 11. Chest X-ray. Abscess in the upper lobe of the right lung, communicating with the pleural cavity on the right with the formation of a single combined space (confirmed by CT). There are drains both in the cavity of the abscess and in the cavity of the empyema. In the pleural cavity — a certain amount of fluid. [Images from the authors' archive].

пневмосклероза приводит к нарушению трофики легочной ткани, что ухудшает течение заболевания, способствует волнообразному воспалительному процессу, который, в свою очередь, является причиной развития и распространения деструктивных изменений.

Клинические проявления связаны с фазой течения хронического абсцесса — ремиссией или обострением. Во время ремиссии проявления заболевания выражены слабо. Пациенты могут жаловаться на кашель с умеренным количеством слизисто-гноной вязкой мокроты, сохраняющуюся слабость, потливость и похудание. Постепенно из-за фиброзного процесса и уменьшения объема легкого на стороне поражения могут сужаться межреберные промежутки, деформироваться грудная клетка. При длительном течении заболевания и частых обострениях развивается гипопротемия, появляются признаки хронической гипоксии и интоксикации (утолщение ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек», ногти в виде «часовых стекол»).

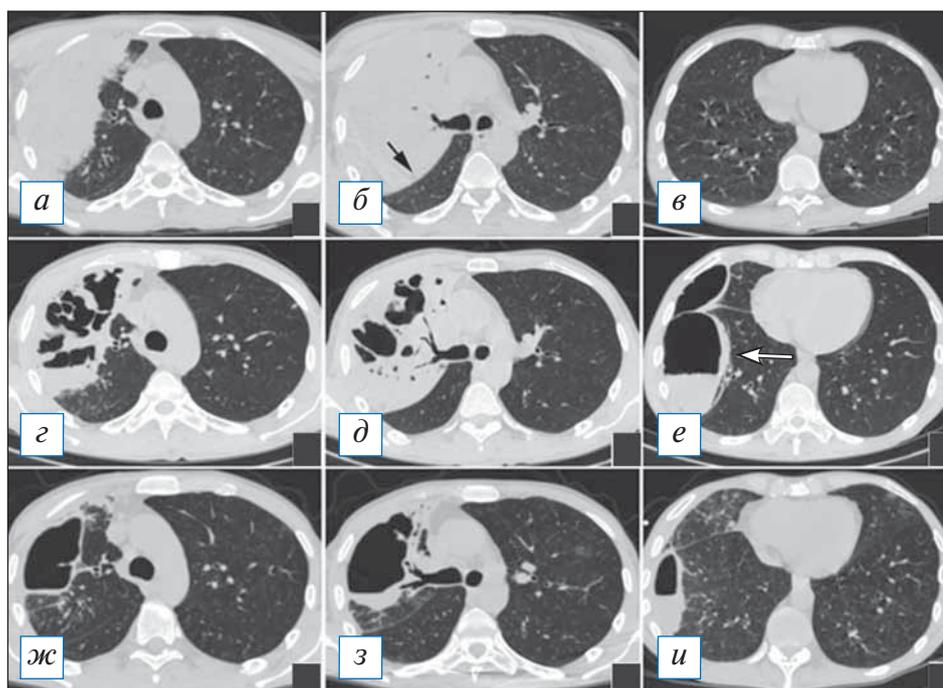


Рис. 12. Тот же пациент. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента (см. рис. 11) в аксиальной проекции от 14.12.2020 (а–в), 23.12.2020 (г–е) и 18.01.2021 (ж–и) на соответствующих уровнях. Характерное течение стафилококковой пневмонии. На фоне массивного инфильтрата в верхней доле справа (с «провисанием» плевры; стрелка) образовались множественные деструкции, которые в дальнейшем объединились в единую полость абсцесса, также осложненную эмпиемой плевры (головка стрелки). [Изображения из архива авторов].

Fig. 12. The same patient one presented in Fig. 11. Chest CT, axial projection from 14.12.2020 (a–b), 23.12.2020 (g–e) and 18.01.2021 (zh–i) at the corresponding levels. A typical course of staphylococcal pneumonia. Against the background of a massive infiltrate in the upper lobe on the right (with «sagging» of the pleura; arrow), multiple destructions were formed, which later merged into a single abscess cavity, also complicated by pleural empyema (arrow head). [Images from the authors' archive].

Обострение может быть спровоцировано любой бактериальной и вирусной инфекцией. У больных поднимается температура тела, усиливается кашель, появляются одышка, боли в груди, увеличивается количество мокроты, которая приобретает неприятный запах. Нередко присоединяется кровохарканье.

По данным лучевых методов исследования, хронический абсцесс представляет собой полость с толстой неровной стенкой, которая, в отличие от острого абсцесса, часто имеет неправильную форму (рис. 13). Жидкостное содержимое в полости наблюдается, как правило, только во время обострений.

По ряду причин не всегда удается проследить развитие абсцесса анамнестически и установить истинное время его существования. Отличить острый абсцесс от обострения хронического абсцесса поможет состояние окружающей ткани вокруг полости, где формируются тяжи, деформируются интерстиций, появляются бронхоэктазы и эмфизематозные изменения, а плевра локально может утолщаться. Сама доля, где располагается абсцесс, постепенно уменьшается в объеме, фиброзные тяжи подтягивают сосудистый пучок ворот легкого в свою сторону. С течением времени возможна грибковая колонизация хронического абсцесса (появление в полости грибкового тела), что характерно для любой длительно существующей полости в легком.

В качестве осложнения хронического абсцесса рассматривают возникновение легочных крово-

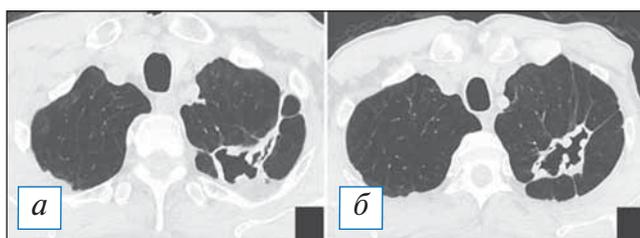


Рис. 13. Компьютерная томография органов грудной клетки в аксиальной проекции (а, б). Хронический абсцесс верхней доли левого легкого вне обострения. Имеется полость неправильной формы с четкими наружными и внутренними краями, при этом внутренний контур бухтообразный. Содержимое в полости отсутствует, вокруг легочная ткань деформирована тяжами и фиброзными участками. [Изображения из архива авторов].

Fig. 13. Chest CT, axial projection (a, b). Chronic abscess of the upper lobe of the left lung in the period without exacerbation. There is an irregular cavity with clear outer and inner edges, the inner contour is bay-shaped. The contents in the cavity are absent, the lung tissue around it is deformed by strands and fibrous areas. [Images from the authors' archive].

течений, появление новых абсцессов как на стороне поражения, так и в противоположном легком, реже эмпиему плевры [54].

При неоднократных обострениях абсцесса, отсутствии положительной динамики в отношении размеров полости, при развитии гемоптоэ, а также при присоединении грибковой инфекции необходима консультация торакального хирурга для решения вопроса о хирургическом лечении, особенно в случае рефрактерности к проводимой консервативной терапии.

Гангрена легкого — некроз значительного участка легочной ткани (доли, двух долей или всего легкого) без демаркации, имеющий тенденцию к дальнейшему распространению. Характерно наличие секвестров в полости распадков. Гангрена легкого занимает по тяжести клинического течения и неудовлетворительным результатам лечения ведущее место среди гнойно-некротических заболеваний легких [58]. К счастью, в настоящее время встречаемость заболевания среди госпитализированных по поводу инфекционных деструкций не превышает, по данным О.О. Ясногородского и соавт., 1% [14].

Попадание любого этиологического фактора гнойных заболеваний легких вызывает развитие острой пневмонии. При неблагоприятных обстоятельствах даже на фоне своевременной терапии в большинстве наблюдений острого воспалительного процесса развивается некроз легочной ткани с последующим формированием полостей деструкции [58–60]. К факторам, способствующим развитию гангрены легкого, можно отнести алкоголизм, наркоманию, курение, иммунодефициты различной этиологии. Этиологическую значимость имеют бессознательное состояние; приступы эпилепсии; черепно-мозговые травмы, при которых происходит аспирация содержимого ротоглотки и, возможно, инородных тел; аспирация желудочного содержимого; длительное пребывание в условиях низких температур в легкой одежде [29, 40, 58]. Как правило, гангрена легкого возникает у достаточно истощенных больных, имеющих сопутствующие хронические заболевания, а также при плохом или скудном рационе питания, что обуславливает невозможность нормального иммунного ответа и отграничение патологического участка, в связи с чем является медико-социальной проблемой [61].

При гангрене легкого, в отличие от остальных форм деструкций, в большинстве случаев наблюдают микробные ассоциации: неспорообразующие анаэробы сочетаются с аэробными госпитальными

штаммами; *S. aureus* часто ассоциирован с *Bacteroides* spp., *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus* spp. [29].

В патогенезе большое значение придают нарушению проходимости бронхиального дерева, обусловленному диффузным гнойно-некротическим панбронхитом, формированием ателектазов, дезорганизацией кровообращения по бронхиальным и легочным сосудам (за счет васкулита и тромбозов с развитием ишемии бронхолегочных структур и последующим некрозом) [29, 58]. Предшествующие гангрене воспалительные процессы проявляются лейкоцитарными инфильтратами в зонах некроза и в зонах, пограничных с некрозом.

Гангрена отличается от остальных видов легочных деструкций преобладанием некробиотических изменений тканей. В легочных артериях выявляются тромбы, признаки васкулита [58–60]. Лизис гангренизированной ткани легкого осуществляется лизосомальными ферментами, бактериальными протеиназами, гиалуронидазой, коллагеназой, лецитиназой, фибринолизинном и другими биологически активными субстанциями, продуцируемыми анаэробно-аэробной микрофлорой. Морфологически лизис проявляется некрозом межальвеолярных перегородок, отеком и кровоизлияниями, патологическим изменением сосудисто-бронхиальных структур.

При гангрене легкого происходит отторжение от основной массы органа больших участков легочной паренхимы (секвестрирование), что обнаруживается в процессе операции или при лучевых методах исследования [58]. Секвестрированные ткани легкого могут находиться в его паренхиме или отторгаться в плевральную полость [59, 60]. Именно легочные секвестры являются благоприятной средой для вегетации анаэробных организмов [29], которые присутствуют при гангрене наряду с *S. aureus*.

Гангрена характеризуется обширным поражением одной или нескольких долей легкого, прогрессирующим увеличением размеров полостей деструкции, вовлечением в патологический процесс новых участков легочной ткани и появлением новых крупных секвестров на фоне сохранения существующих. Жидкости в полостях распада немного. Формируется пиопневмоторакс в результате прорыва гнойника в плевральную полость [5, 58].

Клинические проявления гангрены легкого демонстрируют признаки воспаления и интоксикации, дыхательной недостаточности. Течение заболевания крайне тяжелое. Возможно развитие

бактериально-токсического шока с прогрессирующим снижением артериального давления, тахикардией, олигурией. Характерны высокая лихорадка гектического характера с ознобами и проливным потом, головная боль, слабость, похудание, отсутствие аппетита, бессонница. Иногда возникают делириозные состояния и нарушения сознания. Болевой синдром в соответствующей половине грудной клетки при гангрене легкого свидетельствует о вовлечении в патологический процесс плевры. На фоне выраженного иммунодефицита общие симптомы могут быть подострыми, преобладают респираторные жалобы.

Через несколько дней после появления общих симптомов присоединяется кашель, сопровождающийся выделением мокроты, которая при гангрене легкого имеет грязно-серый или бурый цвет [54], резко зловонный гнилостный запах. При микроскопии мокроты выявляют большое количество лейкоцитов, эритроцитов, некротизированных элементов легочной ткани; эластические волокна отсутствуют.

В качестве осложнений гангрены легкого выделяют пиопневмоторакс, эмпиему, профузное легочное кровотечение, полиорганную недостаточность, септикопиемию, которые являются причинами смерти больных в 40–80% случаев [58–60].

При рентгенографии на стороне поражения имеется интенсивное затемнение пораженного отдела легкого (обширное, субтотальное или тотальное), границы между ним и средостением, диафрагмой стерты. На фоне затемнения наблюдаются просветления различного размера, отображающие распады, которые могут иметь горизонтальный уровень. В случае крупных полостей распада на фоне просветления можно отметить неправильной формы небольшие тени — секвестры. Средостение не смещено или смещается в сторону от поражения, что в том числе зависит от сочетанных плевральных изменений.

На КТ органов грудной клетки воспалительная инфильтрация легочной ткани при гангрене легкого не имеет четких границ и захватывает большое пространство — обычно больше одной доли, нередко все легкое (рис. 14). В начале процесса на КТ гангрена проявляется обширным участком консолидации (где частично прослеживаются просветы бронхов) или сочетанием консолидации с «матовым стеклом» (рис. 15). Далее, в динамике, на этом фоне появляются в большом количестве полости, обычно малого и среднего размера, в просвете которых обнаруживаются отдельно лежащие фрагменты

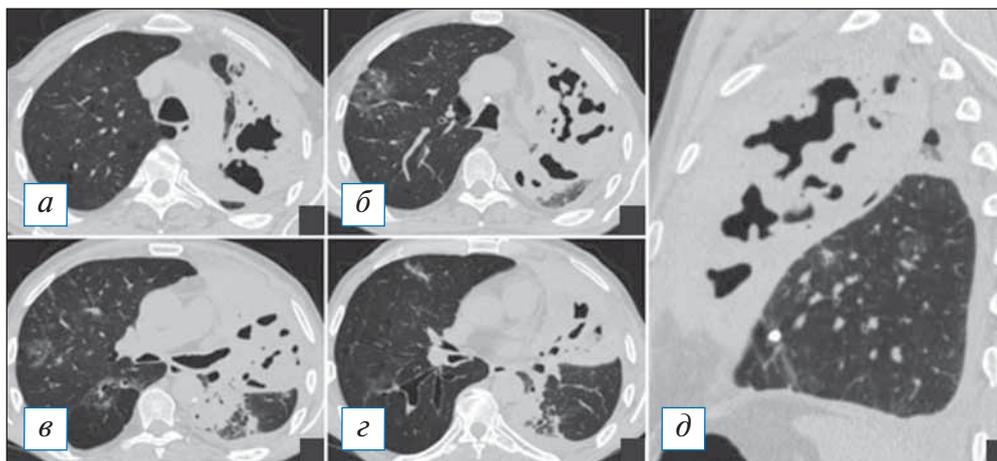


Рис. 14. Компьютерная томография органов грудной клетки в аксиальной (а–г) и сагиттальной (д) проекциях. Гангрена верхней доли левого легкого. Имеется тотальная инфильтрация верхней доли с наличием множественных полостей распада неправильной формы, а также фокусы инфильтрации в иных отделах легких. Небольшой выпот слева. [Изображения из архива авторов].

Fig. 14. Axial (a–г) and sagittal (д) chest CT images. Gangrene of the upper lobe of the left lung. There is a total infiltration of the upper lobe with the presence of multiple irregular-shaped destructive cavities, as well as little areas of infiltration in other parts of the lungs. A small pleural effusion is seen on the left. [Images from the authors' archive].

легкого — секвестры (аваскулярные при контрастировании); могут быть видны сосудистые балки в виде тяжей, которые некротизируются обычно в последнюю очередь (рис. 16).

В полостях имеется гной, который визуализируется в виде участков жидкости с горизонтальным уровнем (лучше различим от ткани легкого при контрастном усилении). В подавляющем большинстве случаев гангрена легкого сочетается с плевральным выпотом и эмпиемой при расплавлении стенок полостей и висцерального плевраль-

ного листка. Переход выпота в эмпиему можно определить по появлению газовых пузырьков на фоне жидкости, более крупного скопления газа в плевре с горизонтальной границей раздела сред, неоднородности жидкостного содержимого. При контрастном усилении плевра обычно утолщена, накапливает контрастный препарат. В тяжелых случаях секвестрированные участки легкого могут попадать в плевральную полость.

Гангренозный абсцесс представляет собой гнойно-гнилостный распад участка некроза сегмен-

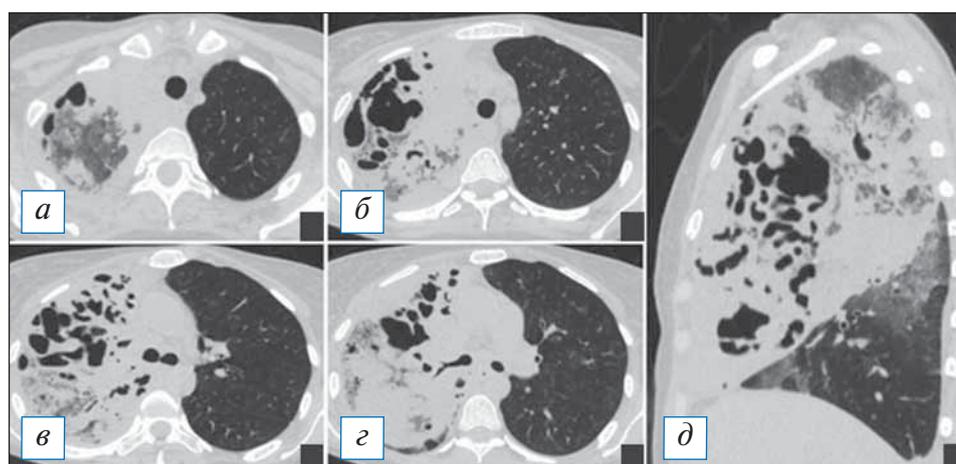


Рис. 15. Компьютерная томография органов грудной клетки в аксиальной (а–г) и сагиттальной (д) проекциях. Гангрена верхней и средней доли правого легкого в начальной стадии. Наблюдается тотальная инфильтрация долей в виде «матового стекла» и консолидации, на фоне которой имеются полости причудливой формы, склонные к слиянию. [Изображения из архива авторов].

Fig. 15. Axial (a–г) and sagittal (д) chest CT images. Gangrene of the upper and middle lobes of the right lung at its initial stage. There is a total infiltration of the lobes in the form of ground glass opacity and consolidation, against which there are oddly shaped cavities that tend to merge. [Images from the authors' archive].

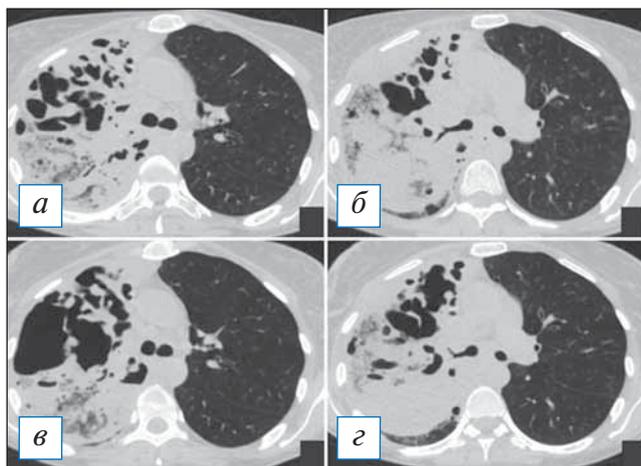


Рис. 16. Компьютерная томография органов грудной клетки в аксиальной проекции от 14.09.2020 (а, б) и 22.09.2020 (в, г). Отрицательная динамика гангрены легкого. Наблюдается слияние мелких полостей в более крупные, неправильной формы; содержимое в полостях отсутствует. [Изображения из архива авторов].

Fig. 16. Chest CT, axial projection from 14.09.2020 (a, б) and 22.09.2020 (в, г). Negative dynamics of lung gangrene. Small cavities confluence into larger ones, irregular shapes, the contents in the cavities are absent. [Images from the authors' archive].

та или доли легкого со склонностью к секвестрации и отграничению от непораженных участков. Это можно считать признаком более благоприятного, чем при гангрене, течения заболевания [51, 61]. В отношении гангренного абсцесса можно встретить формулировки: «абсцесс легкого с секвестрацией», «отграниченная гангрена» [62]. Морфологиче-

ски при гангренном абсцессе выявляют полости в пределах доли легкого с «бухтообразным» внутренним контуром из-за некротических секвестров легочной ткани [51, 61]. Иногда гангрена легкого трансформируется в гангренный абсцесс, что можно считать благоприятным течением заболевания при успешной антибиотикотерапии [54].

По данным лучевых методов диагностики выявляют отграниченную полость или полость с небольшим количеством перикавитарной инфильтрации. Полость имеет «бухтообразные» внутренние контуры, в ее просвете можно наблюдать жидкость с горизонтальным уровнем и отдельно лежащие секвестрированные фрагменты легкого (рис. 17, 18). При динамическом наблюдении может отмечаться формирование секвестров из краевых отделов полости. Отграниченность процесса по данным рентгенографии или КТ — важнейший дифференциальный признак отличия гангрены от гангренного абсцесса. Во всех случаях при подозрении на гангрену легкого или гангренный абсцесс необходимы госпитализация больного, энергичная антибиотикотерапия и наблюдение торакальным хирургом из-за большой вероятности развития легочных кровотечений в данной группе больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Золотистый стафилококк, различными способами проникающий в организм на фоне различных отклонений иммунного статуса в текущий момент может вызывать различные виды поражения лег-

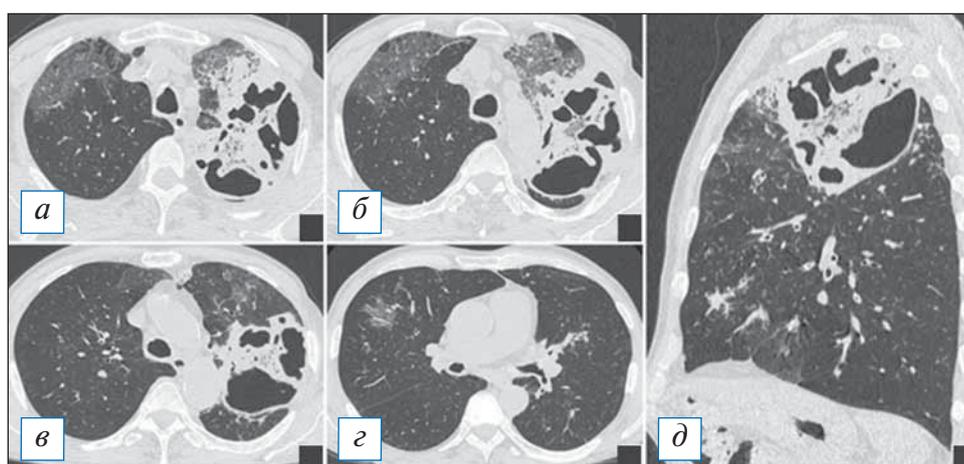


Рис. 17. Компьютерная томография органов грудной клетки в аксиальной (а–г) и сагиттальной (д) проекциях. Гангренный абсцесс в верхней доле левого легкого. С двух сторон в верхних долях наблюдается инфильтрация, на фоне которой слева имеется крупная полость с четкими контурами, внутри — формирующийся секвестр. [Изображения из архива авторов].

Fig. 17. Axial (a–г) and sagittal (д) chest CT images. Gangrenous abscess in the upper lobe of the left lung. On both sides, there is infiltration in the upper lobes, against the background of which there is a large cavity with clear contours on the left, and a sequestrum is forming inside. [Images from the authors' archive].

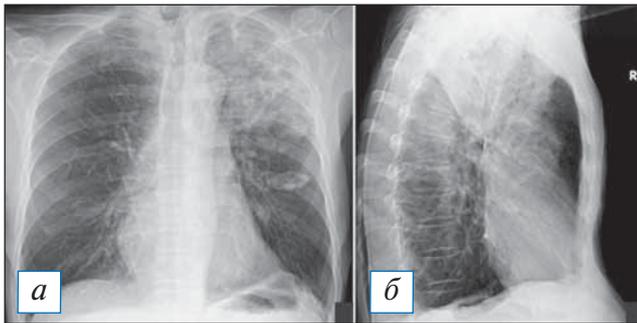


Рис. 18. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой (а) и правой боковой (б) проекции того же больного, что и на рис. 17. В верхней доле слева хорошо видно неоднородное отграниченное затемнение, однако достоверно судить о формировании на этом фоне секвестра затруднительно. [Изображения из архива авторов].

Fig. 18. Chest X-ray of the same patient one presented as in Fig. 17. In the upper lobe on the left, a non-uniform limited opacity is clearly visible, however, it is difficult to reliably judge the formation of the sequester against this background. [Images from the authors' archive].

ких — от малой бронхопневмонии до неконтролируемой деструкции в виде гангрены.

Лучевые методы диагностики, особенно КТ, вносят значимый вклад в комплексное обследование больных позволяя на ранней стадии выявить вид изменений в легких, отметить появления деструкций, абсцессов, что определяет дальнейшую терапевтическую и хирургическую стратегию при необходимости.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Винокуров А.С., Смирнова А.Д. — концепция и план исследования, написание текста, подготовка иллюстраций, анализ литературы; Беленькая О.И. — подготовка иллюстраций, анализ литературы; Юдин А.Л., Юматова Е.А. — концепция и план исследования, редактирование текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. Vinokurov A.S., Smirnova A.D. — concept and research plan, manuscript writing, preparation of illustrations, analysis of literature; Belenkaya O.I. — illustrations, analysis of literature; Yudin A.L., Yumatova E.A. — concept and research plan, manuscript editing. The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, draft-

ing and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Okesola A. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-a review of literature. *Afr J Med Med Sci.* 2011;40(2):97–107.
- Белькова Ю.А. Пиодермии в амбулаторной практике // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2005. № 2. С. 255–270. [Belkova YuA. Pyoderma in outpatients. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2005;(2):255–270. (In Russ).]
- Morgan MS. Diagnosis and treatment of Pantone–Valentine leukocidin (PVL) associated staphylococcal pneumonia. *J Antimicrob Agents.* 2007;3(4):289–296. doi: 10.1016/j.jantimicag.2007.04.019
- Crum-Cianflone N, Weekes J, Bavaro M. Recurrent community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among HIV-infected persons: incidence and risk factors. *AIDS Patient Care STDS.* 2009;23(7):499–502. doi: 10.1089/apc.2008.0240
- Тюрин И.Е. Лучевая диагностика инфекционных деструкций легких // *Пульмонология и аллергология.* 2009. № 2. С. 8–14. [Tyurin IE. Radiation diagnosis of infectious lung destruction. *Pulmonology and Allergology.* 2009;(2):8–14. (In Russ).]
- Sicot N, Khanafer N, Meyssonier V, et al. Methicillin resistance is not a predictor of severity in community-acquired *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia-results of a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(3):E142–148. doi: 10.1111/1469-0691.12022
- Охунов А.О, Хамдамов Ш.А, Охунова Д.А. Гнойно-деструктивные заболевания легких, патогенез и современные принципы их лечения // *Проблемы современной науки и образования.* 2018. № 4. С. 3–8. [Okhunov AO, Khamdamov ShA, Okhunova DA. Purulent-destructive lung diseases, pathogenesis and modern principles of their treatment. *Problems of Modern Science and Education.* 2018;(4):3–8. (In Russ).]
- Yi H, Huang J, Guo L, et al. Increased antimicrobial resistance among sputum pathogens from patients with hyperglycemia. *Infect Drug Resist.* 2020;13:1723–1733. doi: 10.2147/IDR.S243732
- Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, et al. *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *Clin Infect Dis.* 2016;63(3):300–309. doi: 10.1093/cid/ciw300
- Woodhead M, Blasi M, Ewig F, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – summary. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(Suppl 6):1–24. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03602.x
- Надеев А.П., Козьяев М.А., Абышев А.А., и др. Внебольничная пневмония: эпидемиология, этиология, и клинико-морфологические параллели // *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019. № 4. С. 20–29. [Nadeev AP, Kozyayev MA, Abyshv AA, et al. Community-acquired pneumonia: epidemiology, etiology, and clinical and morphological parallels. *Siberian Scientific Medical J.* 2019;(4):20–29. (In Russ).] doi: 10.31549/2542-1174-2019-4-20-29

12. Юренев Г.Л., Юренина-Тхоржевская Т.В. Антибактериальная терапия инфекционных поражений нижних дыхательных путей — место современных макролидов // *Consilium Medicum*. 2014. № 2. С. 33–41. [Yurenev GL, Yureneva-Tkhorzhevskaya TV. Antibacterial therapy of lower respiratory tract infections – the place of modern macrolides. *Consilium Medicum*. 2014;(2):33–41. (In Russ).]
13. Chalmers SJ, Wylam ME. Methicillin-Resistant staphylococcus aureus infection and treatment options. *Methods Mol Biol*. 2020;2069:229–251. doi: 10.1007/978-1-4939-9849-4_16
14. Ясногородский О.О., Гостищев В.К., Шулушко А.М., и др. Абсцесс и гангрена легкого: эволюция методов лечения // *Новости хирургии*. 2020. Т. 28, № 2. С. 150–158. [Yasnogorodsky OO, Gostishchev VK, Shulutko AM, et al. Abscess and gangrene of the lung: the evolution of therapies. *Surgery News*. 2020;28(2):150–158. (In Russ).] doi: 10.18484/2305-0047.2020.2.150
15. Ашерова К.И., Фейжельсон Ж., Амелина Е.Л., и др. Муковисцидоз и туберкулез // *Пульмонология*. 2012. № 4. С. 34–39. [Asherova KI, Feizhelson J, Amelina EL, et al. Cystic fibrosis and tuberculosis. *Pulmonology*. 2012;(4):34–39. (In Russ).]
16. Сергеева И.В., Демко И.В., Корчагин Е.Е. Клинико-лабораторная характеристика больных с внебольничными пневмониями на фоне гриппа А(H1N1)PDM09 // *Сибирское медицинское обозрение*. 2017. № 5. С. 47–53. [Sergeeva IV, Demko IV, Korchagin EE. Clinical and laboratory characteristics of patients with community-acquired pneumonia associated with influenza A(H1N1) PDM09. *Siberian Medical Review*. 2017;(5):47–53. (In Russ).] doi: 10.20333/2500136-2017-5-47-53
17. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1487–1498 doi: 10.1097/ccm.0b013e3182416f23
18. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza A(H1N1)pdm09. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):637. doi: 10.1186/s12879-018-3548-0
19. Steven YC, Joshua S, Emily E, et al. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603–661. doi: 10.1128/CMR.00134-14
20. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622–1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
21. Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res*. 2020;285:198005. doi: 10.1016/j.virus.2020.198005
22. De la Calle C, Morata L, Cobos-Trigueros N, et al. Staphylococcus aureus bacteremic pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(3):497–502. doi: 10.1007/s10096-015-2566-8
23. Tran VG, Venkatasubramanian A, Adhikari RP, et al. Efficacy of active immunization with attenuated alpha-hemolysin and panton-valentine leukocidin in a rabbit model of staphylococcus aureus necrotizing pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(2):267–275. doi: 10.1093/infdis/jiz437
24. Zhang QR, Chen H, Liu B, Zhou M. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia in diabetics: a single-center, retrospective analysis. *Chin Med J*. 2019;132(12):1429–1434. doi: 10.1097/CM9.0000000000000270
25. Байсултанова Р., Рачина С.А., Сухорукова М.В., Иванчик Н.В. Внебольничная пневмония у лиц с сахарным диабетом: эпидемиология, этиология, диагностика, лечение и профилактика // *Практическая пульмонология*. 2020. № 1. С. 38–47. [Baysultanova R, Rachina SA, Sukhorukova MV, Ivanchik NV. Community-acquired pneumonia in persons with diabetes mellitus: epidemiology, etiology, diagnosis, treatment and prevention. *Practical Pulmonology*. 2020;(1):38–47. (In Russ).]
26. Ljubić S, Balachandran A, Pavliae-Renar I, Metelko Ž. Pulmonary infections in diabetes mellitus. *Diabetologia Croatica*. 2005;33(4):115–124.
27. Голоднова С.О. Совершенствование эпидемиологического надзора и контроля за внебольничными пневмококковыми пневмониями // *Медиаль*. 2016. № 11. С. 129–134. [Golodnova SO. Improvement of epidemiological surveillance and control over community-acquired pneumococcal pneumonia. *Medial*. 2016;(11):129–134. (In Russ).]
28. Krumpel PE, Cumiskey JM, Lillington GA. Alcohol and the respiratory tract. *Med Clin North Am*. 1984;68(1):201–219. doi: 10.1016/S0025-7125(16)31250-0
29. Григорьев Е.Г., Коган А.С., Гольдберг О.А., и др. Ключевые этиотропные и патогенетические механизмы гангрены легкого // *Бюллетень ВЧЦ СО РАМН*. 2006. № 5. С. 63–68. [Grigoriev EG, Kogan AS, Goldberg OA, et al. Key etiologic and pathogenetic mechanisms of lung gangrene. *Bulletin VSNTS SB RAMS*. 2006;(5):63–68. (In Russ).]
30. Зверев С.Я., Иванова Э.С., Лузин П.М., и др. Вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и профилактики ВИЧ-инфекции в Прикамье // *Вопросы вирусологии*. 2014. № 3. С. 18–21. [Zverev SYa, Ivanova ES, Luzin PM, et al. Issues of epidemiology, diagnostics, clinic and prevention of HIV infection in the Kama region. *Virology Issues*. 2014;(3):18–21. (In Russ).]
31. Викторова И.Б., Зимина В.Н., Дадька И.В., и др. Внебольничные пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией // *Туберкулез и болезни легких*. 2021. Т. 99, № 4. С. 22–28. [Viktorova IB, Zimina VN, Dadyka IV, et al. Community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2021;99(4):22–28. (In Russ).] doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-4-22-28
32. He H, Wunderink RG. Staphylococcus aureus Pneumonia in the Community. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(4):470–479. doi: 10.1055/s-0040-1709992
33. Jean SS, Chang LW, Hsueh P. Tentative clinical breakpoints and epidemiological cut-off values of nemonoxacin for Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus isolates associated with community-acquired pneumonia. *Glob Antimicrob Resist*. 2020;23:388–393. doi: 10.1016/j.jgar.2020.10.017
34. Everett CK, Subramanian A, Jarisberg LG, et al. Characteristics of drug-susceptible and drug-resistant staphylococcus aureus pneumonia in patients with HIV. *Epidemiology*. 2013;3(1):122. doi: 10.4172/2161-1165.1000122
35. Zhou H, Cai J, Du L, Wang C. Clinical characteristics and risk factors of polymicrobial Staphylococcus aureus bloodstream infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):76. doi: 10.1186/s13756-020-00741-6
36. Чилигина Н.С., Куличенко В.П., Виноградова Т.Л., Большакова М.А. Поражение легких при инфекционном эндокардите // *Клиницист*. 2008. № 2. С. 28–33 [Chipigina NS, Kulichenko VP, Vinogradova TL, Bolshakova MA. Lung damage with infective endocarditis. *Clinician*. 2008;(2):28–33. (In Russ).]
37. Rossi SE, Franquet T, Volpacchio M, Aguilar G. Tree-in-bud pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics*. 2005;25(3):789–801. doi: 10.1148/rg.253045115
38. Im JG, Itoh H. Tree-in-bud pattern of pulmonary tuberculosis on thin-section CT: pathological implication. *Korean J Radiol*. 2018;19(5):859–865. doi: 10.3348/kjr.2018.19.5.859
39. Nicolaou EV, Bartlett AH. Necrotizing Pneumonia. *Pediatric Annals*. 2017;46(2):e65–e68. doi: 10.3928/19382359-20170120-02
40. Белобородов В.Б. Некротизирующая пневмония, вызванная Staphylococcus aureus // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014. Т. 21, № 3. С. 4–10. [Beloborodov VB. Necrotizing pneumonia caused by Staphylococcus aureus. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2014;21(3):4–10. (In Russ).] doi: 10.17816/EID40758
41. Ye R, Zhao L, Wang C, et al. Clinical characteristics of septic pulmonary embolism in adults: a systematic review. *Respir Med*. 2014;108(1):1–8. doi: 10.1016/j.rmed.2013.10.012
42. Jing J, Qiuli L, Lihua L. et al. Septic pulmonary embolism in China: clinical features and analysis of prognostic factors for mortality in 98 cases. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(1):1082. doi: 10.1186/s12879-019-4672-1
43. Винокуров А.С., Юдин А.Л., Бельнская О.И. КТ-семiotика септической эмболии легких и ее осложнений // *Медицинская визуализация*. 2018. Т. 22, № 6. С. 23–32. [Vinokurov AS, Yudin AL, Belenkaya OI. CT semiotics of septic pulmonary embolism and its complications. *Medical Imaging*. 2018;22(6):23–32. (In Russ).] doi: 10.24835/1607-0763-2018-6-23-32

44. Latorre CC, Agosto MR, Hernandez IL, et al. Embolic septic emboli with MRSA: a different source. *J Clin Int Care Med*. 2019;4(1):44–47. doi: 10.29328/journal.jcicm.1001026

45. Brenes JA, Goswami U, Williams DN. The association of septic thrombophlebitis with septic pulmonary embolism in adults. *Open Respir Med J*. 2012;6:14–19. doi: 10.2174/1874306401206010014

46. Сазонова С.И., Илющенко Ю.Н., Лешманов Ю.Б. Современные возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике инфекционного эндокардита // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2020. Т. 10, № 1. С. 178–190. [Sazonova SI, Ilyushenkova YuN, Lishmanov YuB. Modern possibilities of single-photon emission computed tomography in the diagnosis of infective endocarditis. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(1):178–190. (In Russ).] DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-1-178-190

47. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075–3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319

48. Королева И.М., Соколова И.А., Лемешко З.А., и др. Лучевая диагностика септической эмболии легких у пациентов с гнойными заболеваниями челюстно-лицевой области // *Медицинская визуализация*. 2007. № 1. С. 69–73. [Koroleva IM, Sokolina IA, Lemeshko ZA, et al. Radiation diagnosis of septic pulmonary embolism in patients with purulent diseases of the maxillofacial region. *Medical Imaging*. 2007;(1) 69–73. (In Russ).]

49. Mendez-Echevarria A, Coronado-Poggio M, Baquero-Artigao F, et al. Septic pulmonary emboli detected by ¹⁸F-FDG PET/CT in children with *S. aureus* catheter-related bacteremia. *Infection*. 2017;45(5):691–696. doi: 10.1007/s15010-017-0992-5

50. Almeida RR, Marchiori E, Flores EJ. Frequency and reliability of the reversed halo sign in patients with septic pulmonary embolism due to IV substance use disorder. *AJR*. 2020;214(1):59–67. doi: 10.2214/AJR.19.21659

51. Скворцов В.В., Байманкулов С.С. Острый абсцесс и гангрена легких // *Медицинская сестра*. 2015. № 6. С. 19–22. [Skvortsov VV, Baimankulov SS. Acute abscess and gangrene of the lungs. *Medical Nurse*. 2015;(6):19–22. (In Russ).]

52. Бисенков Л.Н., Бебия Н.В., Гришаков С.В. Торакальная хирургия: руководство для врачей. Санкт-Петербург, 2004. 928 с. [Bisenkov LN, Bebiya NV, Grishakov SV. Thoracic surgery: a guide for doctors. Saint-Petersburg; 2004. 928 p. (In Russ).]

53. Marra A, Hilleja L, Ukena D. [Management of lung abscess. (In German)]. *Zentralbl Chir*. 2015;140(Suppl 1):47–53. doi: 10.1055/s-0035-1557883

54. Гнойные заболевания плевры и легких / под ред. П.А. Куприянова. Ленинград: Медгиз, 1955. 506 с. [Purulent diseases of the pleura and lungs. Ed. by P.A. Kupriyanov. Leningrad: Medgiz; 1955. 506 p. (In Russ).]

55. Дунаев А.П. Современная лучевая диагностика деструктивной пневмонии и остро абсцесса легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2014. 25 с. [Dunaev AP. Modern radiation diagnostics of destructive pneumonia and acute lung abscess [dissertation abstract]. Moscow; 2014. 25 p. (In Russ).]

56. Yang L, Liu T, Liu B. Severe pneumonia advanced to lung abscess and empyema due to rothia mucilaginosus in an immunocompetent patient. *Am J Med Sci*. 2020;359(1):54–56. doi: 10.1016/j.amjms.2019.10.015

57. Клеточная биология легких в норме и при патологии: руководство для врачей / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. Москва: Медицина, 2000. 496 с. [Cell biology of the lungs in health and disease: A guide for physicians. Ed. by V.V. Erokhin, L.K. Romanova. Moscow: Medicine; 2000. 496 p. (In Russ).]

58. Растомпахов С.В., Коган А.С., Григорьев Е.Г. Этиопатогенез и лечение гангрены легкого // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2008. № 4. С. 30–34. [Rastompakhov SV, Kogan AS, Grigoriev EG. Etiopathogenesis and treatment of lung gangrene. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2008;(4):30–34. (In Russ).]

59. Moon WK, Im G, Yeon KM, Han M. Complications of Klebsiella pneumonia: CT evaluation. *J Comput Assist Tomogr*. 1995;19(2):176–181. doi:10.1097/00004728-199503000-00002

60. Chatha N, Fortin D, Bosma KJ. Management of necrotizing pneumonia and pulmonary gangrene: a case series and review of the literature. *Can Respir J*. 2014;21(4):239–245. doi: 10.1155/2014/864159

61. Григорьев Е.Г. Острый абсцесс и гангрена легкого // *Сибирский медицинский журнал*. 2013. № 8. С. 123–130. [Grigoriev EG. Acute abscess and gangrene of the lung. *Siberian Medical Journal*. 2013;(8):123–130. (In Russ).]

62. Ионов П.М., Елкин А.В., Дейнега И.В., Яковлев Г.А. Клиника, диагностика, лечение и исходы острых абсцессов легких у больных с ВИЧ-инфекцией // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2020. Т. 179, № 3. С. 69–74. [Ionov PM, Elkin AV, Deynega IV, Yakovlev GA. Clinic, diagnosis, treatment and outcomes of acute lung abscesses in patients with HIV infection. *Herald of Surgery named after I.I. Grekov*. 2020;179(3):69–74. (In Russ).] doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-3-69-74

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Винокуров Антон Сергеевич;

адрес: Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: antonvin.foto@gmail.com; eLibrary SPIN: 3029-2652; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0745-3438>

Соавторы:

Смирнова Александра Дмитриевна;

e-mail: alexa199503@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6888-5058; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5470-0999>

Беленькая Ольга Игоревна, к.м.н.;

e-mail: Olga-belenkaya@mail.ru; eLibrary SPIN: 5358-4792; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1121-8040>

Юдин Андрей Леонидович, д.м.н., профессор;

e-mail: prof_yudin@mail.ru; eLibrary SPIN: 6184-8284; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0310-0889>

Юматова Елена Анатольевна, к.м.н.;

e-mail: yumatova_ea@mail.ru; eLibrary SPIN: 8447-8748; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6020-9434>

AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

Anton S. Vinokurov;

address: 1, Ostrovityanova street, Moscow, 117997, Russia; e-mail: antonvin.foto@gmail.com; eLibrary SPIN: 3029-2652; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0745-3438>

Co-authors:

Aleksandra D. Smirnova;

e-mail: alexa199503@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6888-5058; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5470-0999>

Olga I. Belenkaya, Cand. Sci (Med.);

e-mail: Olga-belenkaya@mail.ru; eLibrary SPIN: 5358-4792; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1121-8040>

Andrey L. Yudin, Dr. Sci. (Med.), Professor;

e-mail: prof_yudin@mail.ru; eLibrary SPIN: 6184-8284; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0310-0889>

Elena A. Yumatova, Cand. Sci (Med.);

e-mail: yumatova_ea@mail.ru; eLibrary SPIN: 8447-8748; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6020-9434>

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ СКОЛИОЗ ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ: ДИАГНОСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ И ХИРУРГИЧЕСКИЙ ПОДХОД

© А.В. Яриков^{1,2}, А.А. Денисов³, И.И. Смирнов², А.А. Калинин⁴, Д.Н. Долотин⁵, С.В. Масевнин³, М.Ю. Докиш³, О.А. Перльмуттер², А.Г. Соснин¹, А.П. Фраерман², А.Е. Симонов², Е.В. Санникова³

¹ Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства, Нижний Новгород, Российская Федерация

² Городская клиническая больница № 39, Нижний Новгород, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

⁵ Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я.Л. Цивьяна, Новосибирск, Российская Федерация

Сколиоз взрослых — это деформация позвоночника с углом более 10° по Cobb у людей с полностью сформированной костной системой. В связи со старением населения, улучшением техники оперативного вмешательства, наличием современных имплантатов и совершенствованием анестезиологических пособий проблема дегенеративного сколиоза все шире рассматривается с точки зрения возможностей хирургии. Имеется множество теорий по формированию дегенеративного сколиоза. Консервативная терапия дегенеративного сколиоза включает в себя нестероидные противовоспалительные препараты, корсетотерапию, эпидуральные и паравертебральные инъекции с глюкокортикоидами, лечебную физкультуру, физиотерапию. При значительном снижении качества жизни на фоне неэффективности консервативной терапии вопрос о выполнении хирургического вмешательства для каждого пациента решается индивидуально. В настоящее время остается дискуссионной оценка роли и объема хирургического вмешательства у лиц с данной патологией. Выбор оперативного вмешательства зависит от тщательного анализа клинической симптоматики, неврологического статуса, данных инструментальных методов обследования и обязательного учета параметров глобального позвоночно-тазового баланса. Именно поэтому особое внимание в статье уделяется алгоритмам хирургического лечения на основе выбора типа декомпрессии и протяженности спондилодеза. В работе представлены общепринятые критерии выбора уровня спондилосинтеза, описаны показания к оперативному лечению и связанные с хирургическим лечением осложнения.

Ключевые слова: дегенеративный сколиоз; сколиоз de novo; сколиоз взрослых; деформации позвоночника; сагиттальный баланс; индивидуальный имплантат.

Для цитирования: Яриков А.В., Денисов А.А., Смирнов И.И., Калинин А.А., Долотин Д.Н., Масевнин С.В., Докиш М.Ю., Перльмуттер О.А., Соснин А.Г., Фраерман А.П., Симонов А.Е., Санникова Е.В. Дегенеративный сколиоз позвоночника у пациентов старшей возрастной группы: диагностика, классификация и хирургический подход. *Клиническая практика*. 2021;12(3):90–103. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract66692>

Поступила 28.04.2021

Принята 18.06.2021

Опубликована 02.07.2021

Список сокращений

МПД — межпозвонковый диск

ТП — тело позвонка

ФС — фасеточные суставы

ADS (adult degenerative scoliosis) — дегенеративный сколиоз у взрослых

LL (lumbar lordosis) — поясничный лордоз

PI (pelvic incidence) — угол падения таза

PT (pelvis tilt) — наклон таза

SS (sacral slope) — наклон крестца

SVA (sagittal vertical axis) — вертикальная сагиттальная ось

TLIF (transforaminal lumbar interbody fusion) — трансфораминальный межтеловой спондилодез

XLIF (external lumbar interbody fusion) — экстремально-латеральный межтеловой спондилодез

DEGENERATIVE SCOLIOSIS OF THE SPINE: DIAGNOSIS, CLASSIFICATION AND SURGICAL APPROACH IN OLDER PATIENTS

© A.V. Yarikov^{1,2}, A.A. Denisov³, I.I. Smirnov², A.A. Kalinkin⁴, D.N. Dolotin⁵, S.V. Masevnin³, M.Y. Dokish³, O.A. Perlmutter², A.G. Sosnin¹, A.P. Fraerman², A.E. Simonov², E.V. Sannikova³

¹ Privolzhsky District Medical Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 39, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ Vreden National Medical Center for Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

⁵ Novosibirsk Research Institute of Traumatology & Orthopedics, Novosibirsk, Russian Federation

Adult scoliosis is a deformity of the spine with an angle of more than 10° (according to Cobb) in people with a fully formed bone system. Due to the aging of the population, improvement of surgical techniques, creation of new implants and progress in anesthetic aids, the problem of degenerative scoliosis has been more and more frequently considered from the viewpoint of a surgical approach. There are many theories about the factors that contribute to the formation of degenerative scoliosis. The conservative therapy of degenerative scoliosis includes non-steroidal anti-inflammatory drugs, bracing, epidural and paravertebral injections with glucocorticosteroids and physical therapy. In case the conservative therapy is ineffective and there is a significant decrease in the quality of life, the issue of the surgical intervention is raised individually for each patient. Currently, the role and the volume of the surgical intervention in individuals with this pathology remains debatable. The choice of a surgical technique depends on a thorough assessment of clinical symptoms, neurological status, data of instrumental methods and a mandatory estimation of the parameters of the global vertebral-pelvic balance. Therefore, in this article, we pay special attention to the surgical algorithms based on the choice of the decompression type and the fusion length. We describe the generally accepted criteria for selecting the level of spondylosynthesis. Special attention is paid to the risk factors of the surgical treatment, as well as associated complications.

Keywords: degenerative scoliosis; de novo scoliosis; adult scoliosis; spinal deformities; sagittal balance; individual implant.

For citation: Yarikov AV, Denisov AA, Smirnov II, Kalinkin AA, Dolotin DN, Masevnin SV, Dokish MY, Perlmutter OA, Sosnin AG, Fraerman AP, Simonov AE, Sannikova EV. Degenerative Scoliosis of the Spine: Diagnosis, Classification and Surgical Approach in Older Patients. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(3):90–103. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract66692>

Submitted 28.04.2021

Revised 18.06.2021

Published 02.07.2021

ВВЕДЕНИЕ

Тенденция к увеличению продолжительности жизни в сочетании с пандемией ожирения, развитием технологий, практически исключающих физическую активность, привели к стремительному росту количества больных, страдающих дегенеративными заболеваниями позвоночника [1, 2].

«Сколиоз взрослых» — собирательный термин, под которым понимают все деформации позвоночника с углом более 10° по Cobb у людей с полностью сформированной костной системой [3–5]. Дегенеративный сколиоз (adult degenerative scoliosis, ADS) следует отличать от идиопатического сколиоза взрослых, поскольку заболевание представляет собой результат прогрессирующей дегенерации позвоночника, приводящей к его девиации и изме-

нению взаимоотношений позвонков [6, 7]. Необходимо разделять проявления сколиоза взрослых как продолжение идиопатического сколиоза с юности и вновь появившейся деформации (ADS) [8, 9]. Возникающие трудности в понимании тактики лечения той или иной формы ADS связаны с отсутствием консенсуса в четком определении самого понятия. Часто можно встретить синонимы данного заболевания: *de novo* сколиоз, взрослый дегенеративный сколиоз, дегенеративный поясничный сколиоз или первичный дегенеративный сколиоз [10]. В последние годы все шире применяется оперативное лечение ADS, разрабатываются новые и совершенствуются известные методики [11–13]. Определяющей при выборе лечебной тактики пациентов старшей возрастной группы с деформациями позвоночника

является совокупность патологических изменений костно-связочных образований и невралгических структур. Одновременное поражение этих систем требует комбинированного нейроортопедического подхода, следовательно, оперативное лечение должно обязательно сочетать декомпрессивные и репозиционно-стабилизирующие вмешательства [3, 14].

В связи с наличием у пациентов пожилого и старческого возраста сопутствующей серьезной соматической патологии оперативное вмешательство должно выполняться в том объеме, который позволил бы сохранить возможность самообслуживания и социальную активность пациента. Именно поэтому для выбора оптимального метода лечения необходимо четкое понимание достаточного объема операции [13, 15, 16].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ADS основывается на жалобах, неврологическом статусе и инструментальных методах (рентгенография позвоночника в прямой и боковой проекциях, компьютерная и магнитно-резонансная томография) [17, 18]. При оценке рентгенограмм в прямой проекции определяют расположение и протяженность деформации, величину искривления (по Cobb), наличие и степень боковых смещений (латеролистезы и антелистезы), ротацию позвонков (степень и класс по Nash–Moe) [19–21].

Дегенеративный спондилолистез — достаточно распространенное проявление ADS, на долю которого приходится 55% случаев, ротация наблюдается в 13–34% [22–24], частота формирования стеноза позвоночного канала на фоне ADS составляет 60–90%.

На спондилограмме оценивают величину кифоза грудного отдела позвоночника, который в норме составляет $\sim 30^\circ$, а также величину лордоза поясничного отдела позвоночника (lumbar lordosis, LL; угол между краниальными замыкательными пластинами L1 и S1 позвонков) — $\sim 30\text{--}80^\circ$ [17, 25]. При высоком LL нагрузка на фасеточные суставы (ФС) увеличивается, что ведет к артрозу ФС L4–5, L5–S1 и может быть причиной развития фасеточного синдрома и/или латерального стеноза.

Другими диагностическими маркерами являются параметры угла падения/отклонения таза и наклона крестца.

Угол падения таза (PI) — уровень между линией, соединяющей центр головок бедренных костей с центром замыкательной пластины S1, и перпен-

дикуляром к плоскости верхней замыкательной пластины S1 [24, 26]. PI — неизменяемый анатомический параметр, диапазон нормальных значений которого составляет $30\text{--}80^\circ$ [27]. При большом PI характерно горизонтальное положение крестца, при маленьком — вертикальное отклонение таза. Большой PI — фактор риска развития дегенеративного и истмического спондилолистеза.

Отклонение таза (pelvis tilt, PT) — угол между линией, соединяющей центр верхней замыкательной пластины S1 с центром вращения головок бедренных костей и вертикальной линией. Нормальные значения PT составляют $12\text{--}18^\circ$. PT — параметр, который может меняться по мере прогрессирования дегенеративной болезни позвоночника. Наклон крестца (sacral slope, SS) — угол между верхней пластиной S1 и горизонтальной линией [4, 27]. Такое важное в понимании дегенеративных изменений позвоночника взаимоотношение между PI и идеальной величиной LL рассчитывается по формуле $LL=PI+9^\circ$ [28–30].

Статистически доказанными прогностическими факторами прогрессирования деформации являются искривление позвоночного столба $>20\text{--}30^\circ$ по Cobb, разница углов PI и LL $>20^\circ$, угол LL $<20^\circ$, ротация позвонка на вершине деформации выше 2-й степени и латеролистез >6 мм, односторонние боковые остеофиты размером ≥ 5 мм, нарушение сагиттального баланса и разница между высотой межпозвоночного диска (МПД) справа и слева $>20\%$ [17].

ИСТОРИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ ADS

Классификация E.D. Simmons (1992 г.) являлась первой попыткой объединения больных ADS с учетом аспектов, связанных с хирургическим доступом. На основе этой системы классификации можно выделить 2 типа ADS [31, 32]:

- I — при отсутствии или минимальной вращательной деформации;
- II — с выраженным вращательным компонентом деформации и снижением LL.

Хирургическое лечение ADS I типа включало использование короткой фиксации с применением distraction на вогнутой кривой деформации для декомпрессии невралгических структур, в то время как длинная фиксация и деротационная техника обычно применялись при деформациях II типа.

Классификация M. Aebi была опубликована в 2005 г. [22] и представляла наиболее полную классификацию.

- I — первичный ADS, вызванный асимметричными дегенеративными изменениями в межпозвонковом диске и ФС;
- II — идиопатический сколиоз, который прогрессирует в пожилом возрасте;
- III — вторичный сколиоз взрослых:
 - IIIa — вторичная деформация, вызванная различными аномалиями или перекосом таза;
 - IIIb — вторичный сколиоз, возникший вследствие болезни обмена веществ (в основном остеопороза) в сочетании с асимметричным заболеванием ФС и/или переломами позвонков.

Основные преимущества классификации — этиологические основы построения, благодаря которым можно определить природу деформации; простота использования [4]. Важным ограничением является то, что классификация не учитывает специфические особенности каждой деформации; следовательно, ее нельзя использовать для ориентирования в хирургическом лечении.

Классификация А. Ploumis, введенная в 2007 г., основана на обзоре литературы и личном опыте исследователя [33] и базируется на рентгенологических параметрах со следующими клиническими признаками:

- I — дуги искривления без/с минимальным вращением;
- II — в дуге искривления имеются межсегментарное вращение и латеролистез;
- III — фронтальный (>4 см) и/или сагиттальный (>2 см) дисбаланс.

Клиническая картина включает в себя следующее:

- боль в поясничном отделе позвоночника без боли в ногах;
- боль в области иннервации седалищного нерва с болью в поясничном отделе позвоночника или без нее;
- боль в области иннервации бедренного нерва с болью в поясничном отделе позвоночника или без нее.

Классификация С. Faldini (2006 г.) направлена больше на тактику выполнения хирургического вмешательства [34, 35], при этом ADS подразделены на 2 типа — стабильные (А-тип) и нестабильные (В-тип). Стабильные кривые характеризуются (завершенной) асимметричной дегенерацией ФС, МПД и связочного аппарата позвоночника. Такое патологическое состояние обуславливает снижение объема движений в позвоночнике и способствует сохранению фронтальной деформации, стабиль-

ности, а также появлению компрессии корешков в фораминальном отверстии. В свою очередь, все стабильные деформации делятся на 4 подтипа в зависимости от ведущего компонента, определяющего клиническую картину. Тип В, напротив, представлен дегенеративным процессом ФС, желтой связки, МПД, которые обуславливают увеличение физиологического объема движений в позвоночнике. ФС становятся гипермобильными, и происходит повреждение хрящевой поверхности ФС, при этом имеется перерастяжение связочного аппарата. Нестабильные деформации точно так же представлены 4 подтипами. Для каждого вида деформации предложен алгоритм хирургического лечения на основе выбора типа декомпрессии и спондилодеза (табл. 1).

Классификация SRS (Scoliosis Research Society), предложенная в 2006 г., подразделяет деформацию позвоночника у взрослых на 6 типов [36] и включает 3 модификатора из классификаций Н.А. King [37] и L.G. Lenke [38] для подросткового идиопатического сколиоза. Классификация использует рентгенологические особенности деформации позвоночника, что позволяет оценить не только сколиотическую, но и кифотическую деформацию, тем не менее с ее помощью невозможно подобрать наиболее эффективный способ оперативного вмешательства и спрогнозировать результаты лечения, так как при составлении инструмента не были учтены симптомы и возрастная особенность пациентов.

Классификация F. Schwab (2005 г.) [39], созданная на основе соответствия рентгенологической и клинической картины, предлагает определить вершину дуги деформации, LL, а также подвывихи тела позвонка (ТП) с учетом результатов рентгенологического исследования. Установлено, что нижняя вершина деформации в сочетании с потерей нормального лордоза приводит к ухудшению качества жизни (health related quality of life, HRQOL). Хирургическое лечение чаще проводится у больных с менее выраженным LL и подвывихом верхних ТП. После пересмотра классификация была дополнена таким критерием, как учет общего баланса позвоночника [40], т.к. сагиттальный баланс является существенным фактором, определяющим клинический исход ADS, однако в качестве недостатка осталось отсутствие учета позвоночно-тазовых параметров.

В классификации SRS-Schwab F. (2012) пересмотрена взаимосвязь позвоночно-тазовых параметров и сагиттального баланса [41], поэтому

Таблица 1 / Table 1

Классификация Faldini, с рекомендациями по тактике хирургического вмешательства при ADS [34, 35] /
Faldini classification for ADS

Тип	Классификация	Декомпрессия	Спондилодез
А стабильный	A1 гипертрофия ФС с фораминальным стенозом	Гемиламинэктомия с односторонней фораминотомией. Ламинэктомия с билатеральной фораминотомией	Задний спондилодез с/без инструментальной фиксации
	A2 гипертрофия ФС с центральным стенозом	Гемиламинэктомия. Гемиламинэктомия с односторонней фораминотомией. Ламинэктомия с билатеральной фораминотомией	Задний спондилодез с/без инструментальной фиксации
	A3 дегенерация МПД	Гемиламинэктомия с односторонней фораминотомией. Гемиламинэктомия с односторонней фораминотомией и дискэктомия с восстановлением высоты МПД	Задний спондилодез с/без инструментальной фиксации. Задний спондилодез с/без инструментальной фиксации или 360° спондилодез с/без инструментальной фиксации
	A4 смешанный тип	Гемиламинэктомия с односторонней фораминотомией. Ламинэктомия с билатеральной фораминотомией	Задний спондилодез с/без инструментальной фиксации. Задний спондилодез с 360° спондилодезом с/без инструментальной фиксации
В нестабильный	B1 гипермобильность из-за гипертрофии ФС	Без декомпрессии. Гемиламинэктомия с односторонней фораминотомией. Ламинэктомия с билатеральной фораминотомией	Задний спондилодез с/без инструментальной фиксации
	B2 дегенерация МПД	Билатеральная фораминотомия. Унилатеральная фораминотомия	Задний спондилодез с/без инструментальной фиксации или 360° спондилодез с/без инструментальной фиксации
	B3 смешанный тип	Билатеральная фораминотомия. Унилатеральная фораминотомия	Задний спондилодез с/без инструментальной фиксации
	B4 нестабильный с сагиттальным дисбалансом	Билатеральная фораминотомия. Унилатеральная фораминотомия	360° спондилодез с/без инструментальной фиксации

Примечание. ФС — фасеточный сустав; МПД — межпозвонковый диск.

Note. ФС — facet joint; МПД — intervertebral disk; ADS — adult degenerative scoliosis

в настоящее время является золотым стандартом систематизации дегенеративных деформаций. В классификации учитываются 4 параметра: тип дуги, падение таза с вычетом степени лордоза поясничного отдела позвоночника, модификатор сагиттальной вертикальной оси и тазовый наклон (табл. 2).

Исследование показало, что качество жизни тесно связано с наличием определенного типа дуги деформации и его сагиттальным модификатором. Больные с дугой поясничного отдела

позвоночника и первичной деформацией в сагиттальной оси чаще нетрудоспособны и имеют худшие показатели качества жизни, чем пациенты с грудной или двойной дугой. Пациентам с высоким показателем отклонения сагиттального баланса обычно выполняются корригирующая остеотомия, фиксация к подвздошным костям или декомпрессия позвоночного канала. Классификация SRS-Schwab F. отражает тяжесть заболевания и предстоящий алгоритм лечения, однако не предполагает специфического лечения, например

Таблица 2 / Table 2

Классификация ADS по SRS-Schwab F. [41] (2012) / SRS-Schwab F. (2012) classification

Тип дуги	Сагиттальные модификаторы
T: только грудная дуга с поясничной дугой <30°	Разница между PI и LL: 0: <10° +: умеренная 10–20° ++: явная >20°
L: грудно-поясничная / только поясничная с грудной дугой <30°	Глобальное смещение: 0: SVA <4 см +: SVA 4–9,5 см ++: SVA >9,5 см
D: двойная дуга с T и L >30°	PT: 0: <20° +: 20°–30° ++: >30°
N: без деформации, все дуги <30°	

Примечание. ADS — дегенеративный сколиоз; PI (pelvic incidence) — угол падения таза; LL (lumbar lordosis) — поясничный лордоз; SVA (sagittal vertical axis) — вертикальная сагиттальная ось; PT (pelvis tilt) — наклон таза.

Note. PI — pelvic incidence; LL — lumbar lordosis; SVA — sagittal vertical axis; PT — pelvis tilt; ADS — adult degenerative scoliosis.

спондилодез на уровне деформации, для чего требуется индивидуальный подход при выборе вида хирургического вмешательства.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ADS

Несмотря на то, что на сегодняшний день четко определена тактика хирургического лечения нестабильности, травм, дегенеративно-дистрофических и деформирующих заболеваний позвоночника, алгоритм выбора способа и его объем у пациентов пожилого и старческого возраста освещены недостаточно полно [15, 42]. Частота осложнений при хирургическом лечении ADS варьирует от 29 до 80%. Причинами осложнений могут быть неправильная оценка показаний, неверно отобранные пациенты, нарушения техники операции, ошибки в уровне и протяженности инструментальной фиксации, проблемы с имплантатом.

Показания к хирургическому лечению

При выборе вида хирургического лечения для ADS необходимо учитывать ряд следующих моментов:

- *общее состояние пациента*, включая сопутствующие заболевания: пациенты пожилого возраста обычно имеют соматические заболевания, которые увеличивают частоту операционных осложнений, таких как сердечно-легочная недостаточность, тромбоз глубоких вен и инфекции [43];

- *остеопороз* может ослабить прочность фиксации, что приводит к потере коррекции и развитию псевдоартрозов. Сегментарная фиксация и поддержка передней колонны могут усилить фиксацию, а использование цементной аугментации для транспедикулярных винтов препятствует их расшатыванию. Используя данную методику, сначала необходимо ввести костный цемент в ТП, после чего установить винты для транспедикулярной фиксации [44];
- *ригидность кривизны*: при ригидной деформации трудно достичь оптимальной коррекции с помощью оперативного вмешательства. В подростковом периоде компенсационная дуга поддается самостоятельной коррекции, если основная дуга была исправлена при помощи хирургического вмешательства, однако во взрослом возрасте из-за сниженной эластичности дуги, связанной с дегенеративными изменениями, достичь спонтанной коррекции не удастся;
- *ожирение* не только является фактором развития псевдоартроза у пациентов старшей возрастной группы, но и увеличивает продолжительность операции, объем кровопотери и число послеоперационных койко-дней [44];
- *корональный и сагиттальный дисбаланс* при ADS обуславливают неудовлетворительные результаты лечения [45], поэтому первично восстановление сагиттального баланса, а не коррекция сколиотической деформации [46, 47].

Если имеется отклонение общего баланса позвоночника, следует особо обратить внимание на данный фактор при выборе подходящего вида оперативного вмешательства [48, 49].

Основным показанием к хирургическому вмешательству являются боль, иррадирующая в нижние конечности, и наличие перемежающейся хромоты [50], причиной чего является фораминальный, а не центральный стеноз, возникающий вследствие сужения высоты МПД на вогнутой стороне деформации и латерального подвывиха ТП. Для достижения цели операции — облегчения болевого синдрома, хромоты и устранения деформации [51, 52] — используют сочетание хирургических методов, в частности декомпрессию, спондилодез с/без коррекции деформаций. Протяженный по времени спондилодез с коррекцией является причиной избыточной кровопотери и продолжительности операции, что приводит к последующим операционным осложнениям. При выборе операции в условиях ограниченного объема оперативного вмешательства, обычно развивается рецидив болевого синдрома, и прогрессирование дегенеративного процесса приводит к болезни смежного сегмента.

Тактика выбора оперативного лечения при ADS у взрослых и больных старческого возраста

Рекомендуется осуществлять выбор тактики при полном понимании причин беспокойств, а также рассматривая преимущества, недостатки, показания и осложнения каждого варианта оперативного вмешательства [53].

Декомпрессия

Допустима при наличии передних остеофитов, подвывиха не более 2 мм, при угле деформации $<30^\circ$ без гиперкифоза грудного отдела позвоночника, без нестабильности, с нормальным сагитальным и фронтальным балансом (рис. 1).

Хотя большинству пациентов с иррадирующей болью требуется выполнение декомпрессии, но в одиночном варианте ее выполнять не рекомендуется при ADS [48]. После ламин- и фасетэктомии наблюдаются прогрессирование деформации и нестабильности позвоночника, что приводит к рецидиву стеноза [54, 55].

А. Minamide и соавт. [56] выявили у лиц с дегенеративным стенозом и ADS после изолированной межламинарной декомпрессии факторы риска прогрессирования ADS: угол Cobb $>20^\circ$ и разность



Рис. 1. Микрохирургическая декомпрессия при ADS (фото А.Е. Симонова).

Fig. 1. Microsurgical decompression in ADS (photo by A.E. Simonov).

PI и LL (PI - LL) $>20^\circ$, PT $>25^\circ$, LL $<20^\circ$. Авторы также считают важным сохранение ФС в момент проведения декомпрессии. Резекция ФС $> 20\text{--}30\%$ их объема — это риск прогрессирования деформации во фронтальной плоскости. Однако данный метод может быть применен у пациентов пожилого возраста с плохим коморбидным фоном, имеющих высокую вероятность осложнений в послеоперационном периоде.

Эндоскопическая декомпрессия. К факторам, предрасполагающим к неблагоприятному результату изолированной эндоскопической декомпрессии, А.Е. Telfeian и соавт. [57] относят ADS $>25^\circ$, нарушение позвоночно-тазовых параметров (PI - LL $>35^\circ$) и прогрессирование ADS более 3° в год.

Декомпрессия и короткая фиксация

Показаны больным с углом Cobb $<30^\circ$, подвывихом более 2 мм и отсутствием передних остеофитов в зоне декомпрессии, а также с отсутствием боли в поясничном отделе позвоночника вследствие деформации, гиперкифоза грудного отдела позвоночника и с сохраненным балансом туловища [58]. Спондилодез выполняется на уровне L4–5 и L5–S1, где проводится декомпрессия невральных структур. Короткий спондилодез с декомпрессией является одним из вариантов для предотвращения нестабильности позвоночника, который возникает в результате изолированной декомпрессии. Короткий спондилодез предполагает фиксацию на протяжении всей дуги ADS, а не только в зоне декомпрессии. Показанием для



Рис. 2. Продолжительная фиксация и коррекция при ADS (фото М.Ю. Докиша).

Fig. 2. Extended fixation and correction in ADS (photo by M.Y. Dokish).

данной техники является сколиотическая дуга умеренной степени и подвывих апикального ТП. Возникновение болезни смежного сегмента является частым осложнением [59, 60]. Если после фиксации PI превышает LL на 10° , то риски сохранения боли в поясничном отделе позвоночника и развития синдрома смежного сегмента возрастают в 3 раза (до 50–80%).

Декомпрессия и продолжительный спондилодез с коррекцией деформации

При поясничном ADS с большой степенью кривизны и подвывихе апикального ТП высокой степени всегда требуется корригирующая деформация. Как правило, в данную группу входят пациенты с углом деформации $>45^\circ$, подвывихом >2 мм и отсутствием передних остеофитов в зоне операции с корректным фронтальным и сагиттальным балансом (рис. 2).

Передний спондилодез посредством трансфораминального межтелового (transforaminal lumbar interbody fusion, TLIF) или экстремально-латерального межтелового (extreme lateral interbody fusion XLIF) доступа может быть важным дополнением к стабилизации на уровне поясничного отдела позвоночника у данных лиц, особенно если планируется введение винтов в крестец и таз [28]. Снижение болевого синдрома и удачно выполненный спондилодез для коррекции ADS и восстановления LL и сагиттального баланса является ключевым в хирургическом лечении. Обычно при помощи задней инструментальной фиксации можно добиться коррекции деформации ADS, однако проблематично восстановить LL [60, 61], для чего требуется проведение переднего релиза меж-

позвоночных структур с поддержкой передней опорной колонны. Восстановление сагиттального баланса достигается за счет опорной способности передней колонны или выполнения остеотомий позвонков.

А.М. Wegner и соавт. [1] считают, что XLIF-коррекция ADS на поясничном отделе позвоночника становится все более распространенной альтернативой задней остеотомии или вмешательству через открытый передний доступ. Такой подход сводит к минимуму кровопотерю и болезненность, что важно для пожилых пациентов, страдающих сопутствующими заболеваниями. Перестройка передней колонны позволяет восстановить LL и сагиттальный баланс, которые коррелируют с улучшением качества жизни, связанного со здоровьем. Вертебрологам рекомендуется четко понимать механизм развития ADS, показания к применению, хирургическую технику, а также осложнения и ранние клинические результаты XLIF.

Аддитивные технологии нашли свое применение и в изготовлении индивидуальных имплантатов для спондилодеза (рис. 3) [62].

В 2020 г. А.А. Денисов и соавт. [62] подтвердили, что применение лордозизирующих кейджей с углами $20\text{--}30^\circ$ значительно увеличивает сегментарный лордоз и LL. Степень полученной коррекции сегментарного лордоза и LL была идентична прогнозируемым результатам (рис. 4, 5).

В случае если при нарушенном сагиттальном балансе отмечалась ретроверсия таза (большой PT), то после формирования правильного LL таз

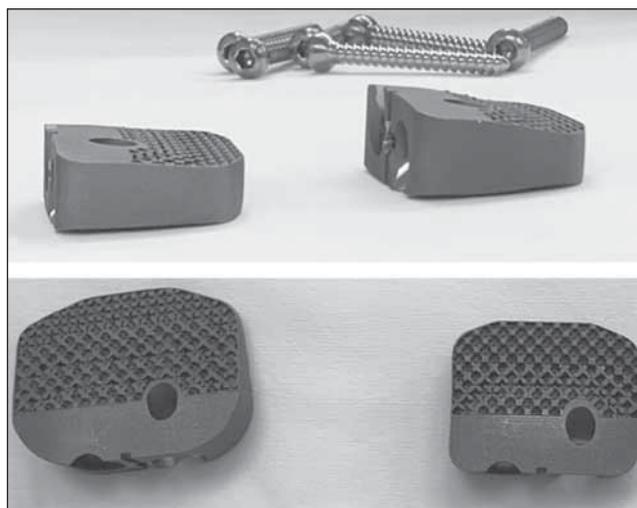


Рис. 3. Индивидуальные кейджи для спондилодеза, изготовленные при помощи 3D-печати (фото А.А. Денисова).

Fig. 3. Individual cages for spinal fusion, manufactured by 3D printing (photo by A.A. Denisov).

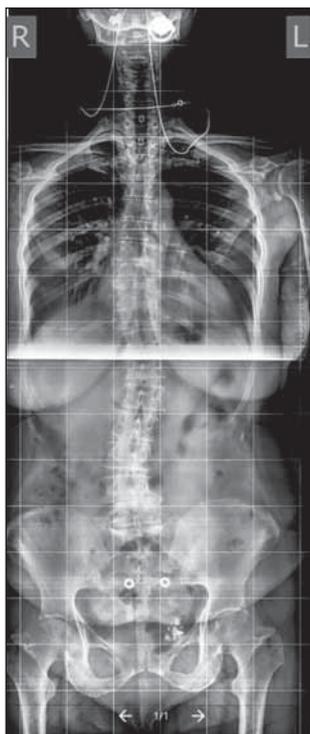


Рис. 4. Спондилограмма пациента с ADS до операции (из [62]).

Fig. 4. Spondylography of an ADS patient's spine before the surgery.



Рис. 5. Спондилограмма пациента с ADS. Выполнены протяженная транспедикулярная фиксация и передний спондилодез индивидуальными имплантатами (из [62]).

Fig. 5. Spondylography of the same ADS patient. Extended transpedicular fixation and anterior spinal fusion are performed with the use of individual implants.

должен вернуться в правильное положение. Отсутствие такого изменения при послеоперационной величине $PT > 25^\circ$ рассматривается как фактор высокого риска сохранения боли в поясничном отделе позвоночника и развития синдрома смежного сегмента.

Выбор уровня спондилодеза

Выбор корректного уровня спондилодеза для коррекции деформации при ADS является ведущим фактором успеха операции. Ниже приводятся общепринятые критерии выбора уровня спондилодеза [63]:

- спондилодез должен охватывать всю дугу деформации (фиксация никогда не останавливается на ротированном позвонке);
- зоны переходного кифоза должны быть включены в зону фиксации;
- сегменты, где присутствует латеральный подвывих ТП, должны быть обязательно зафиксированы;
- области анте-, ретро- и латеролистеза также необходимо включать в зону фиксации;
- предпочтительно горизонтальное (без наклона) положение верхнего уровня фиксации.

Имеется спорный момент относительно проксимального уровня спондилодеза, в частности, следует ли его продлевать до уровня Th10 или ограничиться поясничным отделом. Уровень L1 чаще становится причиной болезни смежного сегмента

пояснично-грудной области. Чтобы не допустить этого, рекомендуется продлевать спондилодез до Th10 в силу большей стабильности из-за истинных ребер. Однако некоторые хирурги утверждают, что независимо от уровня фиксации нельзя избежать болезни смежного сегмента, т.к. это дегенеративный процесс, который невозможно остановить.

K.J. Cho и соавт. [64] сообщают, что протяженность конструкции до уровня Th11 или Th12 приемлема без периоперационных осложнений и удлинения времени операции при условии, что верхний зафиксированный ТП находится над верхним крайним позвонком деформации.

Важно также определить дистальный уровень фиксации металлоконструкции. Дистальный спондилодез обычно доходит до уровня L5, если вершина ADS расположена на уровне L2–4 и имеются дегенеративные изменения МПД L4–5.

Нет сомнений, что продление спондилодеза до крестца должно выполняться у пациентов с патологическими изменениями на уровне L5–S1, такими как стеноз позвоночного канала, спондилолистез и тяжелые дистрофические изменения. Однако имеются разногласия в вопросе, стоит ли продлевать фиксацию, если сегмент L5–S1 выглядит здоровым [21]. Сообщение C.C. Edwards и соавт. [65], что 61% пациентов при фиксации L5 имели дегенеративные изменения, которые привели к нарушению сагиттального баланса и необходимости выполнения повторных операций, получило

подтверждение в работе С.А. Kuhns и соавт. [66]. Таким образом, предпочтительно выполнять спондилодез до уровня S1 у пациентов с сагиттальным дисбалансом, чтобы избежать данных осложнений. Несмотря на преимущество продолжительной фиксации до крестца, наблюдаемая частота осложнений всегда выше. Псевдоартроз, который является наиболее частым осложнением при фиксации сегмента L5–S1, наблюдался в 42% случаев спондилодеза крестца и только в 4% случаев фиксации L5 [66]. Для предотвращения псевдоартроза рекомендуется использовать дополнительную фиксацию в крылья подвздошных костей. Декомпенсация после спондилодеза крестца в практике встречается редко, поэтому восстановление лордоза поясничного отдела позвоночника является критически важным для достижения сагиттального баланса.

ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ХИРУРГИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ

Чрезмерная кровопотеря при оперативных вмешательствах — нередкое явление в хирургии ADS, которое тесно связано с послеоперационными осложнениями, такими как эпидуральная гематома, эмболия легких и дыхательная недостаточность. Протяженный спондилодез и длительность интраоперационного времени связаны с большим объемом кровопотери [67, 68]. Кроме того, повсеместно используемые низкие дозы аспирина для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний осложняют проведение хирургического и медикаментозного гемостаза во время операции. Так, у пациентов, отказавшихся от приема аспирина даже за неделю до операции, дренажная потеря крови будет все равно выше, чем у пациентов, не принимавших данные медикаменты на постоянной основе. Минимизация кровопотери в виде предоперационной заготовки крови, назначения антифибринолитической терапии и переливания крови необходима для уменьшения числа периоперационных осложнений. К числу хирургических методов снижения кровопотери можно отнести применение малоинвазивных техник, например методики XLIF. Однако и у нее имеются некоторые ограничения: так, при вмешательстве в зоне сегмента L5–S1 обзору мешает гребень подвздошной кости, что создает трудности адекватной визуализации.

Факторами поздних осложнений являются нарушение сагиттального баланса, заболевание ФС

и пожилой возраст, что проявляется болезнями смежного сегмента, замедленной консолидацией и стресс-переломами металлоконструкций. Замедленная консолидация чаще всего отмечается на уровне L5–S1 при спондилодезе крестца и в груднопоясничном переходе. Частота возникновения патологии высока, особенно у пожилых пациентов с пояснично-грудным кифозом $>20^\circ$ и гиполордозом поясничного отдела позвоночника. Стресс-переломы металлоконструкций случаются при асептическом расшатывании винтов в дистальном и проксимальном уровнях фиксации, часто при нарушении сагиттального баланса, особенно при использовании протяженного спондилодеза [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимальная хирургическая тактика лечения ADS зависит от возраста и соматического статуса пациента, жалоб, тщательной оценки неврологической картины, ее патоморфологического субстрата, обязательного учета параметров глобального позвоночно-тазового баланса. Нарушение сагиттального баланса довольно часто бывает спутником ADS, и его восстановление является критическим для благоприятного клинического исхода. Высокие уровни PI и PT могут быть отражением декомпенсации данного нарушения из-за недостаточного объема выполненной операции, который должен быть пропорциональным значению PI. Нарушения междискового пространства после установки металлоконструкции могут привести к неоптимальной коррекции лордоза поясничного отдела позвоночника. Поддержка передней колонны при помощи установки межтелового кейджа предпочтительна для предотвращения потери коррекции между ТП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Яриков А.В. — написание статьи, лечение пациентов; Денисов А.А. — написание статьи, лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи; Смирнов И.И. — обзор публикаций по теме статьи; Соснин А.Г. — лечение пациентов; Перльмуттер О.А. — редактирование статьи; Фраерман А.П. — редактирование статьи, концепция и дизайн работы; Санникова Е.В. — анализ литературы, корректура статьи; Масевнин С.В. — перевод, подготовка иллюстраций; Докиш М.Ю. — анализ полученных данных; Долотин Д.Н. — сбор и обработка материала; Симонов А.Е. — лечение пациентов; Калинин А.А. — редактирование ста-

ты, утверждение окончательной версии для публикации. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. Yarikov A.V. — treatment of patients, manuscript writing; Denisov A.A. — treatment of patients, literature review, manuscript writing; Smirnov I.I. — literature review; Sosnin A.G. — treatment of patients; Perlmutter O.A. — manuscript editing; Fraerman A.P. — study concept and design, manuscript editing; Sannikova E.V. — literature analysis, manuscript editing; Masevnin S.V. — transcription, graphical work; Dokish M.Yu. — data analysis; Dolotin D.N. — data collection and processing; Simonov A.E. — treatment of patients; Kalinkin A.A. — manuscript editing and approval for publication. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wegner AM, Prior DM, Klineberg EO. Minimally invasive lateral approach for the management of adult degenerative scoliosis. *Instr Course Lect.* 2017;66:367–377.
2. Байков Е.С., Пелеганчук А.В., Сангинов А.Д., и др. Хирургическая коррекция сагиттального дисбаланса поясничного отдела позвоночника дегенеративного генеза // *Хирургия позвоночника.* 2020. Т. 17, № 2. С. 49–57. [Baykov ES, Peleganchuk AV, Sanginov AD, et al. Surgical correction of sagittal imbalance of the lumbar spine of degenerative genesis. *Spinal surgery.* 2020;17(2):49–57. (In Russ).] doi: 10.14531/ss2020.2.49–57
3. Silva FE, Lenke LG. Adult degenerative scoliosis: Evaluation and management. *Neurosurgical Focus.* 2010;28(3):E1. doi: 10.3171/2010.1.FOCUS09271
4. Васильев А.И. Дегенеративный сколиоз: обзор мировой литературы // *Хирургия позвоночника.* 2016. Т. 13, № 4. С. 56–65. [Vasiliev AI. Degenerative scoliosis: a review of the world literature. *Spinal surgery.* 2016;13(4):56–65. (In Russ).] doi: 10.14531/ss2016.4.56–65
5. Васильев А.И., Байкалов А.А. Минимально-инвазивное хирургическое лечение пациента с дегенеративным поражением поясничного отдела позвоночника на фоне идиопатического сколиоза // *Хирургия позвоночника.* 2014. № 4. С. 128–132. [Vasiliev AI, Baykalov AA. Minimally invasive surgical treatment of a patient with degenerative lesion of the lumbar spine on the background of idiopathic scoliosis. *Spinal surgery.* 2014;(4):128–132. (In Russ).] doi: 10.14531/ss2014.4.128–132
6. Климов В.С., Василенко И.И., Евсюков А.В., и др. Применение технологии LLIF у пациентов с дегенеративным сколиозом поясничного отдела позвоночника: анализ ретроспективной когорты и обзор литературы // *Гений ортопедии.* 2018. Т. 24, № 3. С. 393–403. [Klimov VS, Vasilenko II, Evsyukov AV, et al. Application of LLIF technology in patients with degenerative scoliosis of the lumbar spine: an analysis of a retrospective cohort and a review of the literature. *Genii ortopedii.* 2018;24(3):393–403. (In Russ).] doi: 10.18019/1028-4427-2018-24-3-393-403
7. Климов В.С., Василенко И.И., Евсюков А.В., Халепа Р.В. Применение малоинвазивных технологий у пациентов с дегенеративным сколиозом поясничного отдела позвоночника // *Современные технологии лечения пациентов с травмой опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы: сб. статей научно-практической конференции / под ред. Т.Г. Рукша. Красноярск, 2019. С. 29–33. [Klimov VS, Vasilenko II, Evsyukov AV, Halepa RV. Application of minimally invasive technologies in patients with degenerative scoliosis of the lumbar spine. In: Modern technologies of treatment of patients with trauma of the musculoskeletal system and the central nervous system: Collection of articles of the scientific and practical conference. Ed. by T.G. Ruksha. Krasnoyarsk; 2019. P. 29–33. (In Russ).]*
8. Phillips FM, Isaacs RE, Rodgers WB, et al. Adult degenerative scoliosis treated with XLIF clinical and radiographical results of a prospective multicenter study with 24-month follow-up. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013;38(21):1853–1861. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a43f0b
9. Прудникова О.Г. Хирургия деформаций позвоночника у взрослых: актуальные проблемы и подходы к лечению (обзор литературы) // *Гений ортопедии.* 2015. №4. С. 94–102. [Prudnikova OG. Surgery of spinal deformities in adults: actual problems and approaches to treatment (literature review). *Genii ortopedii.* 2015;4:94–102. (In Russ).] doi: 10.18019/1028-4427-2015-4-94-102
10. Гизатуллин Ш.Х., Битнер С.А., Кристостуров А.С., и др. Минимально-инвазивная эндоскопическая фораминальная декомпрессия при дегенеративном сколиозе взрослых: клиническое наблюдение и обзор литературы // *Хирургия позвоночника.* 2019. Т. 16, № 4. С. 54–62. [Gizatullin SK, Bitner SA, Kristosturov AS, et al. Minimally invasive endoscopic foraminal decompression in adult degenerative scoliosis: clinical observation and literature review. *Spinal surgery.* 2019;16(4):54–62. (In Russ).]
11. Коновалов Н.А., Назаренко А.Г., Асютин Д.С., Мартынова М.А. КТ-навигируемая технология прямого бокового межтелового спондилодеза (DLIF) // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2018. № 3. С. 92–105. [Konovalov NA, Nazarenko AG, Vasyutin DS, Martynova MA. CT-navigable technology of direct lateral interbody fusion (DLIF). *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin.* 2018;(3):92–105. (In Russ).]
12. Albert TJ, Purtill J, Mesa J, et al. Health outcome assessment before and after adult deformity surgery: A prospective study. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20(18):2002–2004; discussion p2005. doi: 10.1097/00007632-199509150-00009
13. Transfeldt EE, Topp R, Mehbood AA, Winter RB. Surgical outcomes of decompression, decompression with limited fusion, and decompression with full curve fusion for degenerative scoliosis with radiculopathy. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;20(35):1872–1875. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181ce63a2
14. DeWald CJ, Stanley T. Instrumentation-related complications of multilevel fusions for adult spinal deformity patients over age 65: Surgical considerations and treatment options in patients

with poor bone quality. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(19 Suppl):S144–151. doi: 10.1097/01.brs.0000236893.65878.39

15. Glassman SD, Dimar JR, Carreon LY. Revision rate after adult deformity surgery. *Spine Deformity*. 2015;3(2):199–203. doi: 10.1016/j.jspd.2014.08.005

16. Yadla S, Maltenfort MG, Ratliff JK, Harrop JS. Adult scoliosis surgery outcomes: a systematic review. *Neurosurgical Focus*. 2010;28(3):E3. doi: 10.3171/2009.12.FOCUS09254

17. Никитин А.С., Гринь А.А. Сочетание дегенеративного стеноза позвоночного канала с деформацией позвоночника на поясничном уровне. Обзор литературы // *Нейрохирургия*. 2018. Т. 20, № 3. С. 91–103. [Nikitin AS, Grin AA. Combination of degenerative spinal canal stenosis with spinal deformity at the lumbar level. Literature review. *Neurosurgery*. 2018;20(3):91–103. (In Russ.)] doi: 10.17650/1683-3295-2018-20-3-91-103

18. Млявях С.Г., Боков А.Е., Алейник А.Я., и др. Открытые и минимально-инвазивные технологии в хирургическом лечении стабильных симптоматических стенозов поясничного отдела позвоночника // *Современные технологии в медицине*. 2019. Т. 11, № 4. С. 135–145. [Mlyavykh SG, Bokov AE, Aleynik AY, et al. Open and minimally invasive technologies in the surgical treatment of stable symptomatic stenoses of the lumbar spine. *Modern technologies in medicine*. 2019;11(4):135–145. (In Russ.)] doi: 10.17691/stm2019.11.4.16

19. Cobb J. Outline for the study of scoliosis. *Instructional Course Lectures*. 1948;5:261–275.

20. Nash CL, Moe JH. A study of vertebral rotation. *J Bone Joint Surg Am*. 1969;51(2):223–229.

21. Крутько А.В., Дурни П., Васильев А.И., Булатов А.В. Минимально-инвазивные технологии в хирургическом лечении дегенеративного поясничного сколиоза взрослых // *Хирургия позвоночника*. 2014. Т. 4. С. 49–56. [Krutko AV, Durni P, Vasiliev AI, Bulatov AV. Minimally invasive technologies in the surgical treatment of degenerative lumbar scoliosis in adults. *Spinal Surgery*. 2014;4:49–56. (In Russ.)]

22. Aebi M. The adult scoliosis. *European Spine Journal*. 2005;14(10):925–948. doi: 10.1007/s00586-005-1053-9

23. Булатов А.В., Климов В.С., Евсюков А.В. Применение дифференцированного подхода при проведении декомпрессиивно-стабилизирующих операций у лиц пожилого и старческого возраста с дегенеративным спондилолистезом поясничного отдела позвоночника // X съезд Ассоциации хирургов-вертебрологов (RASS): материалы съезда. Москва, 2019. С. 29–30. [Bulatov AV, Klimov VS, Evsyukov AV. Application of a differentiated approach in decompression-stabilizing operations in elderly and senile patients with degenerative spondylolisthesis of the lumbar spine. In: X Congress of the Association of Surgeons-Vertebralologists (RASS): Materials of the congress. Moscow; 2019. P. 29–30. (In Russ.)]

24. Булатов А.В., Климов В.С., Евсюков А.В. Хирургическое лечение спондилолистезов низкой степени градации: современное состояние проблемы // *Хирургия позвоночника*. 2016. Т. 13, № 3. С. 68–77. [Bulatov AV, Klimov VS, Evsyukov AV. Surgical treatment of low-grade spondylolistheses: the current state of the problem. *Spinal Surgery*. 2016;13(3):68–77. (In Russ.)] doi: 10.14531/ss2016.3.68-77

25. Крутько А.В., Васильев А.И. Биомеханические и клинико-морфологические особенности у больных дегенеративным сколиозом поясничного отдела позвоночника // Перспективы развития вертебрологии: инновационные технологии в лечении повреждений и заболеваний позвоночника и спинного мозга: материалы IV съезда межрегиональной общественной организации «Ассоциация хирургов-вертебрологов» с международным участием. Новосибирск, 2013. С. 92–95. [Krutko AV, Vasiliev AI. Biomechanical and clinical-morphological features in patients with degenerative scoliosis of the lumbar spine. In: Prospects for the development of vertebralology: innovative technologies in the treatment of injuries and diseases of the spine and spinal cord. Materials of the IV Congress of the Interregional Public organization “Association of Surgeons-Vertebralologists” with international participation. Novosibirsk; 2013. P. 92–95. (In Russ.)]

26. Климов В.С., Василенко И.И., Рябых С.О., и др. Влияние реконструкции сагиттального баланса на результаты лечения пациентов пожилого и старческого возраста с дегенеративным спондилолистезом низкой степени градации: анализ моноцентричной четырехлетней когорты // *Гений ортопедии*. 2020. Т. 26, № 4. С. 555–564. [Klimov VS, Vasilenko II, Ryabykh SO, et al. Influence of sagittal balance reconstruction on the results of treatment of elderly and senile patients with low-grade degenerative spondylolisthesis: an analysis of a monocentric four-year cohort. *Genii ortopedii*. 2020;26(4):555–564. (In Russ.)] doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-4-555-564

27. Nikitin AS, Grin AA. Combination of degenerative lumbar spinal stenosis and spinal deformity. Literature review. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2018;20(3):91–103. doi: 10.17650/1683-3295-2018-20-3-91-103

28. Антонов Г.И., Мануковский В.А., Иванов И.И. Сагиттальный тазовопозвоночный баланс в хирургии дегенеративного поясничного спинального стеноза // *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2017. Т. 9, № S. С. 19. [Antonov GI, Manukovsky VA, Ivanov II. Sagittal pelvic-vertebral balance in the surgery of degenerative lumbar spinal stenosis. *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov*. 2017;9(S):19. (In Russ.)]

29. Антонов Г.И., Мануковский В.А., Иванов И.И., Кинякин В.Н. Возможности минимально-инвазивной коррекции дегенеративного сколиоза // *Нейрохирургия*. 2016. № 1. С. 107–108. [Antonov GI, Manukovsky VA, Ivanov II, Kinyakin VN. Possibilities of minimally invasive correction of degenerative scoliosis. *Neurosurgery*. 2016;(1):107–108. (In Russ.)]

30. Климов В.С., Василенко И.И., Евсюков А.В., Амелина Е.В. Влияние параметров сагиттального баланса на качество жизни у пациентов пожилого и старческого возраста, оперированных по поводу дегенеративного стеноза поясничного отдела позвоночника // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2017. Т. 81, № 2. С. 56–66. [Klimov VS, Vasilenko II, Evsyukov AV, Amelina EV. Influence of sagittal balance parameters on the quality of life in elderly and senile patients operated on for degenerative stenosis of the lumbar spine. *Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 2017;81(2):56–66. (In Russ.)] doi: 10.17116/neiro201781256-66

31. Simmons ED. Surgical treatment of patients with lumbar spinal stenosis with associated scoliosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;384:45–53. doi: 10.1097/00003086-200103000-00007

32. Simmons ED, Simmons EH. Spinal stenosis with scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992;17(6 Suppl):S117–120. doi: 10.1097/00007632-199206001-00009

33. Ploumis A, Transfeldt EE, Denis F. Degenerative lumbar scoliosis associated with spinal stenosis. *Spine J*. 2007;7(4):428–436. doi: 10.1016/j.spinee.2006.07.015

34. Faldini C, Pagkrati S, Grandi G, et al. Degenerative lumbar scoliosis: features and surgical treatment. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2006;2(7):67–71. doi: 10.1007/s10195-006-0123-z

35. Faldini C. Le scoliosi degenerative. *Timeo*; 2009.

36. Lowe T, Berven SH, Schwab FJ, Bridwell KH. The SRS classification for adult spinal deformity: Building on the King, Moe and Lenke classification systems. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(19 Suppl):S119–125. doi: 10.1097/01.brs.0000232709.48446.be

37. King HA, Moe JH, Bradford DS, Winter RB. The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1983;65(9):1302–1313.

38. Lenke LG. The lenke classification system of operative adolescent idiopathic scoliosis. *Neurosurg Clin N Am*. 2007;18(2):199–206. doi: 10.1016/j.nec.2007.02.006

39. Schwab F, El-Fegoun AB, Gamez L, et al. A lumbar classification of scoliosis in the adult patient: Preliminary approach. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(14):1670–1673. doi: 10.1097/01.brs.0000170293.81234.f0

40. Schwab F, Lafage V, Farcy JP, et al. Surgical rates and operative outcome analysis in thoracolumbar and lumbar major adult scoliosis: application of the new adult deformity classification. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(24):2723–2730. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815a58f2

41. Schwab F, Ungar B, Blondel B, et al. Scoliosis research society-schwab adult spinal deformity classification: A validation study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(20):1790. doi: 10.1097/BRS.0b013e318260d8e4
42. Smith JS, Kasliwal MK, Crawford A, et al. Outcomes, expectations, and complications overview for the surgical treatment of adult and pediatric spinal deformity. *Spine Deformity*. 2012;1(1):4–14. doi: 10.1016/j.jspd.2012.04.011
43. Гринь А.А., Никитин А.С., Юсупов С.Э. Хирургическая тактика лечения стеноза позвоночного канала на поясничном уровне у пациентов пожилого и старческого возраста // *Нейрохирургия*. 2020. Т. 22, № 1. С. 93–102. [Grin AA, Nikitin AS, Yusupov SE. Surgical tactics of treatment of spinal canal stenosis at the lumbar level in elderly and senile patients. *Neurosurgery*. 2020;22(1):93–102. (In Russ).] doi: 10.17650/1683-3295-2020-22-1-93-102
44. Климов В.С., Халепа Р.В., Амелина Е.В., и др. Влияние сочетанной патологии на результаты хирургического лечения пациентов пожилого и старческого возраста с дегенеративным стенозом позвоночного канала на поясничном уровне // *Хирургия позвоночника*. 2020. Т. 17, № 2. С. 31–42. [Klimov VS, Halepa RV, Amelina EV, et al. Influence of combined pathology on the results of surgical treatment of elderly and senile patients with degenerative spinal canal stenosis at the lumbar level. *Spinal Surgery*. 2020;17(2):31–42. (In Russ).]
45. Климов В.С., Василенко И.И., Евсюков А.В. Анализ результатов этапной коррекции тяжелых дегенеративных деформаций поясничного отдела позвоночника у пациентов пожилого и старческого возраста // X съезд Ассоциации хирургов-вертебрологов (RASS): материалы съезда. Москва, 2019. С. 62–63. [Klimov VS, Vasilenko II, Evsyukov AV. Analysis of the results of stage-by-stage correction of severe degenerative deformities of the lumbar spine in elderly and senile patients. In: X Congress of the Association of Surgeons-Vertebrologists (RASS): Materials of the congress. Moscow; 2019. P. 62–63. (In Russ).]
46. Glassman SD, Bridwell K, Dimar JR, et al. The impact of positive sagittal balance in adult spinal deformity. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(18):2024–2029. doi: 10.1097/01.brs.0000179086.30449.96
47. Крутько А.В., Васильев А.И. Зависимость клинических проявлений от биомеханических параметров у больных дегенеративным сколиозом поясничного отдела позвоночника // *Вертебрология — проблемы, поиски, решения: сборник работ Всероссийской научно-практической конференции и конференции молодых ученых*. Москва, 2016. С. 109–112. [Krutko AV, Vasiliev AI. Dependence of clinical manifestations on biomechanical parameters in patients with degenerative scoliosis of the lumbar spine. In: *Vertebrology — problems, searches, solutions: Collection of works of the All-Russian Scientific and Practical Conference and Conference of Young Scientists*. Moscow; 2016. P. 109–112. (In Russ).]
48. Cho KJ, Suk SI, Park SR, et al. Risk factors of sagittal decompensation after long posterior instrumentation and fusion for degenerative lumbar scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(17):1595–601. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181bdad89
49. Schwab FJ, Blondel B, Bess S, et al. Radiographical spinopelvic parameters and disability in the setting of adult spinal deformity: A prospective multicenter analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(13):E803–812. doi: 10.1097/BRS.0b013e318292b7b9
50. Козлов Д.М., Крутько А.В., Колотов Е.Б., Ахметьянов Ш.А. Отдаленные результаты хирургического лечения дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника у пациентов старше 60 лет // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2011. Т. 75, № 3. С. 57–61. [Kozlov DM, Krutko AV, Kolotov EB, Akhmetyanov SA. Long-term results of surgical treatment of degenerative diseases of the lumbar spine in patients older than 60 years. *Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 2011;75(3):57–61. (In Russ).]
51. Bradford DS, Tay BK, Hu SS. Adult scoliosis: Surgical indications, operative management, complications, and outcomes. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999;24(24):2617–2629. doi: 10.1097/00007632-199912150-00009
52. Marchesi DG, Aebi M. Pedicle fixation devices in the treatment of adult lumbar scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992;17(8 Suppl):S304–309. doi: 10.1097/00007632-199208001-00016
53. Akbarnia BA, Ogilvie JW, Hammerberg KW. Debate: Degenerative scoliosis — to operate or not to operate. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(19 Suppl):S195–201. doi: 10.1097/01.brs.0000234732.43489.0f
54. Irmola TM, Häkkinen A, Järvenpää S, et al. Reoperation rates following instrumented lumbar spine fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018;43(4):295–301. doi: 10.1097/BRS.0000000000002291
55. Vaccaro AR, Ball ST. Indications for instrumentation in degenerative lumbar spinal disorders. *Orthopedics*. 2000;23(3):260–271; quiz 272-3.
56. Minamide A, Yoshida M, Iwahashi H, et al. Minimally invasive decompression surgery for lumbar spinal stenosis with degenerative scoliosis: predictive factors of radiographic and clinical outcomes. *J Orthop Sci*. 2017;22(3):377–383. doi: 10.1016/j.jos.2016.12.022
57. Telfeian AE, Oyelese A, Fridley J, Gokaslan ZL. Transforaminal endoscopic decompression in the setting of lateral lumbar spondylolisthesis. *World Neurosurg*. 2018;117:321–325. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.106
58. Млявых С.Г., Боков А.Е., Алейник А.Я., Яшин К.С. Сравнение результатов минимально инвазивных и открытых хирургических технологий у пациентов с симптоматическим стенозом поясничного отдела позвоночника на фоне сколиотической деформации // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2019. № 4. С. 33–42. [Mlyavykh SG, Bokov AE, Aleynik AY, Yashin KS. Comparison of the results of minimally invasive and open surgical technologies in patients with symptomatic stenosis of the lumbar spine against the background of scoliotic deformity. *Bulletin of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov*. 2019;(4):33–42. (In Russ).] doi: 10.17116/vto201904133
59. Cho KJ, Suk SI, Park SR, et al. Short fusion versus long fusion for degenerative lumbar scoliosis. *Eur Spine J*. 2008;17(5):650–656. doi: 10.1007/s00586-008-0615-z
60. Wang G. Surgical treatments for degenerative lumbar scoliosis: a meta-analysis. *Eur Spine J*. 2015;24(8):1792–1799. doi: 10.1007/s00586-015-3942-x
61. Wong E, Altaf F, Oh LJ, Gray RJ. Adult degenerative lumbar scoliosis. *Orthopedics*. 2017;40(6):e930–e939. doi: 10.3928/01477447-20170606-02
62. Denisov AA, Ptashnikov DA, Mikhaylov DA, et al. Individual lordotic cages implantation and radiographic evaluation of segmental and lumbar lordosis correction for patients with adult degenerative scoliosis. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2020;26(2):71–78. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-2-71-78
63. Gupta MC. Degenerative scoliosis: options for surgical management. *Orthop Clin North Am*. 2003;34(2):269–279. doi: 10.1016/s0030-5898(03)00029-4
64. Cho KJ, Kim KT, Kim WJ, et al. Pedicle subtraction osteotomy in elderly patients with degenerative sagittal imbalance. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(24):E1561–1566. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a63c29
65. Edwards CC, Bridwell KH, Patel A, et al. Thoracolumbar deformity arthrodesis to L5 in adults: The fate of the L5–S1 disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(18):2122–2131. doi: 10.1097/01.BRS.0000084266.37210.85
66. Kuhns CA, Bridwell KH, Lenke LG, et al. Thoracolumbar deformity arthrodesis stopping at L5 fate of the L5–S1 disc, minimum 5-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(24):2771–2776. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815a7ece
67. Cho KJ, Suk SI, Park SR, et al. Complications in posterior fusion and instrumentation for degenerative lumbar scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;20(32):2232–2237. doi: 10.1097/BRS.0b013e31814b2d3c
68. Chrastil J, Patel AA. Complications associated with posterior and transforaminal lumbar interbody fusion. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20(5):283–291. doi: 10.5435/JAAOS-20-05-283

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Яриков Антон Викторович, к.м.н.;
адрес: Российская Федерация, 603001, Нижний
Новгород, наб. Нижне-Волжская, д. 2;
e-mail: anton-yarikov@mail.ru; eLibrary SPIN: 8151-2292;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4437-4480>

Соавторы:

Денисов Антон Андреевич;
e-mail: denisov1993@gmail.com; eLibrary SPIN: 7505-7491;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9178-8715>

Смирнов Игорь Игоревич;
e-mail: igorev_19931993@mail.ru; eLibrary SPIN: 6390-0872;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1766-9515>

Калинкин Александр Александрович, к.м.н.;
e-mail: aleksandr_kalinkin27@mail.ru;
eLibrary SPIN: 9919-5834;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0720-4850>

Долотин Денис Николаевич;
e-mail: d.dolotin@mail.ru; eLibrary SPIN: 1716-6880;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0430-6595>

Масевнин Сергей Владимирович, к.м.н.;
e-mail: drmasevnin@gmail.com; eLibrary SPIN: 5505-2641;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3879-4550>

Докиш Михаил Юрьевич, к.м.н.;
e-mail: dokish@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9191-1787>

Перльмуттер Ольга Александровна, д.м.н.,
профессор; e-mail: oaperlmutter@mail.ru;
eLibrary SPIN: 1243-9601;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2894-4110>

Соснин Андрей Геннадьевич, к.м.н.;
e-mail: sosdoc@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6493-2303;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7912-3756>

Фраерман Александр Петрович, д.м.н., профессор;
e-mail: operacii39@mail.ru; eLibrary SPIN: 2974-3349;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2221-2042>

Симонов Александр Евгеньевич, к.м.н.;
e-mail: asimo@ya.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7892-4893>

Санникова Екатерина Витальевна, к.м.н.,
e-mail: sannikovaekaterina@rambler.ru;
eLibrary SPIN: 2715-4820;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9171-1697>

AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

Anton V. Yarikov, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 2, nab. Nizhne-Volzhskaya, 603001,
Nizhny Novgorod, Russia; e-mail: anton-yarikov@mail.ru;
eLibrary SPIN: 8151-2292;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4437-4480>

Co-authors:

Anton A. Denisov;
e-mail: denisov1993@gmail.com; eLibrary SPIN: 7505-7491;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9178-8715>

Igor I. Smirnov;
e-mail: igorev_19931993@mail.ru; eLibrary SPIN: 6390-0872;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1766-9515>

Alexandr A. Kalinkin, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: aleksandr_kalinkin27@mail.ru;
eLibrary SPIN: 9919-5834;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0720-4850>

Denis N. Dolotin; e-mail: d.dolotin@mail.ru;
eLibrary SPIN: 1716-6880;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0430-6595>

Sergey V. Masevnin, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: drmasevnin@gmail.com; eLibrary SPIN: 5505-2641;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3879-4550>

Michail Y. Dokish, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: dokish@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9191-1787>

Olga A. Perlmutter, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
e-mail: oaperlmutter@mail.ru;
eLibrary SPIN: 1243-9601;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2894-4110>

Andrey G. Sosnin, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: sosdoc@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6493-2303;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7912-3756>

Alexandr P. Fraerman, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
e-mail: operacii39@mail.ru; eLibrary SPIN: 2974-3349;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3486-6124>

Alexandr E. Simonov, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: asimo@ya.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7892-4893>

Ekaterina V. Sannikova, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: sannikovaekaterina@rambler.ru;
eLibrary SPIN: 2715-4820;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9171-1697>

ТОМОСИНТЕЗ В ПЕДИАТРИИ: РЕТРОСПЕКТИВА ПРИМЕНЕНИЯ В МИРОВОЙ ПРАКТИКЕ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

© Х.Ю. Симоновская¹, Н.А. Шолохова^{1,2}, О.В. Зайцева¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

² Детская городская клиническая больница Святого Владимира, Москва, Российская Федерация

Томосинтез — современная эффективная и информативная методика низкодозовой рентгенологической диагностики, позволяющая получать значительное количество послойных снимков с последующей объемной реконструкцией изображения. Использование томосинтеза обеспечивает одновременное обследование большой анатомической зоны без потери качества изображений и диагностику трудновизуализируемых патологических изменений, не определяемых при цифровой рентгенографии. Авторы посвятили обзор вопросам совершенствования низкодозовых вариантов визуализации в лучевой диагностике и представили собственный опыт использования метода томосинтеза в диагностике внебольничной пневмонии у детей.

Ключевые слова: цифровой томосинтез; заболевания костей и суставов; заболевания легких; внебольничная пневмония.

Для цитирования: Симоновская Х.Ю., Шолохова Н.А., Зайцева О.В. Томосинтез в педиатрии: ретроспектива применения в мировой практике и собственные данные. *Клиническая практика.* 2021;12(3):104–111. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract77802>

Поступила 11.08.2021

Принята 30.08.2021

Опубликована 19.09.2021

TOMOSYNTHESIS IN PEDIATRICS: A RETROSPECTIVE OF ITS APPLICATION IN THE WORLD PRACTICE AND OWN DATA

© H.Y. Simonovskaya¹, N.A. Sholohova^{1,2}, O.V. Zaytseva¹

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

² Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir, Moscow, Russian Federation

Tomosynthesis is a modern effective and informative method of low-dose X-ray diagnostics, which allows obtaining a significant number of layered images with the subsequent volumetric image reconstruction. The use of tomosynthesis provides a one-time examination of a large anatomical area without loss of the image quality and diagnostics of difficult-to-visualize pathological changes that are not detected by digital radiography. The article presents an overview of the problem of improving low-dose imaging options in the radiation diagnostics, as well as the authors' own data on the use of tomosynthesis for the diagnosis of community-acquired pneumonia in children.

Keywords: digital tomosynthesis; bones and joints diseases; lung diseases; common acquired pneumonia.

For citation: Simonovskaya HY, Sholohova NA, Zaytseva OV. Tomosynthesis in Pediatrics: A Retrospective of its Application in World Practice and Own Data. *Journal of Clinical Practice.* 2021;12(3):104–111. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract77802>

Submitted 11.08.2021

Revised 30.08.2021

Published 19.09.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Лучевые методы обследования, в первую очередь рентгенография органов грудной клетки (ОГК), до настоящего времени удерживают статус золотого стандарта в диагностике широкого спектра патологических состояний, в том числе заболеваний

опорно-двигательной системы и внебольничной пневмонии. Согласно современным данным, 51,6% детей и подростков с тяжелым течением пневмонии при госпитализации имеют рентгеннегативное патологическое состояние [1], что обосновывает целесообразность дальнейшего совершенствова-

ния методик диагностики этого заболевания, в том числе путем внедрения новых, более эффективных вариантов исследования ОГК. К одной из таких методик следует отнести томосинтез.

Физические феномены, на которых базируются применяемые в настоящее время методы лучевой диагностики, известны медицине уже более 40 лет, однако до сих пор не достигнуто межэкспертное согласие по проблеме наиболее рационального их использования в решении повседневных диагностических задач в различных областях педиатрии. В ходе непрерывного совершенствования службы лучевой диагностики в нашей стране принцип «от простого к сложному» (подразумевающий постепенный переход от доступных и технически менее сложных исследований к более затратным и трудоемким) уступает место гибкой алгоритмизации обследования с опорой на синдромальные критерии. Указанный тренд способствует сокращению продолжительности диагностики и минимизации лучевой нагрузки на пациентов. В современных реалиях острая потребность в алгоритмизации диагностического этапа медицинской помощи связана в том числе с эпидемиологическими и ресурсными ограничениями, вызванными пандемией COVID-19.

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИКИ ТОМОСИНТЕЗА

Для проекционных лучевых снимков (при рентгенографии, рентгеноскопии, плоскостной сцинтиграфии, ангиографии) характерен так называемый суммационный эффект, представляющий собой наложение изображений, относящихся к тканям, расположенным вдоль пучка рентгеновского излучения. При этом на снимке в любой проекции область клинического интереса может оказаться частично перекрытой тенями рядом расположенных органов, что затрудняет визуализацию патологических изменений, маскируя их за рентгенографической тенью других органов. Более широкое применение методики томосинтеза, позволяющей получить послойное изображение и тем самым выполнить реконструкцию исследуемой области, способно во многом решить данную проблему [2, 3]. Методика позволяет единовременно обследовать обширную анатомическую зону без снижения качества получаемых изображений, а также изучать трудно определяемые при цифровой рентгенографии патологические изменения. В определенных клинических ситуациях такой подход дает возможность получить необходимые данные без приме-

ния мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), благодаря чему лучевая нагрузка может быть снижена, по данным разных исследовательских групп, в 7–10 раз [4, 5].

В большинстве современных цифровых стационарных рентгеновских аппаратов отечественного и зарубежного производства уже предусмотрена возможность создания серии томограмм и компьютерной реконструкции изображения исследуемой зоны [6, 7]. Методика томосинтеза доказала свою эффективность в диагностике заболеваний костно-суставной системы [8] и ОГК [4, 8]. Исследования, касающиеся применения методики в пульмонологической практике, сфокусированы преимущественно на ранней диагностике очаговых изменений [9, 10], интерстициальных болезней легких [11], в том числе туберкулеза [12], пневмоний (в том числе развившихся на фоне COVID-19) [13–16], а также визуализации патологических изменений при хронических процессах (хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз и др.). Однако при обследовании детей и подростков томосинтез до сих пор применяют довольно узко.

ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТОМОСИНТЕЗА

Среди ключевых преимуществ томосинтеза над альтернативными вариантами лучевой диагностики (например, МСКТ) следует упомянуть значимое сокращение лучевой нагрузки, что важно при обследовании детей, особенно при динамическом контроле эффективности терапии.

K. Vult von Steyern и соавт. [17] применили томосинтез в ходе обследования детей с очаговыми процессами в легких (38 с муковисцидозом и 36 с узловыми новообразованиями) определили усредненную эффективную дозу: так, в 169 исследованиях в заднепередней и 17 в переднезадней проекциях средняя эффективная доза не превышала 0,17 мЗв. Для педиатрической практики авторы предложили упрощенную схему пересчета лучевой нагрузки с ориентацией на возраст ребенка:

- 8–10 лет — 0,6 мЗв;
- 11–14 лет — 0,4 мЗв;
- 15–17 лет — 0,3 мЗв.

При использовании указанных упрощенных схем расчетная средняя эффективная доза не превышала 0,15 мЗв, а погрешность была определена как незначительная.

A. Blum и соавт. [18] подтвердили, что эффективная доза, получаемая пациентом при выполнении

томосинтеза, превышает свойственный цифровой рентгенографии показатель не более чем в 2–3 раза. Ранее выполненные работы демонстрируют перспективы дальнейшего снижения лучевой нагрузки и подтверждают, что значимой потери качества изображения при этом не происходит [19, 20]. Эти сведения ценны при сравнении диагностической значимости методики и новых протоколов МСКТ с минимальной дозой: так, использование томосинтеза для оценки успешности реабилитации запястья после травмы обеспечило почти 28-кратное снижение лучевой нагрузки на пациента [21].

Важным практическим нюансом следует считать возможность выполнения исследования у детей в положении стоя или лежа в зависимости от возраста, исследуемой области, тяжести состояния пациента и индивидуальных особенностей здоровья. Позвоночник и ОГК (в том числе при необходимости выполнения функциональных проб) предпочтительно исследовать в вертикальном положении, а для томосинтеза костей конечностей наиболее информативно положение лежа на спине [3].

ВОЗМОЖНОСТИ ТОМОСИНТЕЗА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ КОСТЕЙ И СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ

Ценность методики томосинтеза наиболее очевидна при диагностике заболеваний костно-мышечной системы, особенно при нарушениях соотношений между шейными позвонками. Например, рентгенологическая верификация ротационного подвывиха C1–C2 у пациентов раннего возраста серьезно усложняется необходимостью специальной укладки и фиксации пациента (в положении с открытым ртом), что позволяет отчасти устранить суммационный эффект. Проведение функциональных проб предполагает выполнение серии снимков в различных проекциях. В то же время при томосинтезе можно рассчитывать на четкое определение патологических изменений в области C1–C2 при изучении серии томограмм, при этом укладки пациента с открытым ртом не требуется [7].

Высокое качество визуализации костно-трахекулярного аппарата при томосинтезе позволяет описывать даже минимальные статические и структурные изменения позвоночного столба. Для информативного исследования поясничного и грудного отделов позвоночника оптимально выполнение томосинтеза в боковой проекции.

Возможность объемной реконструкции костных структур стопы и кисти на фоне незавершенной оссификации скелета у детей имеет большую ценность в педиатрической травматологии и ортопедии, поскольку позволяет учитывать при оценке статуса пациента широкую вариабельность возрастной нормы минерализации. Во многих случаях томосинтез позволяет получить необходимые данные при обследовании детей и подростков с подозрением на доброкачественные опухоли костных и хрящевых структур [7]. Преимущества томосинтеза над проекционными методиками лучевой диагностики становятся максимально очевидны, если область исследования содержит несъемные металлосодержащие или рентгеноконтрастные элементы (имплантаты, спицы, пластины, скобы, аппараты внешней фиксации, кардиовертеры-дефибрилляторы и др.) [18].

ВОЗМОЖНОСТИ ТОМОСИНТЕЗА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

При изучении патологических изменений в ОГК, верификация которых при рентгенографии может быть затруднена вследствие суммационного эффекта, методом выбора признана МСКТ, позволяющая оценивать различные изменения костных структур, органов средостения, тканей легких и плевральной полости. Однако применение данной диагностической стратегии в ряде случаев ограничено сравнительно высокой лучевой нагрузкой [22] и необходимостью седации у пациентов раннего возраста с целью обеспечения неподвижного положения в момент исследования. В то же время томосинтез позволяет достаточно эффективно обследовать область поражения, в том числе на фоне малоамплитудной двигательной активности бодрствующего пациента [23], что имеет большое значение для результативности диагностики у детей раннего возраста, не поддерживающих вербальную коммуникацию или находящихся в тяжелом состоянии, т.е. не способных произвольно задержать дыхание на время исследования.

Тени мышц, а также сосков и долек молочных желез уменьшают прозрачность легочных полей и в ходе наложения теней способны имитировать те или иные патологические процессы при рентгенографии ОГК в прямой проекции. В случае томосинтеза эти структуры практически не влияют на качество визуализации легочной ткани и органов средостения. С учетом существенных различий

в размере и маммографической плотности молочных желез методика томосинтеза может обеспечить значимое преимущество при обследовании ОГК у пациенток подросткового возраста [5].

Диагностическая ценность томосинтеза для верификации интерстициальных болезней легких значимо выше, чем при рентгенографии ОГК ($p < 0,05$). В ходе контролируемого исследования Т. Круатак и соавт. [11] было подтверждено, что чувствительность томосинтеза в определении этой группы нозологий составляет 83,3%, а отрицательная прогностическая ценность достигает 89% (при цифровой рентгенографии показатель составил 43,9 и 70,9% соответственно). Таким образом, достоверность диагноза, сформулированного с опорой на результаты томосинтеза, значительно выше, чем при рентгенографии ($p < 0,001$). По мнению авторов работы, преимущества томосинтеза перед рентгенографией позволяют рекомендовать методику для первичного обследования пациентов с подозрением на интерстициальные болезни легких [11, 24].

В отечественных клинических рекомендациях, посвященных тактике обследования пациентов с внебольничной пневмонией [14], указано, что рентгенологическая картина внебольничной пневмонии у отдельных пациентов нетипична, а клинические проявления, напоминающие пневмонию, могут быть обусловлены иными патологическими процессами. В подобных случаях авторы документа называют полезным использование других методов лучевой диагностики [14]. При обследовании детей, особенно пациентов раннего возраста, такой альтернативой наряду с ультразвуком и МСКТ может стать томосинтез ОГК.

В публикации Н.Н. Боголеповой и соавт. [16] показано, что информативность томосинтеза при обследовании детей превышает таковую для цифровой рентгенографии и линейной томографии, однако несколько уступает МСКТ. При этом доза облучения при томосинтезе невелика и сопоставима с рентгенографией ОГК в боковой проекции, что подтверждает преимущества применения методики для обследования детей и подростков.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОМОСИНТЕЗА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

В ходе исследования с участием 120 пациентов детского и подросткового возраста было выполнено дифференцированное изучение результатов об-

следования пациентов двух групп — раннего возраста и 3–18 лет.

В выборке пациентов раннего возраста доля совпадений диагноза внебольничной пневмонии по итогам томосинтеза ОГК в сравнении с цифровой рентгенографией ОГК в прямой проекции составила 50%. Диагноз внебольничной пневмонии, сформулированный по итогам рентгенографии, не подтвердился при изучении серии снимков, полученных при томосинтезе, у 20%. Несмотря на стандартизацию условий томосинтеза, доля неинформативных исследований, в том числе ввиду обилия артефактов от движения и дыхания (плача) пациента, неудовлетворительной визуализации легочной ткани и других структур ОГК, составила 30%. Предположительно, причинами недостаточной эффективности томосинтеза ОГК у детей раннего возраста стали обусловленные возрастом анатомо-физиологические особенности, а именно невозможность задержать дыхание и не двигаться во время исследования. Полученные данные позволяют говорить о том, что применение томосинтеза ОГК для уточняющего лучевого обследования после рентгенографии ОГК при наличии альтернативы в виде МСКТ нецелесообразно у детей младше 3 лет ввиду недостаточной эффективности. В то же время методика, позволившая получить 70% информативных серий томограмм, может быть рекомендована для обследования детей раннего возраста (в том числе находящихся в тяжелом состоянии), особенно если по состоянию здоровья им не показана седация, необходимая для проведения МСКТ ОГК.

В выборке пациентов группы 3–18 лет было проведено сопоставление ряда рентгеносемиотических признаков внебольничной пневмонии (затемнение в пределах анатомических границ, фокусная тень, очаговая тень, характеристики сосудисто-интерстициального рисунка, деструкция, реакция плевры, реакция лимфоузлов) при различных методиках лучевого обследования. Отдельно был проведен анализ параметра совпадения заключений томосинтеза и рентгенографии, в качестве эталонной методики были взяты результаты МСКТ.

По большинству рентгеносемиотических показателей и статистических критериев (точность, чувствительность, специфичность), проанализированных в исследовании, томосинтез ОГК достоверно превосходил стандартную рентгенографию в диагностике внебольничной пневмонии у детей и подростков старше 3 лет, однако для параметра «точность» различия не были статистически зна-

чимы. Указанный результат доказывает целесообразность включения томосинтеза ОГК в прямой проекции в алгоритм дополнительного лучевого обследования пациентов с внебольничной пневмонией старше 3 лет (после рентгенографии в прямой проекции вместо рентгенографии в боковой проекции). Указанное усовершенствование диагностического подхода позволит значительно (в 2,24 раза) снизить потребность в МСКТ для уточняющей визуализации патологических изменений в ОГК при внебольничной пневмонии.

При изучении рентгеносемиотических признаков методика томосинтеза ОГК позволила получить дополнительные данные по сравнению с рентгенографией у 25% обследованных, а при оценке совпадения заключений параметр составил 50,8%. Усредненный показатель «избыточность МСКТ» для всех изученных рентгеносемиотических признаков составил 23,8%. Полученные данные подтверждают вывод о том, что внедрение томосинтеза ОГК в алгоритм диагностики внебольничной пневмонии у детей и подростков может способствовать значимому (в 2,24 раза) снижению потребности в МСКТ у детей и подростков.

ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ АЛГОРИТМОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ ТОМОСИНТЕЗА В ПЕДИАТРИЧЕСКУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Наблюдательное исследование, в рамках которого были изучены результаты работы отделения

торакальной радиологии многопрофильного детского стационара, позволило установить, что томосинтез может стать частичной альтернативой менее информативной цифровой рентгенографии и высокодозовой МСКТ [25]. Авторы работы пришли к выводу, что рациональное внедрение томосинтеза в схемы диагностики снизит необходимость назначения цифровой рентгенографии более чем на 20% (преимущественно путем уменьшения доли снимков в боковой проекции) и МСКТ — на 25%. Широкое использование томосинтеза при исследовании ОГК у пациентов детского возраста (после анализа результатов ранее выполненной рентгенографии в прямой проекции) может обеспечить клинициста нужными сведениями (рис. 1–3) и способствовать снижению потребности в назначении МСКТ на 70–80% [22, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы и собственный опыт авторов показали, что методика томосинтеза обладает достоверно более высокой чувствительностью (93 против 82,6%), специфичностью (95,4 против 81,9%) и точностью (95,1 против 87,4%) по сравнению со стандартной цифровой рентгенографией в диагностике внебольничной пневмонии у детей старше 3 лет и подростков. Томосинтез позволяет своевременно и четко диагностировать либо уточнить характер патологических изменений в опорно-двигательной системе или ОГК у детей старше 3 лет без необходимости седации и использования высокодозовых и дорогостоящих методик обследования.

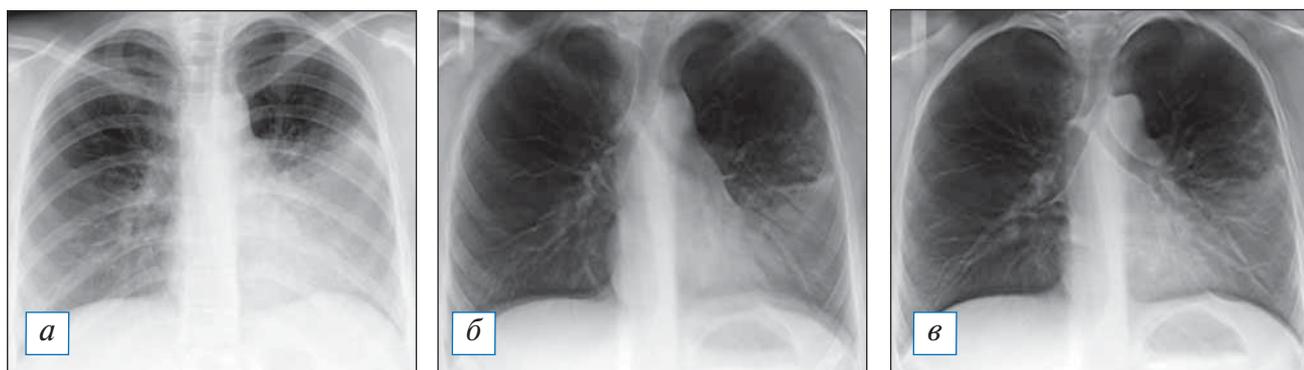


Рис. 1. Результаты лучевого обследования пациентки К., 16 лет, на 6-е сут заболевания. Первично рентгенографически (а) диагностирована верхнедолевая пневмония. По результатам томосинтеза (б, в), выполненного также на 6-е сут заболевания, зона затемнения захватывает всю нижнюю долю левого легкого; подозрение на формирование деструктивных очагов в сегментах 4 и 5 слева стало поводом для пересмотра (расширения) схемы эмпирической антибактериальной терапии.

Fig. 1. Results of X-ray examination of the patient K., 16 years old, 6th day of the onset of disease. Primary radiographically was diagnosed upper lobe pneumonia (a). According to the results of tomosynthesis (б, в), also performed on the 6th day of the disease, the zone of the blackout captures the entire lower lobe of the left lung; destructive foci in segments 4 and 5 of the left lung (under suspicion). These data were the reasons for the revision (expansion) of the empirical antibacterial therapy.

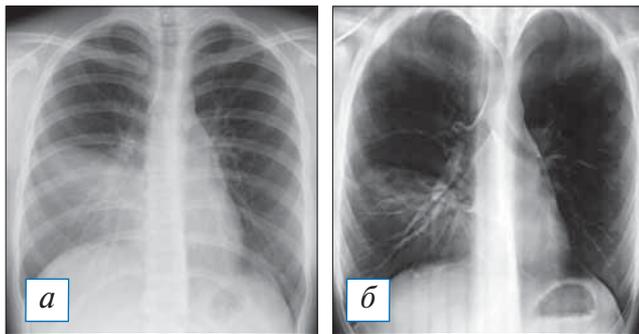


Рис. 2. Результаты лучевого обследования пациентки А., 16 лет. При рентгенографии (а) на 4-е сут заболевания диагностирована нижнедолевая пневмония справа. В ходе томосинтеза (б) визуализированы очаги деструкции в виде округлых очагов просветления в нижней и средней доле справа, число, размер и локализация которых были впоследствии подтверждены методом мультиспиральной компьютерной томографии.

Fig. 2. Results of the X-ray examination of the patient A., 16 years old. Radiographically on the 4th day of the onset of disease was diagnosed lower lobe pneumonia on the right (a). During tomosynthesis (b), foci of destruction were visualized round foci of enlightenment in the lower and middle lobes on the right lung. The number, size and localization of which were confirmed by multispiral computed tomography later.

Процедура томосинтеза относится к высокотехнологичным, в связи с чем требует несколько большего времени на исследование, чем скрининговые методы. Очевидно, что ее применение более целесообразно в качестве дополнительного метода для уточнения первично-неоднозначных рентгенологических данных.

Перспективность методики предполагает продолжение работы по сбору данных доказательной медицины, обосновывающих целесообразность внедрения томосинтеза в практику, в том числе в педиатрическую.



Рис. 3. Результаты проведенного в сопоставимые сроки лучевого обследования пациента Д., 1 год 8 мес, с субтотальной правосторонней деструктивной пневмонией: а — рентгенография; б — томосинтез; в — мультиспиральная компьютерная томография.

Fig. 3. Results of the different examination in comparable periods of the patient D., 1 year 8 months, with subtotal right-sided destructive pneumonia: a — radiography; б — tomosynthesis; в — multispiral computed tomography.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Симоновская Х.Ю. — аналитическая и исследовательская работа, написание текста статьи; Шолохова Н.А. — контроль всех этапов исследовательской работы, написание и редактирование текста статьи; Зайцева О.В. — руководство группой исследователей, обсуждение и редактирование текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. Simonovskaya H.Y. — analytical and research work, writing of the article; Sholokhova N.A. — monitoring of all steps of research work, writing and revision of the article; Zaytseva O.V. — leadership of a group of researchers; conversation and revision of the article. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hassen M, Toma A, Tesfay M, et al. Radiologic diagnosis and hospitalization among children with severe community acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6202405. doi: 10.1155/2019/6202405
2. Мирошниченко С.И., Урина Л.К. Томосинтез на базовой рентгенодиагностической системе. Киев: Медицина Украины, 2019. 42 с. [Miroshnichenko SI, Urina LK. Tomosynthesis on the basic X-ray diagnostic system. Kiev: Medicine of Ukraine; 2019. 42 p. (In Russ).]
3. Томосинтез / под ред. А.Ю. Васильева. Москва: Икар, 2020. 224 с. [Tomosynthesis. Ed. by A.Yu. Vasiliev. Moscow: Ikar; 2020. 224 p. (In Russ).]
4. Васильев А.Ю., Нечаев В.А., Блинов Н.Н., и др. Томосинтез в диагностике заболеваний органов грудной клетки. Учебное пособие. Москва, 2017. 35 с. [Vasiliev AY, Nechaev VA, Blinov NN, et al. Tomosynthesis in the diagnosis of diseases of the chest organs. Training manual. Moscow, 2017. 35 p. (In Russ).]
5. Боголепова Н.Н., Ростовцев М.В. Использование томосинтеза в детском лечебном учреждении // *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2013. № 2. С. 49–56. [Bogolepova NN, Rostovtsev MV. The use of tomosynthesis in a children's medical institution. *Pediatric Bulletin of the Southern Urals*. 2013;(2):49–56. (In Russ).]
6. Никитин М.М., Ратобылский Г.В. Цифровой томосинтез в диагностике и контроле эффективности лечения туберкулеза органов дыхания (обзор литературы) // *Медицинская визуализация*. 2016. № 3. С. 95–102. [Nikitin MM, Rato-bylsky GV. Digital tomosynthesis in the diagnosis and control of the effectiveness of treatment of tuberculosis of the respiratory organs (literature review). *Medical Visualization*. 2016;(3):95–102. (In Russ).]
7. Шолохова Н.А., Кульгускин И.Ю., Ганиева А.М., и др. Томосинтез в диагностике заболеваний костно-суставной системы у детей. Москва: Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, 2018. 38 с. [Sholokhova NA, Kulguskin IYu, Ganieva AM, et al. Tomosynthesis in the diagnosis of diseases of the bone and joint system in children. Moscow: Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov; 2018. 38 p. (In Russ).]
8. Lee JM, Partridge SC, Liao GJ, et al. Double reading of automated breast ultrasound with digital mammography or digital breast tomosynthesis for breast cancer screening. *Clin Imaging*. 2019;55:119–125. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.01.019
9. Ferrari A, Bertolaccini L, Solli P, et al. Digital chest tomosynthesis: the 2017 updated review of an emerging application. *Ann Transl Med*. 2018;6(5):91. doi: 10.21037/atm.2017.08.18
10. Zhang Y, Ren L, Vergalaso I, Yin FF. Clinical study of orthogonal-view phase-matched digital tomosynthesis for lung tumor localization. *Technol Cancer Res Treat*. 2017;16(6):866–878. doi: 10.1177/1533034617705716
11. Kruamak T, Edwards R, Cheng S, et al. Accuracy of digital tomosynthesis of the chest in detection of interstitial lung disease comparison with digital chest radiography. Comparative study. *J Comput Assist Tomogr*. 2019;43(1):109–114. doi: 10.1097/RCT.0000000000000780
12. Никитин М.М. Возможности цифрового томосинтеза в диагностике различных форм туберкулеза легких // *Russian Electronic Journal of Radiology (REJR)*. 2016. Т. 6, № 1. С. 35–47. [Nikitin MM. The possibilities of digital tomosynthesis in the diagnosis of various forms of pulmonary tuberculosis. *Russian Electronic Journal of Radiology (REJR)*. 2016;6(1):35–47. (In Russ).] doi: 10.18411/a-2016-004
13. Andronikou S, Lambert E, Halton J, et al. Guidelines for the use of chest radiographs in community-acquired pneumonia in children and adolescents. *Pediatr Radiol*. 2017;47(11):1405–1411. doi: 10.1007/s00247-017-3944-4
14. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество и Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; 2018. 88 с. [Community-acquired pneumonia. Clinical recommendations. Russian Respiratory Society and Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; 2018. 88 p. (In Russ).]
15. Нечаев В.А., Васильев А.Ю. Возможности томосинтеза в диагностике заболеваний и повреждений органов грудной клетки // *Современные технологии в медицине*. 2016. Т. 8, № 2. С. 59–64. [Nechaev VA, Vasiliev AY. Capabilities of tomosynthesis in diagnosing chest diseases and injuries. *Modern Technologies in Medicine*. 2016;8(2):59–64. (In Russ).] doi: 10.17691/stm2016.8.2.08
16. Боголепова Н.Н., Ростовцев М.В. Опыт использования томосинтеза в детском лечебном учреждении // *Медицинская визуализация*. 2010. № 2. С. 67. [Bogolepova NN, Rostovtsev MV. Experience of using tomosynthesis in a children's medical institution. *Medical Imaging*. 2010;(2):67. (In Russ).]
17. Vult von Steyern K, Björkman-Burtscher IM, Weber L, et al. Effective dose from chest tomosynthesis in children. *Radiat Prot Dosimetry*. 2014;158(3):290–298. doi: 10.1093/rpd/nct224
18. Blum A, Noël A, Regent D, et al. Tomosynthesis in musculoskeletal pathology. *Diagn Interv Imaging*. 2018;99(7-8):423–441. doi: 10.1016/j.diii.2018.05.001
19. Miyata K, Nagatani Y, Ikeda M, et al. A phantom study for ground-glass nodule detectability using chest digital tomosynthesis with iterative reconstruction algorithm by ten observers: association with radiation dose and nodular characteristics. *Br J Radiol*. 2017;90(1071):20160555. doi: 10.1259/bjr.20160555
20. Asplund SA, Johnsson AA, Vikgren J, et al. Effect of radiation dose level on the detectability of pulmonary nodules in chest tomosynthesis. *Eur Radiol*. 2014;24(7):1529–1536. doi: 10.1007/s00330-014-3182-1
21. Noel A, Ottenin MA, Germain C, et al. Comparison of irradiation for tomosynthesis and CT of the wrist. (In French). *J Radiol*. 2011;92(1):32–39. doi: 10.1016/j.jradio.2010.11.001
22. Johnsson AA, Vikgren J, Bath M. A retrospective study of chest tomosynthesis as a tool for optimizing the use of computed tomography resources and reducing patient radiation exposure. *Acad Radiol*. 2014;21(11):1427–1433. doi: 10.1016/j.acra.2014.06.002
23. Rakowski JT. Model evaluation of rapid 4-dimensional lung tomosynthesis. *Adv Radiat Oncol*. 2018;3(3):431–438. doi: 10.1016/j.adro.2018.03.001
24. Kim JH, Lee KH, Kim KT, et al. Comparison of digital tomosynthesis and chest radiography for the detection of pulmonary nodules: systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2016;89(1068):20160421. doi: 10.1259/bjr.20160421
25. Petersson C, Bath M, Vikgren J, Johnsson AA. An analysis of the potential role of chest tomosynthesis in optimising imaging resources in thoracic radiology. *Radiat Prot Dosimetry*. 2016;169(1-4):165–170. doi: 10.1093/rpd/ncw040
26. Quaiá E, Baratella E, Cernic S, et al. Analysis of the impact of digital tomosynthesis on the radiological investigation of patients with suspected pulmonary lesions on chest radiography. *Eur Radiol*. 2012;22(9):1912–1922. doi: 10.1007/s00330-012-2440-3

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

***Симоновская Хильда Юрьевна**, ассистент кафедры педиатрии; адрес: Российская Федерация, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: hildas@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9100-2773; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6636-3371>

Соавторы:

Шолохова Наталия Александровна, к.м.н., доцент; e-mail: sholohova@bk.ru; eLibrary SPIN: 6865-2462; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0412-4938>

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор; e-mail: olga6505963@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3090-4876; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>

AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

***Hilda Y. Simonovskaya**, Assistant Lecturer; address: 20/1, Delegatskaya street, Moscow, 127473, Russia; e-mail: hildas@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9100-2773; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6636-3371>

Co-authors:

Nataliya A. Sholokhova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; e-mail: sholohova@bk.ru; eLibrary SPIN: 6865-2462; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0412-4938>

Olga V. Zaytseva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; e-mail: olga6505963@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3090-4876; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>

ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОРТОДРОМНОГО ЛОВУШЕЧНОГО МЕТОДА ПРОВЕДЕНИЯ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОГО ЭЛЕКТРОДА ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ УСТРОЙСТВА РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© О.Л. Дубровин, П.Л. Шугаев

Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Челябинск, Российская Федерация

Обоснование. Основной целью имплантации устройства ресинхронизирующей терапии является ответ пациента в виде уменьшения симптоматики и увеличения фракции выброса, что удается достичь примерно в 50–70% случаев. При этом большое значение в эффективной работе устройства ресинхронизирующей терапии имеет возможность позиционировать левожелудочковый электрод в оптимальную зону на латеральной стенке левого желудочка, для чего используется ряд инструментов и технических приемов. В настоящей работе описан редкий технический прием для позиционирования левожелудочкового электрода при сложной анатомии венозной системы сердца — ортодромный ловушечный метод. **Описание клинического случая.** В госпиталь поступил пациент для имплантации устройства сердечной ресинхронизирующей терапии. Перед операцией были проведены все рутинные инструментальные и лабораторные методы диагностики. Интраоперационно при контрастировании венозной системы сердца выявлена невозможность имплантации левожелудочкового электрода в латеральную вену сердца по причине очень узкого диаметра. Для имплантации подходила заднелатеральная вена, которая также имела анатомические препятствия: впадение под острым углом, локальное сужение в проксимальной части. Позиционирование левожелудочкового электрода простым поступательным продвижением вперед, а также использование таких технических приемов, как субселективный катетер, введение нескольких коронарных проводников для сглаживания угла отхождения, были неэффективны, что и продиктовало необходимость использования ортодромного ловушечного метода позиционирования левожелудочкового электрода. **Заключение.** Клинический случай иллюстрирует несколько анатомических особенностей венозной системы сердца, способных затруднить продвижение и позиционирование левожелудочкового электрода, в частности острый угол впадения, выраженную извитость и локальное сужение целевой заднелатеральной вены, а также демонстрирует возможность эффективного и безопасного применения ортодромного ловушечного метода при имплантации левожелудочкового электрода.

Ключевые слова: клинический случай; венозная система сердца; ресинхронизирующая терапия; сердечная недостаточность; левожелудочковый электрод; ортодромный ловушечный метод.

Для цитирования: Дубровин О.Л., Шугаев П.Л. Опыт успешного применения ортодромного ловушечного метода проведения левожелудочкового электрода при имплантации устройства ресинхронизирующей терапии: клинический случай. *Клиническая практика.* 2021;12(3):112–119. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract76720>

Поступила 26.07.2021

Принята 08.09.2021

Опубликована 14.09.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечная ресинхронизирующая терапия является методом лечения пациентов с сердечной недостаточностью, у которых низкая фракция выброса сочетается с межжелудочковой диссинхронией. При этом, к сожалению, не все пациенты являются респондерами к данной терапии.

На сегодняшний день отсутствуют универсальные критерии, которые бы могли отнести человека однозначно к респондерам ресинхронизирующей терапии. Доля отвечающих на данный метод лечения пациентов, естественно, зависит от критерия, который выбран в качестве основополагающего для оценки эффекта сердечной ресинхронизирующей

A SUCCESSFUL PLACEMENT OF THE LEFT VENTRICULAR LEAD FOR THE CARDIAC RESYNCHRONIZATION DEVICE USING THE ORTHODROMIC SNARE TECHNIQUE: CLINICAL CASE

© O.L. Dubrovin, P.L. Shugaev

Federal Center for Cardiovascular Surgery (Chelyabinsk), Chelyabinsk, Russian Federation

Background: The main aim of Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) is a positive response of the patient, particularly, reduction of the symptoms and improvement of the heart contractility, that can be reached in 50–70% of patients. The possibility of appropriate positioning the left ventricular (LV) lead is of great importance for the response to CRT. Certain instruments and technical approaches are used for the placement of the LV lead. Here, we describe the use of the orthodromic snare technique, which is quite rare in practice, but allows one to overcome some anatomical obstacles. **Clinical case description:** Patient A., suffering from the heart failure with a low ejection fraction and left bundle branch block, was admitted to the hospital for CRT implantation. Before the operation, all the necessary routine instrumental and laboratory diagnostics was performed. During the operation, venography of the cardiac veins revealed unsuitability of the lateral cardiac vein for the placement of the LV lead due to its very small diameter. The posterolateral vein was suitable for the LV lead implantation but still had some anatomical difficulties: an acute angle of inflow and local stenosis in the proximal segment. During the procedure, the following techniques were used without success: positioning the LV lead by a simple translational movement forward, a subselective catheter, introduction of several coronary guides in order to smooth out the acute angle of inflow. These circumstances warranted the use of the orthodromic snare technique for a successful LV lead placement. **Conclusion:** This clinical case illustrates the possibility of a safe and effective use of the orthodromic snare technique for LV lead implantation. Such anatomical difficulties as a small diameter, acute angle of inflow, local stenosis have also been illustrated and discussed.

Keywords: clinical case; cardiac resynchronization therapy; heart failure.

For citation: Dubrovin OL, Shugaev PL. A successful placement of the left ventricular lead for the cardiac resynchronization device using the orthodromic snare technique: a clinical case. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(3):112–119. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract76720>

Submitted 26.07.2021

Revised 08.09.2021

Published 14.09.2021

ущей терапии: уменьшение клинической симптоматики, насосная функция левого желудочка (отражающаяся во фракции выброса), механическое ремоделирование миокарда левого желудочка. При этом положительный эффект метода в виде увеличения фракции выброса и уменьшения симптоматики наблюдается, по данным разных авторов, лишь у 50–70% пациентов [1, 2]. Факторами, влияющими на ответ пациента, являются AV/VV-тайминг, процент желудочковой стимуляции, сопутствующие заболевания (анемия, аритмия), неоптимальная медикаментозная терапия/низкая комплаентность пациента к медикаментозной терапии, ресинхронизирующая терапия пациентам с исходно узким QRS-комплексом, первичная дисфункция правого желудочка, неоптимальное положение левожелудочкового электрода [1].

В соответствии с данными литературы, наибольший процент нереспондеров обусловлен

неоптимальным положением левожелудочкового электрода и неадекватным таймингом AV/VV-интервалов, сопутствующей анемией, сопутствующими нарушениями ритма [1]. Целевой зоной для имплантации левожелудочкового электрода традиционно считается латеральная стенка левого желудочка, поэтому оптимальной венной для имплантации является латеральная вена сердца. Переднелатеральная и заднелатеральная вены сердца считаются субоптимальными при невозможности имплантации электрода в латеральную вену сердца или ее отсутствии. В переднюю и среднюю вены сердца электрод имплантировать нежелательно, так как, по некоторым данным, это сопряжено с более высоким процентом нереспондеров [1–3].

По данным литературы и собственным наблюдениям, при имплантации левожелудочкового электрода достаточно часто встречаются анато-

мические трудности, такие как особенности коронарного синуса (5–10% случаев), сложное строение целевых вен (15–30%) [4]. Анатомические особенности вен сердца, затрудняющие имплантацию левожелудочкового электрода, включают чрезмерно малый или чрезмерно большой диаметр целевой вены, локальное сужение (стеноз) вены, в том числе из-за мышечного мостика, острый угол отхождения вены, выраженную извитость вены, рассыпной тип строения вен [5].

При сложной анатомии венозной системы сердца для позиционирования левожелудочкового электрода возможно использовать ортодромный ловушечный метод, который используется крайне редко и имеет единичные упоминания в описании клинических случаев [5]. Суть ортодромного ловушечного метода позиционирования левожелудочкового электрода в следующем. По целевой вене в ортодромном направлении проводится коронарный проводник. Далее проводником осуществляется поиск коллатеральных вен, по одной из которых проводник проводится в любую другую вену сердца и выводится в большую вену сердца, где осуществляется захват проводника ловушкой. Таким образом образуется замкнутая петля. После этого по проводнику в ортодромном направлении проводится электрод в целевую вену. При этом наличие петли создает стабильность коронарного проводника. При продвижении электрода по проводнику исключается возможность вытягивания проводника, так как он фиксирован ловушкой. Если электрод встречает сопротивление, увеличивается сила поступательного движения, таким образом электрод может преодолеть острый угол отхождения вены, извитость вены, место сужения.

Метод имеет несколько ограничений. Во-первых, проводник нужно суметь ввести в вену, что при остром угле отхождения не всегда возможно. Во-вторых, необходимо наличие коллатералей, обеспечивающих саму возможность создания петли.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент А., 46 лет, поступил в клинику с выраженной сердечной недостаточностью, со сниженной фракцией выброса.

Анамнез жизни. В 2001 г. у пациента диагностирован ревматический порок аортального клапана, по поводу чего выполнено протезирование корня аорты аортальным гомографтом. В 2014 г. вслед-

ствие дисфункции гомографта и многососудистого поражения коронарных артерий выполнена повторная операция в объеме замены аортального гомографта, аутовенозного аортокоронарного шунтирования передней межжелудочковой артерии, ветви тупого края левой коронарной артерии и левожелудочковой ветви (заднебоковой ветви) правой коронарной артерии. С 2015 г. пациент страдает фибрилляцией предсердий, которая с 2018 г. приобрела постоянную форму, развилась полная блокада левой ножки пучка Гиса. На контрольной коронароангиографии (2019 г.) шунты функционируют. С 2019 г. у пациента постоянная одышка, отеки нижних конечностей.

По данным эхокардиографии в клинике: конечный диастолический размер 67 мм, левое предсердие 47 мм, правый желудочек 31 мм, правое предсердие 46×59 мм, фракция выброса 28%; визуализируется гомографт в проекции аортального клапана; максимальный градиент давления на аортальном клапане 5 мм рт.ст.; аортальная регургитация 1–2-й степени; дилатация полости и гипертрофия миокарда левого желудочка; диффузная гипокинезия стенок; митральная регургитация 2-й степени; трикуспидальная регургитация 1–2-й степени; систолическое давление в правом желудочке 33–35 мм рт.ст.

Пациент принимает постоянно Ксарелто, Диувер, Верошпирон, Кордарон, Бисопролол, Престариум.

Учитывая сердечную недостаточность с низкой фракцией выброса (28%) и полную блокаду левой ножки пучка Гиса, пациенту показана имплантация устройства ресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора с целью синхронизации работы желудочков и профилактики внезапной сердечной смерти. Постоянная форма фибрилляции предсердий обусловила проведение вторым этапом радиочастотной абляции атриовентрикулярного соединения. Учитывая постоянную форму фибрилляции предсердий, предсердный электрод при имплантации ресинхронизирующего устройства решено не устанавливать.

Ход операции

Интраоперационно состояние пациента стабильное. Имплантация ресинхронизирующего устройства проходила под местной анестезией раствором новокаина с доступом из левой подключичной области. Правожелудочковый электрод позиционирован в область верхушки правого же-

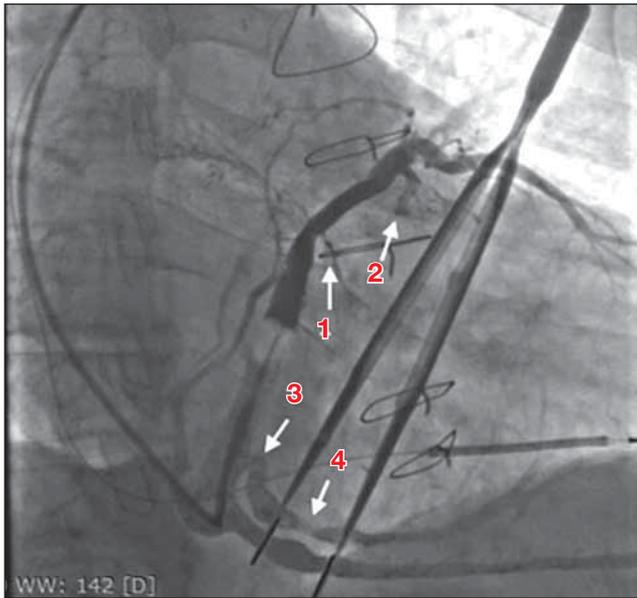


Рис. 1. Интраоперационное контрастирование венозной системы сердца (правая косая проекция, 30°): 1 — нитевидная латеральная вена сердца; 2 — переднелатеральная вена сердца, нитевидно сужающаяся через 1,5–2 см от устья; 3 — резкий изгиб в проксимальной части заднелатеральной вены сердца; 4 — дефект наполнения, изменяющий свою интенсивность вместе с кардиоциклом, обусловленный, вероятно, внешним препятствием (мышечный/соединительнотканый тяж).

Fig. 1. Contrasting the cardiac veins during the operation (right anterior oblique projection, 30°): 1 — filiform lateral cardiac vein; 2 — anterolateral cardiac vein, very narrow within 1.5–2 cm from the vein orifice; 3 — sharp flexion in the proximal part of the posterolateral cardiac vein; 4 — a defect of filling in the posterolateral cardiac vein, its intensity changing with the heart cycle.

лудочка стандартным способом. При позиционировании левожелудочкового электрода выполнено контрастирование венозной системы сердца, выявлено наличие латеральной вены сердца, которая считается оптимальной для имплантации левожелудочкового электрода. По данным рентгеноскопии, диаметр этой вены на всем протяжении был менее 1 мм (рис. 1). Переднелатеральная вена была достаточного диаметра в проксимальном участке на протяжении 1,5–2 см, затем нитевидно сужалась (см. рис. 1). Визуализирована достаточного диаметра заднелатеральная вена, отходящая от большой вены сердца на 2 см дистальнее устья средней вены сердца, идущая в область латеральной стенки левого желудочка. Заднелатеральная вена имела извитость (резкий изгиб) в проксимальном отделе и дефект наполнения, расположенный на 1,5 см дистальнее извитости, который, вероятно, обусловлен давлением на вену внешних анатоми-

ческих структур (мышечный или соединительнотканый мостик). При этом интенсивность дефекта наполнения изменялась вместе с кардиоциклом: усиливалась в систолу, уменьшалась в диастолу.

Для имплантации левожелудочкового электрода была выбрана заднелатеральная вена сердца. При попытке проведения проводника в заднелатеральную вену проводник заходил туда на глубину около 1 см мягкой частью дистального конца, и при дальнейшем продвижении жесткая часть дистального конца проводника увлекала за собой весь проводник в основное русло большой вены сердца. Для проведения проводника был успешно применен субселективный катетер с изогнутым концом, по которому коронарный проводник введен в заднелатеральную вену до ее дистальных отделов. При этом в дистальном отделе была найдена коллатераль со средней веной сердца, через которую проводник для большего упора введен в среднюю вену сердца, проведен по ней ретроградно и выведен в большую вену сердца. На данном этапе в большинстве случаев удается провести электрод по проводнику без значимых трудностей. Тем не менее при попытке провести электрод, он встречал сопротивление в области дефекта наполнения, петлей упирался в изгиб вены и, как следствие, не продвигался на нужную глубину в вену, выталкивая при попытке поступательного ортодромного продвижения систему доставки в противоположном направлении (рис. 2). Использовать противотракцию расположенного внутри электрода коронарного проводника не удавалось, так как вместо продвижения электрода вперед отмечалось лишь ретроградное вытягивание коронарного проводника. Позиционирование нескольких коронарных проводников для выпрямления вены также не дало результатов.

Было принято решение использовать ортодромный ловушечный метод позиционирования левожелудочкового электрода с целью преодоления имеющихся анатомических трудностей. В большую вену сердца была введена вторая система доставки, по которой проведена ловушка типа Goose Neck (гусиная шея) для захвата дистального конца коронарного проводника в большой вене сердца с целью формирования замкнутой петли (рис. 3, а). После создания петли из коронарного проводника электрод удалось завести и позиционировать в нужную зону (рис. 3, б), при этом стимуляционный полюс был расположен вблизи целевой зоны, что видно на правой и левой косой проекциях при

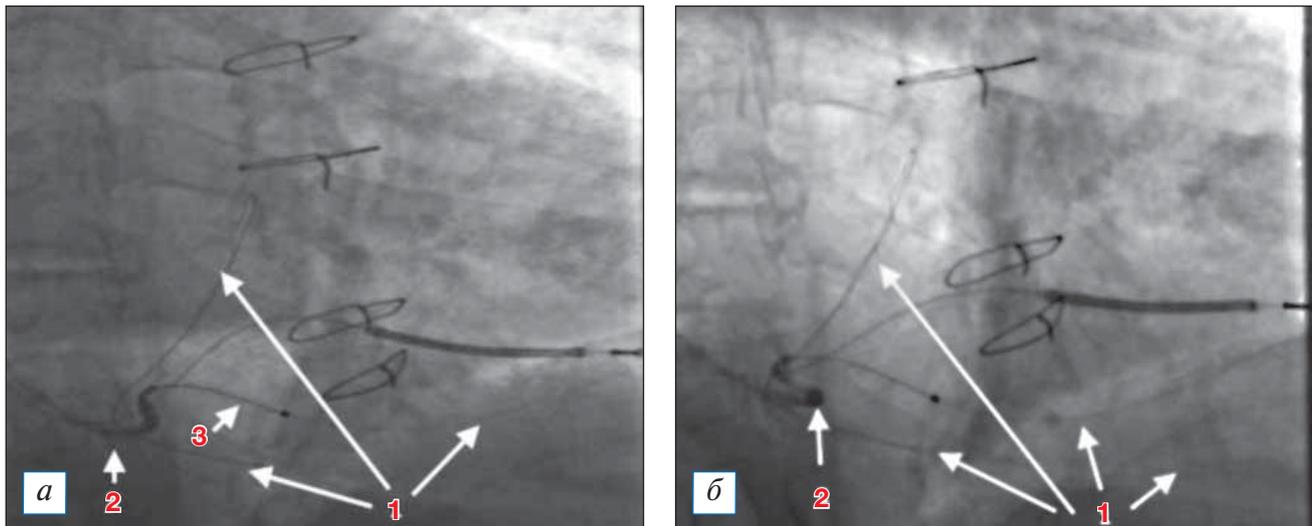


Рис. 2. Установленная система доставки. Проведение коронарного проводника в заднелатеральную вену (правая косая проекция, 30°): 1 — коронарный проводник, проведенный через селективный интродьюсер (2) в заднелатеральную вену, идущий через коллатераль в среднюю вену сердца и возвращающийся ретроградно в большую вену сердца; 2 — система доставки левожелудочкового электрода с установленным внутри селективным катетером, заходящим в устье заднелатеральной вены сердца (обращает на себя внимание выход селективного катетера из устья на панели 2б при попытке поступательного продвижения электрода по коронарному проводнику); 3 — электрод, проводимый по коронарному проводнику.

Fig. 2. Positioning the left ventricular lead delivery system into the coronary sinus. Passage of the coronary guidewire into the posterolateral vein (right anterior oblique projection, 30°): 1 — coronary guidewire has been introduced into the posterolateral vein with the help of a subselective catheter (2). The guidewire went through the collateral vein into the middle cardiac vein and returned in a retrograde manner to the great cardiac vein; 2 — the left ventricular lead delivery system with a subselective catheter inside. The tip of the subselective catheter was localized in the orifice of the posterolateral vein. It is remarkable, that during the attempts of pushing the left ventricular lead along the guidewire, the subselective catheter fell out of the posterolateral vein orifice (panel 2b); 3 — the left ventricular lead, that was passed along the guidewire.

рентгеноскопии (рис. 3, б; 4). Параметры порога стимуляции с дистального полюса левожелудочкового электрода в данной области — 2,0 В при 0,4 мс, сенсинг (порог чувствительности) — 11 мВ, импеданс — 750 Ом. Параметры порога стимуляции с полюса *ring 2* (второй кольцевой полюс) левожелудочкового электрода (расценен как наиболее предпочтительный для стимуляции по причине более близкого расположения к целевой зоне стимуляции левого желудочка) — 1,8 В при 0,4 мс, порог чувствительности — 7 мВ, импеданс — 698 Ом.

Дальнейший ход операции был стандартным. В итоге пациенту были установлены два электрода (право- и левожелудочковый) и подключен кардиовертер-дефибриллятор с кардиоресинхронизирующей терапией CRT-D Inogen (Бостонский научный центр, США).

Послеоперационное наблюдение

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Через неделю после имплантации выполнена радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения. После абляции CRT-D

Inogen настроен на стимуляцию в режиме VVIR (однокамерная желудочковая частотно-адаптивная электрокардиостимуляция) с базовой частотой 70 в мин. Процент стимуляции желудочков составлял 100%. Межжелудочковая задержка была подобрана по ширине комплекса QRS и составляла 20 мс с опережением левого желудочка. Вектор стимуляции LV ring2-Can (от второго кольцевого полюса до корпуса) выбран с учетом того, что электрод позиционирован таким образом, что полюс LV ring 2 (второй кольцевой полюс) расположен наиболее близко к целевой зоне стимуляции левого желудочка, с этого полюса не происходило захвата диафрагмального нерва, и был приемлемый порог стимуляции.

Визит пациента в клинику для наблюдения состоялся через 3 мес после операции, при этом субъективно пациент отмечал улучшение. Клинически сердечная недостаточность была компенсирована и проявлялась одышкой при нагрузке, небольшими отеками стоп. По данным ультразвукового исследования сердца, фракция выброса через 3 мес после операции составляла 42%, т.е. увеличилась на

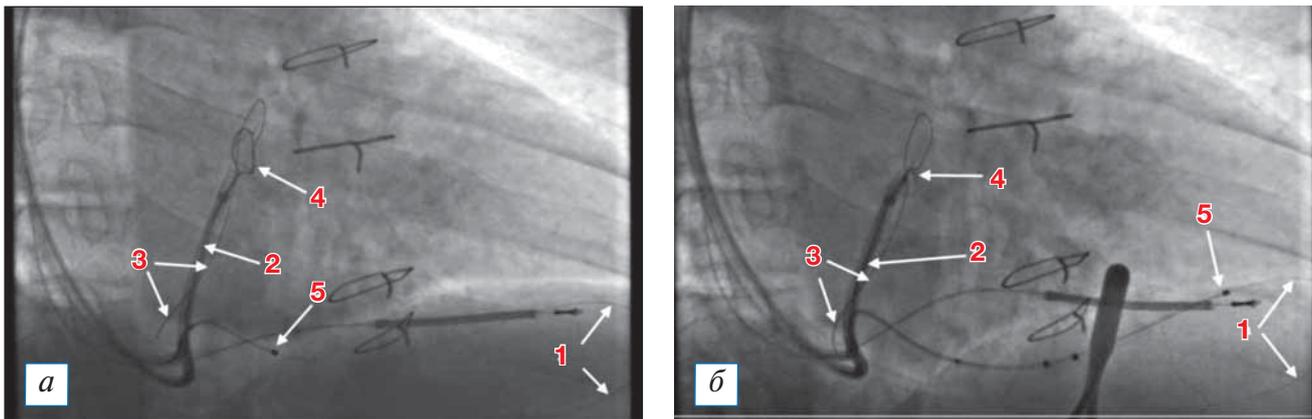


Рис. 3. Проведение левожелудочкового электрода в заднелатеральную вену сердца (правая косая проекция, 30°): 1 — коронарный проводник, проведенный в заднелатеральную вену сердца и через коллатераль уходящий в среднюю вену сердца; 2 — вторая система доставки, через которую проведена ловушка типа Goos Neck (на ее рентгенологическую тень накладывается восходящая часть коронарного проводника в большой вене сердца, который выходит из устья средней вены сердца); 3 — самая дистальная часть коронарного проводника, загибающегося в верхней части большой вены сердца и спускающегося обратно к устью коронарного синуса (на панели 3б — захвачен ловушкой в верхней части); 4 — ловушка типа Goos Neck, проведенная по второй системе доставки (на панели 3а — в распущенном состоянии, на панели 3б — захватывающая коронарный проводник в большой вене сердца, формируя замкнутую петлю коронарного проводника, идущего через заднелатеральную вену сердца, коллатераль, среднюю вену сердца); 5 — дистальный конец левожелудочкового электрода (на панели 3а — в проксимальной части заднелатеральной вены, на панели 3б — в дистальной части заднелатеральной вены в области латеральной стенки левого желудочка).

Fig. 3. Passage of the left ventricular lead into the posterolateral cardiac vein (right anterior oblique projection, 30°): 1 — coronary guidewire is in the posterolateral cardiac vein and is going through the collateral to the middle cardiac vein; 2 — the second left ventricular lead delivery system was positioned in the great cardiac vein. Within the second delivery system, the goose neck snare is introduced. The X-ray shadow of the snare overlaps with the shadow of the ascending part of the guidewire in the great cardiac vein; 3 — the most distal part of the guidewire folded in the upper part of the great cardiac vein and descending back to the coronary sinus ostium (in the 3-rd panel, the capture of the guidewire by the snare is shown); 4 — the goose neck snare is in the second lead delivery system (in panel 3a, the snare is relaxed, in panel 3б, the snare is tightened, the guidewire was captured with the formation of a closed loop, going through the posterolateral cardiac vein, collateral vein and middle cardiac vein); 5 — the distal tip of the left ventricular lead (in panel 3a — the lead tip is in the proximal part of the posterolateral vein, in panel 3б — the lead tip is in the distal part of the posterolateral vein).

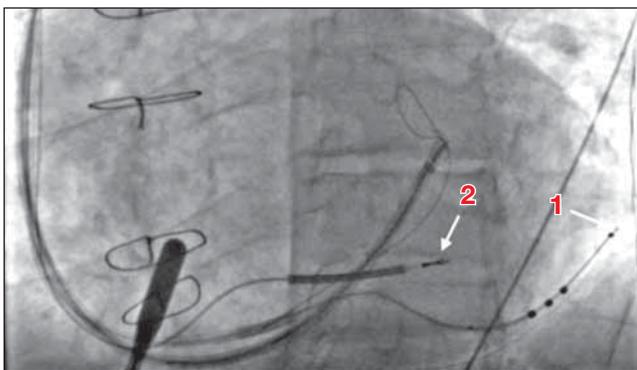


Рис. 4. Позиционированные правожелудочковый и левожелудочковый электроды в левой косой (30°) проекции: 1 — дистальный конец левожелудочкового электрода, располагающийся практически в средней трети латеральной стенки левого желудочка; 2 — дистальный конец правожелудочкового электрода, установленного в верхушку сердца (верхушечная часть межжелудочковой перегородки).

Fig. 4. The right ventricular lead and the left ventricular lead at the end of the operation (left anterior oblique, 30°): 1 — the distal tip of the left ventricular lead is in the middle part of the lateral ventricle wall; 2 — the distal tip of the right ventricular lead is in the heart apex.

14% по сравнению с исходным показателем. Таким образом, пациент расценен как респондер.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной проблемой во время операции была позиция левожелудочкового электрода, т.е. имплантируемая вена. В данном случае проведение электрода толщиной 6F в латеральную вену диаметром менее 1 мм представлялось невозможным. Одним из главных аргументов в пользу отказа от венопластики оптимальной вены было наличие достаточного диаметра субоптимального сосуда, в частности заднелатеральной вены сердца, куда и был имплантирован левожелудочковый электрод.

Трудности с проведением коронарного проводника в заднелатеральную вену обусловлены ее анатомическими особенностями. Резкий изгиб в проксимальной части существенно затруднял ее катетеризацию. Кроме того, внешнее препятствие, создававшее дефект наполнения при контрасти-

ровании, также затрудняло проведение электрода. Обстоятельства, при которых в отходящую под острым углом вену заходит дистальный кончик проводника, но не может достичь нужной глубины, объясняются строением проводников, имеющих более мягкий дистальный конец длиной 2–3 см. Интраоперационно систему возможно модифицировать, т.е. подогнуть дистальный мягкий конец, что позволит проводнику пройти в устье и достичь определенной глубины в вене даже с очень острым углом отхождения. Тем не менее на практике проводник заходит в нужную ветвь только мягкой частью, а жесткой направляется по основному руслу вены, увлекая за собой уже заведенный в целевую ветвь мягкий конец проводника. Такая же операционная картина в нашем наблюдении потребовала использования субселективного катетера.

Основной анатомической проблемой заднелатеральной вены после ее успешной катетеризации и заведения проводника стали резкий изгиб и сдавление в проксимальной части внешней структурой (предположительно соединительнотканной перетяжкой; рис. 1), что препятствовало поступательному движению электрода (рис. 2). Мы всегда ограничены в силе поступательного движения электрода по ряду причин: поступательное продвижение встретившего препятствие (например, изгиб вены, стриктура, мышечный или соединительнотканый мостик) электрода приводит к тому, что он, упираясь в препятствие, выталкивает ретроградно систему доставки вплоть до устья коронарного синуса, и дальнейшее его продвижение способно выбить систему доставки из венозной системы сердца в полость правого предсердия.

После безуспешного использования таких приемов, как противотракция коронарного проводника и проведение нескольких коронарных проводников для сглаживания острого угла отхождения вены и для упора, решено было применить ортодромный ловушечный метод позиционирования левожелудочкового электрода (рис. 3). Самое главное преимущество ортодромного ловушечного метода позиционирования левожелудочкового электрода — создание эффективного упора в виде петли. Когда сформирована замкнутая петля из коронарного проводника, то по ней возможно продвигать левожелудочковый электрод, осуществляя одновременно противотракцию коронарного проводника без риска его вытягивания из вены, так как его дистальная часть надежно фиксирована ловушкой.

Сердечная недостаточность в современной кардиологии является одной из глобальных проблем. Прогрессирование сердечной недостаточности многократно повышает риск внезапной сердечной смерти, ухудшает качество жизни. Ресинхронизирующая терапия является достаточно эффективным и порой единственным методом лечения пациентов с явлениями желудочковой диссинхронии, предоставляющим пациенту шанс улучшить свое состояние и продлить жизнь. Именно поэтому при планировании имплантации ресинхронизирующего устройства очень важно буквально бороться за каждого пациента, делать все возможное, чтобы пациент стал респондером данной терапии. Основное значение при сердечной ресинхронизирующей терапии имеет положение левожелудочкового электрода: чем ближе к целевой зоне стимулирующий полюс, тем больше шансов добиться положительного ответа пациента на лечение. Главным же фактором, определяющим возможность подведения электрода к целевой зоне, является анатомия венозной системы сердца. На наш взгляд, единственным случаем, когда электрод по венозной системе сердца ни при каких обстоятельствах невозможно поставить в целевую вену, является отсутствие этой самой вены, т.е. рассыпной тип венооттока. В большинстве других случаев анатомические трудности могут быть преодолены благодаря достаточно широкому набору инструментария и разработанных техник.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ортодромный ловушечный метод позиционирования левожелудочкового электрода — редко используемая техника, требующая навыков работы с проводниками, электродами, ловушками, а также технических условий и инструментов, временного ресурса. Тем не менее в случаях, когда все другие техники исчерпаны, данный метод является единственно возможным решением в проведении левожелудочкового электрода. В описанном клиническом примере метод применен успешно: выполнено позиционирование левожелудочкового электрода в оптимальную зону левого желудочка, достигнут хороший клинический результат в послеоперационном периоде. Таким образом, описанный клинический случай подтверждает возможность эффективного и безопасного применения ортодромного ловушечного метода при позиционировании левожелудочкового электрода.

Информированное согласие

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию анонимизированных сведений о его заболевании, результатов обследования и лечения (дата подписания: 18.05.2020).

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript (date: 18.05.2020).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Дубровин О.Л. — выполнение оперативного вмешательства, написание рукописи, подготовка иллюстративного материала; Шугаев П.Л. — написание рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. Dubrovin O.L — performed the operation of cardiac resynchronization with the device implantation, analyzed the case data, wrote the manuscript, prepared the illustrations; Shugaev P.L. — analyzed the case data, wrote the manuscript. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Дубровин Олег Леонидович;
адрес: Российская Федерация, 454128, Челябинск,
ул. Университетская набережная, д. 60-101;
e-mail: DOLDubrovin@gmail.com;
eLibrary SPIN: 3889-3003;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9601-4674>

Шугаев Павел Леонидович, к.м.н.,
e-mail: doc.shugaev@gmail.com;
eLibrary SPIN: 7293-8980

to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, et al. Understanding non-response to cardiac resynchronization therapy: common problems and potential solutions. *Heart Failure Reviews*. 2019;24(1):41–54. doi: 10.1007/s10741-018-9734-8
2. Leyva F, Nisam S, Auricchio A. 20 Years of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(10):1047–1058. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1178
3. Singh JP, Klein HU, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) Trial. *Circulation*. 2011;123(11):1159–1166. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000646
4. Stoia MA, Istratoaie S, Pop S, et al. The importance of lead positioning to improve clinical outcomes in cardiac resynchronization therapy. In: *Cardiac Diseases and Interventions in 21st Century*; December 11th, 2018. doi: 10.5772/intechopen.85488
5. Pothineni NV, Supple GE. Navigating challenging left ventricular lead placements for cardiac resynchronization therapy. *J Innov Cardiac Rhythm Manage*. 2020;11(5):4107–4117. doi: 10.19102/icrm.2020.110505

AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

Oleg L. Dubrovin, MD;
address: 60-101 Universitetskaya Naberegnaya,
454128, Chelyabinsk, Russia;
e-mail: DOLDubrovin@gmail.com;
eLibrary SPIN: 3889-3003;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9601-4674>

Pavel L. Shugaev, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: doc.shugaev@gmail.com;
eLibrary SPIN: 7293-8980